



# ԲԺՇԿՈՒԹՅՈՒՆ

## ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ

Գ Ի Տ Ա Տ Ե Ղ Ե Կ Ա Տ Վ Ա Կ Ա Ն Հ Գ Ա Ն Դ Ե Ս

ISSN 1829-1775



### Թ. 40 ՆՈՅԵՄԲԵՐ 2025



ԼՅԱՐԴԻ ԵՐԿՐՈՐԴԱՅԻՆ ԴԻՍՖՈՒԿՑԻԱՅԻ ԱՄԵՆԱՀԱՃԱԽ ԴԻՏՎՈՂ ԴՐՍԵՎՈՐՈՒՄՆԵՐԸ ՏԱՐԲԵՐ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՊԱԹՈԼՈԳԻԱՆԵՐՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ **ԷԶ 3**



ԹՈՋԱՅԻՆ ՀԻՊԵՐՏԵՆԶԻԱՅԻ ԱԽՏԱԾԱԳՈՒՄԸ, ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐԸ ԹՈՋԵՐԻ ԻՆՏԵՐՍԻՑԻԱԼ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԴԵՊՋՈՒՄ **ԷԶ 37**



ԲԱՐՁՐԱԳՈՒՅՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳՈՒՄ ՈՒՍԱՆՈՂՆԵՐԻ ԳԼԱՀԱՏՄԱՆ ՈՐԱԿԻ ԱՊԱՀՈՎՈՒՄԸ **ԷԶ 72**





ISSN 1829-1775



ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ԶԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ  
YEREVAN STATE MEDICAL UNIVERSITY AFTER M. HERATSI

**ԲԺՇԿՈՒԹՅՈՒՆ  
ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ  
ԳԻՏԱՏԵՂԵԿԱՏՎԱԿԱՆ ՀԱՆԴԵՍ**

**MEDICINE  
SCIENCE AND EDUCATION  
SCIENTIFIC AND INFORMATIONAL JOURNAL**

ՆՈՅԵՄԲԵՐ - №. 40  
NOVEMBER - No. 40

ԵՐԵՎԱՆ - 2025  
YEREVAN - 2025

## ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ ԿԱԶՄ

### Գլխավոր խմբագիր, խորհրդի նախագահ՝

Մուրադյան Ա.Ա. (Հայաստան)

### Գլխավոր խմբագրի տեղակալ, խորհրդի նախագահի տեղակալ՝

Տեր-Մարկոսյան Ա.Ա. (Հայաստան)

### Պատասխանատու քարտուղար՝

Բայկով Ա.Վ. (Հայաստան)

### Խմբագրական խորհուրդ՝

Ավետիսյան Ա.Ա. (Հայաստան) Շաքարյան Ա.Ա. (Հայաստան)  
 Ավագյան Տ.Գ. (Հայաստան) Շուքուրով Ֆ.Ա. (Տաջիկստան)  
 Բաբլոյան Ա.Ա. (Հայաստան) Պետրոսյան Ե. (Կանադա)  
 Ենկոյան Կ.Բ. (Հայաստան) Սահակյան Լ.Ա. (Հայաստան)  
 Էսկանդարյան Յ.Ա. (Շվեյցարիա) Միսակյան Յ.Ա. (Հայաստան)  
 Հակոբյան Վ.Պ. (Հայաստան) Ստեփանյան Ա.Ա. (Հայաստան)  
 Միրզոյան Ռ.Ս. (Ռուսաստան) Մուքիայան Յ.Վ. (Հայաստան)  
 Մկրտչյան Լ.Ս. (Հայաստան) Տատինյան Վ.Գ. (Հայաստան)  
 Մկրտչյան Ա.Լ. (Շվեդիա) Տուրլեյսկի Կ. (Լեհաստան)  
 Նավասարդյան Գ.Ա. (Հայաստան)

### Սրբագրիչներ՝

Հարությունյան Ա.Ա. (Հայաստան)

Մարդիյան Ս.Ա. (Հայաստան)

### Համակարգչային ձևավորող-օպերատոր՝

Աղաջանյան Ա.Ա. (Հայաստան)

## EDITORIAL BOARD

**Editor in Chief:** Muradyan A.A. (Armenia)

**Deputy Editor:** Ter-Markosyan A.S. (Armenia)

**Executive secretary:** Baykov A.V. (Armenia)

### Editorial advisory board:

Avetisyan S.A. (Armenia) Shakaryan A.A. (Armenia)  
 Avagyan T.G. (Armenia) Shukurov F.A. (Tajikistan)  
 Babloyan A.S. (Armenia) Petrosyan Y. (Canada)  
 Yenkovyan K.B. (Armenia) Sahakyan L.A. (Armenia)  
 Eskandaryan H.A. (Switzerland) Sisakyan H.S. (Armenia)  
 Hakopyan V. P. (Armenia) Stepanyan S.A. (Armenia)  
 Mirzoyan R.S. (Russia) Sukiasyan H.V. (Armenia)  
 Mkrtchyan L.N. (Armenia) Tatintsyun V.G. (Armenia)  
 Mkrtchian S.L. (Sweden) Turlejski K. (Poland)  
 Navasardyan G.A. (Armenia)

**Technical Editors:** Harutyunyan A.S. (Armenia)  
 Mardiyan M.A. (Armenia)

**Layout/Design:** Aghajanyan A.S. (Armenia)

Լրատվական գործունեություն իրականացնող՝  
 «Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան»  
 հիմնադրամ  
 Հասցե՝ Երևան, Կոռյունի 2, 0025  
 Հեռախոս՝ (+374 10) 58 25 32  
 Էլ. փոստ՝ msej@ysmu.am  
 Գրանցման համար՝ 222.160.840254  
 Պետոեզիստորի վկայականի համար՝ 03Ա990254,  
 տրված՝ 23.12.2014թ.  
 Տպաքանակ՝ 150  
 Համարի թողարկման պատասխանատու՝  
 Բայկով Ա.Վ.  
 Թողարկման տարեթիվ՝ 2025

Տպագրումը՝ «Մոնոպոլիստ» ՍՊԸ  
 Հասցե՝ ք. Երևան, Անդրանիկի 96/8  
 Հեռ.՝ (+374) 91 40 25 86

## ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆ	
ԼՅԱՐԴԻ ԵՐԿՐՈՐԴԱՑԻՆ ԴԻՍՖՈՒԿԿՑԻԱՑԻ ԱՍԵՆԱԶԱՃԱՆ ԴԻՏՎՈՐ ԴՐՍԵՎՈՐՈՒՄՆԵՐԸ ՏԱՐԲԵՐ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՊԱԹՈԼՈԳԻԱՆԵՐՈՎ ՀԻՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅԱՆ ԾՐՁԱՆՈՒՄ	3
ԲԵՆԶԵՏԻ ՀԻՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅԱՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ԲԱՐԴՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ. ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՊԶԵ ԵՎ ԿԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆ	10
ԳԻՆԵԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՈՒՌՈՒՑԵԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԳՐԻՆԴՅՈՒՆ	14
РОЛЬ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА И ЭНДОМЕТРИЯ В РЕПРОДУКТИВНОМ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ КОРРЕКЦИИ	24
COVID-19 ԸՆԹԱՑՔԻ ԱՌԱՆՁԱԶԱԿՍԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԵՐԵՎԱՆԵՐԻ ՏԱՐԲԵՐ ՏԱՐԻՁԱՑԻՆ ԽՄԲԵՐՈՒՄ (ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԱԿՆԱՐԿ)	29
ԹՈՔԱՑԻՆ ՀԻՊԵՐՏԵՆԶԻԱՑԻ ԱՆՏԱԾԱԳՈՒՄԸ, ԱՆՏՈՐՈՇՄԱՆ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱՆ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐԸ ԹՈՔԵՐԻ ԻՆՏԵՐՍԻՑԻԱԿԱՆ ՀԻՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԴԵՊԶԵՆՏ	37
ԴԵՐԵՐԻ ՖԱՐՄԱԿՈԳԵՆՈՄԻԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԴՆԱՏԱԿԱՆԱՑՎԱԾ ԴԵՐԱԲՈՒԺՄԱՆ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՈՒՄ	47
β-KAPPIOΦИЛЛЕН – РЕГУЛЯТОР ПРОЦЕССОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ТКАНЯХ	60
ՄԻԿՐՈԳԼԻՎԻ ԵՎ ՄՈՆՈՑԻՆՆԵՐԻ ԴԵՐԸ ԱԼՑԻՅՍԵՐԻ ՀԻՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅԱՆ ԶԱՐԳԱՑՄԱՆ ԵՎ ՆԵՅՐՈԲՈՐՈՒՄԱՆ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՆԵՐՈՒՄ	65
ԿՐԹՈՒԹՅՈՒՆ	
ԲԱՐՁՐԱԳՈՒՅՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳՈՒՄ ՈՒՄԱՆՈՂՆԵՐԻ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ՈՐԱԿԻ ԱՊԱՀՈՎՈՒՄԸ	72
ՕՏԱՐԵԿՐԱՑԻ ՈՒՄԱՆՈՂՆԵՐԻ ՆԱԽԱՊԱՏՐԱՍՏԱԿԱՆ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ԴԵՐԸ ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԵԽԻՔԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆՈՒՄ. ԲԱԶՄԱՍՅԱ ՓՈՐՁԻ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ	83
«ՓԻԼԻՍՈՓԱՑՈՒԹՅՈՒՆ» ԴԱՍԸՆԹԱՑԻ ԴԵՐԸ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԲԺՇԿԱ-ԱՌՈՂՁԱՊԱՅԱԿԱՆ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ՄԱՐՏԱԳՐԱՎԵՐՆԵՐԻՆ ՀԱՄԱՀՈՒՄԸ (ՀԻՄՆԱՀԱՐՑԻ ՀԱՐՑԱԴՐՈՒՄ)	92

<https://doi.org/10.56936/18291775-2025.40-3>

ՀՏԴ՝ 616.3-008.3-036.8

# ԼՅԱՐԴԻ ԵՐԿՐՈՐԴԱՅԻՆ ԴԻՍՖՈՒԿՑԻԱՅԻ ԱՄԵՆԱՅԱՃԱՆ ԴԻՏՎՈՂ ԴՐՍԵՎՈՐՈՒՄՆԵՐԸ ՏԱՐԲԵՐ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՊԱԹՈԼՈԳԻԱՆԵՐՈՎ ՀԻՎԱՆՂՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

Մալխասյան Ի.Է.<sup>1</sup>, Յովհաննիսյան Յ.Յ.<sup>1</sup>, Պետրոսյան Յ.Ռ.<sup>2</sup>, Օհանյան Ա.Ա.<sup>2</sup>, Գրիգորյան Կ.Յ.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ԵՊԲՀ անէսթեզիոլոգիայի և ինտենսիվ թերապիայի ամբիոն

<sup>2</sup> «Հերացի» թիվ 1 հիվանդանոցային համալիր

Ստացված է՝ 16.09.2025, գրախոսված է՝ 09.10.2025, ընդունված է՝ 30.10.2025

**Բանալի բառեր՝** լյարդի երկրորդային դիսֆունկցիա, կրիտիկական վիճակում գտնվող հիվանդներ:

Կրիտիկական վիճակներում գտնվող հիվանդների շրջանում լյարդային անբավարարության վաղ հայտնաբերումը և շտկումը շարունակում է մնալ արդի բժշկագիտության դժվար լուծելի խնդիրներից մեկը: Լյարդային անբավարարության եթիոպաթոգենետիկ մեխանիզմները բազմաբաղադրիչ են: Պատճառներից գլխավորը թերևս կարող է լինել այն հիմնական պաթոլոգիան, որի հետևանքով հիվանդը հայտնվել է ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքում, օրինակ՝ սեպտիկ վիճակներ, պոլիտրավմաներ, շոկային վիճակներ, տարատեսակ հետվիրահատական բարդություններ և այլն: Բացի դրանից, վերակենդանացման բաժանմունքում հիվանդները գրեթե միշտ ստանում են բազմաբաղադրիչ դեղորայքային բուժում, որը մեծացնում է նաև դեղերի տոքսիկ ազդեցության դերը լյարդային անբավարարության զարգացման գործում [1, 2, 3, 4, 5, 6]:

Մեր կողմից ձեռնարկված հետազոտության նպատակն էր բացահայտել տարբեր պաթոլոգիաների հետևանքով առաջացած լյարդային երկրորդային դիսֆունկցիայի (ԼԵԴ) դրսևորումներից առավել բնորոշները և ուսումնասիրել տարբեր գործոնների գերակշիռ դերը կրիտիկական վիճակներում գտնվող հիվանդների շրջանում լյարդային դիսֆունկցիայի առաջացման գործում:

## Հետազոտության նյութը և մեթոդները

Սույն պրոսպեկտիվ, կոհորտ հետազոտության մեջ ներառվել են «Հերացի» թիվ 1 համալսարանական հիվանդանոցի (ք. Երևան, Հայաստան) ինտենսիվ

թերապիայի բաժանմունքում (ԻԹԲ) 2014-2020 թթ. տարբեր պատճառներով բուժում ստացած կրիտիկական վիճակում գտնվող չափահաս հիվանդները, որոնց վերակենդանացման բաժանմունքում բուժման տևողությունը գերազանցել է չորս և ավելի մահճակալ – օրը:

Արական սեռի բուժառուների քանակը (116) կազմել է 58%, իսկ իգական սեռինը՝ (84) 42%: Բուժառուների տարիքը միջինը կազմել է 59,48±18,23:

Հետազոտության մեջ ներառվել են այն բուժառուները, որոնց դեպքում հոսպիտալացման ընթացքում նաև առաջացել են լյարդի դիսֆունկցիայի ախտանշաններ, որոնք արձանագրվել են լաբորատոր գործիքային հետազոտություններով: Հետազոտության մեջ չեն ներառվել այն հիվանդները, որոնք ի սկզբանե ունեցել են լյարդի՝ առաջնային ախտահարմամբ պայմանավորված դիսֆունկցիայի ախտանշաններ (վիրուսային հեպատիտներ, լյարդի ցիռոզներ, վարակային հիվանդություններ և այլն):

Ըստ ախտորոշման՝ հիվանդները բաժանվել են 5 հիմնական խմբերի:

- ◆ Խումբ 1. Գլխուղեղային տարբեր հիվանդություններ՝ ներառյալ գլխուղեղի անոթային կատաստրոֆաները (հեմոռագիկ և իշեմիկ ինսուլտներ, գլխուղեղի բորբոքային հիվանդություններ, մեկուսացված գանգուղեղային վնասվածքներ), ընդ որում այս խմբում են նաև բաց և փակ նյարդավիրաբուժական միջամտության (պատռված անևրիզմների և կավերնոմաների դեպքում ներանոթային պարույրների տեղադրում, ներզանգային անոթների ստենտավորումներ, ներզանգային մալֆորմացիաների փակումներ օնիքսով, դեկոմպրեսիվ տրեպանացիաներ, գլխուղեղից ծավալուն գոյացությունների հեռացում) ենթարկվածները: Այս խումբը կազմել է հետազոտվող հիվանդների 1/3-ը (n=63, 31,5%):
- ◆ Խումբ 2. Սուր սիրտ-անոթային և/կամ սուր շնչական անբավարարությամբ հիվանդներ: Այս խմբում ներառվել են սրտամկանի սուր վնասմամբ և սրտի

## \* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

**Ի.Է. Մալխասյան**  
ԵՊԲՀ, անէսթեզիոլոգիայի և ինտենսիվ թերապիայի ամբիոն  
Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոռյունի 2  
Էլ. փոստ՝ imalkhas@mail.ru  
Հեռ.՝ (+374) 91 45 62 75

արտամղման կտրուկ նվազմամբ, փականային անբավարարություններով և ֆունկցիայի տուժմամբ, թոքային զարկերակացողունի թրոմբոէմբոլիայով, սուր շնչառական անբավարարությամբ հիվանդները: Շնչառական անբավարարությունները եղել են ինչպես թոքային հյուսվածքի ախտահարման՝ թոքաբորբերի, չափահասների շնչառական դիսթրես համախտանիշի, այնպես էլ շնչուղիների տարաբնույթ ախտահարման (թոքերի բրոնխիալ օբստրուկտիվ հիվանդություններ, բրոնխային ասթմա) հետևանք: Այս խումբը կազմել է հետազոտվող հիվանդների 22,5% (n=45),

- ◆ Խումբ 3. Վնասվածքներով հիվանդներ, որոնցում ներառվել են պոլիտրավմա ախտորոշմամբ հիվանդները, մասնավորապես այս խմբում հետազոտության են ենթարկվել բազմակի, զուգակցված վնասվածքներով հիվանդների տվյալները, որոնք ունեցել են հենաշարժական համակարգի սեզմենտների և ներքին օրգանների վնասում մեկ կամ մի քանի անատոմիական հարթակներով, կատարվածներ: Այս խումբը կազմել է հետազոտվող հիվանդների 20%-ը (n=40):
- ◆ Խումբ 4. Սուր վիրաբուժական պաթոլոգիաներով հիվանդների խմբում են խոռոչավոր օրգանների թափածակումներով, արյունահոսություններով, մարսողական ուղու տարբեր հատվածների մասնահատումներով հիվանդները: Այս խմբում են նաև հիպովոլեմիկ, հեմոռագիկ շոկերով հիվանդները: Խմբում ընդգրկված հիվանդները կազմել են բոլոր հետազոտվողների 20%-ը (n=40):
- ◆ Խումբ 5. Վերջին խմբում հետազոտվել են այլ, համեմատաբար սակավ հանդիպող պատճառներով ինտենսիվ թերապիայի կարիք ունեցող հիվանդները ինչպիսիք են դեկոմպենսացված շաքարային դիաբետով, տարբեր էկզոգեն թունավորումներով բուժառուները: Այս խումբը կազմել է հետազոտվող հիվանդների 6%-ը (n=12):

Հիվանդների ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքում տևողությունը միջինը կազմել է 11,28±8,55 օր: 127 անձ (63,5%) ԻԹԲ-ում բուժվելուց հետո տեղափոխվել է ստացիոնար այլ բաժանմունքներ, իսկ 73 անձի դեպքում (36,5%) արձանագրվել է մահ:

Կատարվել է կլինիկական, գործիքային և լաբորատոր ցուցանիշների, ինչպես նաև դրանց հիման վրա հիվանդների ընդհանուր վիճակի ծանրության աստիճանի գնահատում և համեմատություն ԻԹԲ ընդունելուց անմիջապես հետո (նախնական, T<sub>0</sub>), ինտենսիվ թերապիայի ընթացքում (միջանկյալ, T<sub>m</sub>) և հիվանդի վերջին մահճակալային օրը՝ նախքան դուրսգրումը կամ

մահվան օրը (վերջնական, T<sub>բ</sub>):

Ընդհանուր վիճակի ծանրության աստիճանն ԻԹԲ ընդունվելու պահին գնահատվել է APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) սանդղակով՝ առցանց հաշվիչի միջոցով:

Օրգան-համակարգերի անբավարարության աստիճանը որոշվել է SOFA II (Sequential Organ Failure Assessment II) սանդղակով, օրը 1 անգամ, կրկին առցանց հաշվիչի միջոցով:

Բոլոր 200 հիվանդների դեպքում APACHE II-ը կազմել է միջինը 16,46±7,27 միավոր: SOFA-ի առավելագույն արժեքը (SOFA<sub>max</sub>) արձանագրվել է ԻԹԲ ընդունվելուց 5,47±5,99 օր անց և ընդհանուր ընտրանքի դեպքում կազմել է միջինը 7,24±3,43 միավոր:

Հետազոտության ընթացքում նպատակը մեկն է եղել բացահայտել լյարդի՝ տարբեր պաթոլոգիաների հետևանքով առաջացած երկրորդային դիսֆունկցիայի (ԼԵԴ) ախտանշանները: ԼԵԴ-ը գնահատվել է Տրանի և ուր. (Tran et al., 1990) չափանիշներով, որոնք առաջարկվել են ԻԹԲ հիվանդների շրջանում լյարդի ֆունկցիաները գնահատելու համար: Դրանք են.

- ◆ Կոնյուգատիվ ֆունկցիա. ընդհանուր և կապված բիլիռուբին (մմոլ/լ) կամ դեղնուկ, հեմոլիզի բացակայություն:
  - ◆ Լյարդաբջջային վնասում. ալանինամինոտրանսֆերազի (ԱԼԱՏ, ALT) և ասպարտատամինոտրանսֆերազի (ԱՍԱՏ, AST) երկու անգամ բարձր նորմայի թույլատրելի սահմանից (ԼԹՍ) և էնցեֆալոպաթիա, գամա-գլյուտամիլտրանսֆերազի (ԳԳՏ, GGT)>51 միավոր/լ, հիմնային ֆոսֆատազա (Aphos)>125 միավոր/լ:
  - ◆ Սինթետիկ ֆունկցիա. ալբումին (Alb) <35 (գ/լ), ինչպես նաև բուժման ընթացքում զարգացած կոագուլոպաթիա (ՄՆՀ>1,4, ՄԱԹԺ>35վրկ.):
- Լաբորատոր հետազոտություններում ներառվել են երակային արյան հետազոտությունները՝
- ◆ արյան էլեկտրոլիտային կազմը, գլյուկոզի, լակտատի, միզանյութի և կրեատինինի պարունակությունը «Cobas e 311» սարքի միջոցով,
  - ◆ զարկերակային և երակային (ներքին լծերակից արտահոսող) արյան մեջ գազերի (թթվածնի և ածխաթթու գազի) պարունակությունը և արյան սատուրոմետրիան, որն իրականացվել է «Cobas e 121» սարքով,
  - ◆ ալբումինի (գ/լ), հիմնային ֆոսֆատազայի (միավոր/լ), ընդհանուր և կապված բիլիռուբինի (միկրոմոլ/լ), ԳԳՏ (միավոր/լ), ԱԼԱՏ (միավոր/լ), ԱՍԱՏ (միավոր/լ) պարունակությունը որոշվել է «Cobas e 411» սարքով,

**Աղյուսակ 1.**

Լյարդի պրոտեինի սինթեզի և հեմոստատիկ ֆունկցիաների խանգարումների դինամիկան հոսպիտալիզացման ընթացքում (n = 200)

Դեպքերի ընդհանուր քանակը												
	Հոսպիտալիզացման 1-ին օրը				Հոսպիտալիզացման 3-5-րդ օրերին				Հոսպիտալիզացման վերջին օրը			
	APTT0	INR0	PTI0	Alb0	APTTm	INRm	PTIm	Albm	APTTf	INRf	PTIf	Albf
Բոլորը (n = 200)	56 (28%)	102 (51%)	43* (22%)	111* (56%)	52 (26%)	120 (60%)	33 (17%)	47 (24%)	69* (35%)	125* (63%)	25 (13%)	30 (15%)
1. Գլխուղեղի պաթոլոգիա (n = 63)	13 (7%)	20 (10%)	19* (10%)	51* (26%)	11 (2%)	30 (4%)	14 (1%)	25 (1%)	19* (10%)	37* (19%)	14 (7%)	9 (5%)
2. Սիրտ-անոթ, շնչակ. (n = 45)	12 (6%)	24 (12%)	6 (3%)	15* (8%)	10 (5%)	22 (11%)	8* (4%)	6 (3%)	19* (10%)	28* (14%)	5 (3%)	5 (3%)
3. Վնասվածքներ (n = 40)	13 (7%)	22 (11%)	9* (5%)	28* (14%)	14* (7%)	32* (16%)	3 (2%)	8 (4%)	13 (7%)	28 (14%)	2 (1%)	7 (4%)
4. Վիրաբուժական (n = 40)	17* (9%)	29* (15%)	7* (4%)	12* (6%)	15 (6%)	29* (15%)	6 (7%)	6 (13%)	12 (6%)	24 (12%)	3 (2%)	6 (3%)
5. Այլ (n = 12)	1 (1%)	7 (4%)	2* (1%)	5* (3%)	3 (8%)	8* (15%)	2* (3%)	2 (3%)	6* (3%)	8* (4%)	1 (1%)	3 (2%)
Դեպքերի տոկոսը տվյալ խմբում												
	APTT0	INR0	PTI0	Alb0	APTTm	INRm	PTIm	Albm	APTTf	INRf	PTIf	Albf
Բոլորը (n = 200)	28%	51%	22%	56%	14%	5%	18%	46%	19%	21%	39%	82%
Գլխուղեղի պաթոլոգիա (n = 63)	21%	32%	30%	81%	8%	2%	14%	51%	29%	19%	22%	84%
Սիրտ-անոթ, շնչակ. (n = 45)	27%	53%	13%	33%	13%	4%	22%	44%	29%	31%	56%	82%
Վնասվածքներ (n = 40)	33%	55%	23%	70%	3%	0%	3%	30%	45%	55%	25%	85%
Վիրաբուժական (n = 40)	43%	73%	18%	30%	33%	18%	30%	58%	33%	38%	60%	80%
Այլ (n = 12)	8%	58%	17%	42%	25%	0%	25%	42%	42%	25%	33%	67%

\* Ամենաբարձր ցուցանիշները գրանցվել են հոսպիտալիզացման տարբեր ժամանակահատվածներում:

- ◆ զարկերակային և երակային արյան մեջ զագերի (թթվածնի և ածխաթթվի) պարունակությունը և արյան սատուրացիան որոշվել է «Cobas e 121» սարքով,
- ◆ մակարդեյիության ցուցանիշներից որոշվել են մասնակի ակտիվացված թրոմբոպլաստինային ժամանակը (ՄԱԹժ, APTT), միջազգային նորմալացված հարաբերությունը (ՄՆՅ, INR), պրոթրոմբինային ինդեքսը (PTI):

Տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը կատարվել է R վիճակագրական ծրագրով (R version 3.6.3, R Foundation for Statistical Computing): Տարբեր ժամանակային կետերում ( $T_0$ ,  $T_m$  և  $T_f$ ) հիվանդների բնութագրերը ներկայացնելու համար կիրառվել է նկարագրական վիճակագրություն՝ կատեգորիկ փոփոխականների դեպքում օգտագործելով հաճախություններ և համամասնություններ, իսկ շարունակական փոփոխականների դեպքում՝ կենտրոնական հակվածության (միջին) և փոփոխականության (ստանդարտ շեղում) չափանիշներ: Համեմատվող խմբերի միջև կատեգորիկ

փոփոխականների տարբերությունները գնահատվել են Փիրսոնի  $\chi^2$ -թեստի, իսկ շարունակական փոփոխականներինը՝ Ստյուդենտի t-թեստի միջոցով (կամ Մանի-Ուիլիսոնի-Վիլկոքսոնի U-թեստի միջոցով ոչ պարամետրիկ բաշխման դեպքում): Հավաստիության մակարդակ է սահմանվել  $p < 0,05$ : Պարամետրերի գնահատանքների հետ միասին ներկայացվել են նաև 95% վստահության միջակայքերը (95%CI):

**Ստացված արդյունքները և քննարկումը**

Առաջադրված խնդրի համաձայն՝ մենք փորձեցինք պարզել, թե լյարդի դիսֆունկցիայի որ գործոններն էին առավել բնորոշ մեր կողմից հետազոտված հիվանդների տարբեր խմբերում, և որքանով էին դիսֆունկցիայի նման դրսևորումները հուսալի: 1-ին, 2-րդ և 3-րդ աղյուսակներում ներկայացված վիճակագրական տվյալները հնարավորություն տվեցին եզրակացնելու, որ գրեթե բոլոր հետազոտված խմբերում գրանցվել են լյարդի դիսֆունկցիայի տարբեր դրսևորումներ, որոնք հոսպիտալիզացման ընթացքում ենթարկվել են դինամիկ

**Աղյուսակ 2.**

Լյարդի ցիտոլիտիկ ֆունկցիայի խանգարումների դինամիկան հոսպիտալիզացման ընթացքում (n = 200)

Դեպքերի ընդհանուր քանակը												
	Հոսպիտալիզացման 1-ին օրը				Հոսպիտալիզացման 3-5-րդ օրերին				Հոսպիտալիզացման վերջին օրը			
	Aphos	GGT	ALT	AST	Aphos	GGT	ALT	AST	Aphos	GGT	ALT	ASTf
Բոլորը (n = 200)	35 (18%)	92 (46%)	37 (19%)	42 (21%)	36 (18%)	111 (56%)	76 (38%)	95* (48%)	43* (22%)	117* (59%)	78* (39%)	82 (41%)
Գլխուղեղի պաթոլոգիա (n = 63)	9 (5%)	32 (16%)	18 (9%)	12 (6%)	9 (2%)	39 (3%)	20 (2%)	26* (2%)	16* (8%)	45* (23%)	21* (11%)	25 (13%)
Սիրտ-անոթ, շնչակ. (n = 45)	10* (5%)	20 (10%)	13 (7%)	14 (7%)	8 (4%)	24 (12%)	16 (8%)	19* (10%)	8 (4%)	26* (13%)	21* (11%)	19* (10%)
Վնասվածքներ (n = 40)	1 (1%)	12 (6%)	18 (9%)	22 (11%)	4 (2%)	20* (10%)	20 (10%)	25* (13%)	5* (3%)	20* (10%)	17 (9%)	18 (9%)
Վիրաբուժական (n = 40)	12* (6%)	23* (12%)	13 (7%)	15 (8%)	11 (5%)	23* (20%)	16* (10%)	21* (13%)	11 (6%)	20 (10%)	15 (8%)	16 (8%)
Այլ (n = 12)	3 (2%)	5 (3%)	5 (3%)	3 (2%)	4* (6%)	5 (12%)	4 (8%)	4 (11%)	3 (2%)	6* (3%)	4 (2%)	4 (2%)

Դեպքերի տոկոսը տվյալ խմբում												
	Հոսպիտալիզացման 1-ին օրը				Հոսպիտալիզացման 3-5-րդ օրերին				Հոսպիտալիզացման վերջին օրը			
	Aphos	GGT	ALT	AST	Aphos	GGT	ALT	AST	Aphos	GGT	ALT	AST
Բոլորը (n = 200)	18%	46%	19%	21%	18%	56%	38%	48%	22%	59%	39%	41%
Գլխուղեղի պաթոլոգիա (n = 63)	14%	51%	29%	19%	14%	62%	32%	41%	25%	71%	33%	40%
Սիրտ-անոթ, շնչակ. (n = 45)	22%	44%	29%	31%	18%	53%	36%	42%	18%	58%	47%	42%
Վնասվածքներ (n = 40)	3%	30%	45%	55%	10%	50%	50%	63%	13%	50%	43%	45%
Վիրաբուժական (n = 40)	30%	58%	33%	38%	28%	58%	40%	53%	28%	50%	38%	40%
Այլ (n = 12)	25%	42%	42%	25%	33%	42%	33%	33%	25%	50%	33%	33%

\* Ամենաբարձր ցուցանիշները գրանցվել են հոսպիտալիզացման տարբեր ժամանակահատվածներում:

(ինչպես դրական, այնպես էլ բացասական) տարբեր փոփոխությունների:

Հոսպիտալիզացման սկզբնական շրջանում ամենաարտահայտվածը (հիվանդների 56%-ի դեպքում) հիպոպրոտեինեմիայի (հիպոպրոբլիսեմիա) դրսևորումներն էին, որոնք իրենց հերթին ամենալուրջն էին 1-ին խմբի հիվանդների շրջանում, որոնք ունեին ուղեղային անոթային պաթոլոգիաներ (հիվանդների 26%-ի դեպքում) և բազմակի վնասվածքներ (հիվանդների 14%-ի դեպքում): Հեմոստազի խանգարումները գրանցվել են նմանատիպ հաճախականությամբ հիվանդների ընդհանուր քանակի դեպքում (հիվանդների 28%-ի դեպքում աճ է գրանցվել, 51%-ի դեպքում՝ միջազգային նորմալիզացված հարաբերության (INR) աճ, իսկ 22%-ի դեպքում՝ պրոթրոմբինային ինդեքսի նվազում): Սակայն ի տարբերություն հիպոպրոտեինեմիայի՝ այս պարամետրերի փոփոխությունը ավելի բնորոշ էր վիրաբուժական հիվանդներին, որին հաջորդում էին միայն սիրտ-անոթային պաթոլոգիաներով և բազմակի վնասվածքներով հիվանդները:

Լյարդի ցիտոլիտիկ ֆունկցիայի վատթարացման

առաջին և ամենալուրջ նշաններից մեկը GGT-ի աճն էր (հիվանդների 46%-ի դեպքում), որն առավել ցայտուն էր ուղեղային անոթների պաթոլոգիաներով (դեպքերի 16%-ը) և վիրաբուժական պաթոլոգիաներով (դեպքերի 12%-ը) հիվանդների շրջանում: Այս տվյալների համաձայն (սակայն ավելի փոքր չափով)՝ նշվել է նաև ALT-ի (հիվանդների 19%-ի դեպքում) և AST-ի (հիվանդների 21%-ի դեպքում) աճ: Սակայն դրանց աճը ամենից հաճախ նկատվել է բազմակի վնասվածքներ ունեցող հիվանդների շրջանում (համապատասխանաբար՝ ALT՝ հիվանդների 9%-ի և AST՝ հիվանդների 11%-ի դեպքում):

Ավելի փոքր չափով, հոսպիտալիզացման այս փուլում, խոլեստատիկ լյարդի ֆունկցիան տուժել է (հիվանդների 14%-ի դեպքում), իսկ բիլիռուբինի աճը ամենից հաճախ գրանցվել է վիրաբուժական պաթոլոգիաներով հիվանդների շրջանում (դեպքերի 12%-ը):

Ինչպես արդեն նշվեց, այս տվյալները հետազայում զգալիորեն փոխվել են: Մենք վերլուծեցինք դիտարկվող պարամետրերի դինամիկ փոփոխությունները՝ օգտագործելով Ստյուդենտի t-թեստի միջին վիճա-

**Աղյուսակ 3.**

Լյարդի խոլեստատիկ ֆունկցիայի խանգարումների դինամիկան հոսպիտալիզացման ընթացքում (n = 200)

	Դեպքերի բա- նակը - Bilt0	ընդհանուր տոկոսային հա- րաբերություն	տոկոսային հա- րաբերություն տվյալ խմբում	Դեպքերի բա- նակը - Bilc0	ընդհանուր տոկոսային հա- րաբերություն	տոկոսային հա- րաբերություն տվյալ խմբում
<b>Լյարդի խոլեստատիկ ֆունկցիաների խանգարումները հոսպիտալիզացման 1-ին օրը</b>						
Բոլորը (n = 200)	28	14%	14%	10	5%	5%
Գլխուղեղի պաթոլոգիա (n = 63)	5	3%	8%	1	1%	2%
Սիրտ-անոթ, շնչակ. (n = 45)	6	3%	13%	2	1%	4%
Վնասվածքներ (n = 40)	1	1%	3%	0	0%	0%
Վիրաբուժական (n = 40)	13	7%	33%	7	4%	18%
Այլ (n = 12)	3	2%	25%	0	0%	0%
<b>Լյարդի խոլեստատիկ ֆունկցիաների խանգարումները հոսպիտալիզացման ընթացքում (3-5-ին օրերին)</b>						
Բոլորը (n = 200)	49*	25%*	25%	27*	14%*	14%
Գլխուղեղի պաթոլոգիա (n = 63)	11*	2%*	17%	6*	1%*	10%
Սիրտ-անոթ, շնչակ. (n = 45)	11*	6%*	24%	4*	2%*	9%
Վնասվածքներ (n = 40)	10	5%	25%	4*	2%*	10%
Վիրաբուժական (n = 40)	14*	6%*	35%	12*	3%*	30%
Այլ (n = 12)	3	2%	25%	1	6%	8%
<b>Լյարդի խոլեստատիկ ֆունկցիաների խանգարումները վերջին օրը</b>						
Բոլորը (n = 200)	28	14%	14%	13	7%	7%
Գլխուղեղի պաթոլոգիա (n = 63)	6	3%	10%	3	2%	5%
Սիրտ-անոթ, շնչակ. (n = 45)	6	3%	13%	4*	2%*	9%
Վնասվածքներ (n = 40)	6	3%	15%	2	1%	5%
Վիրաբուժական (n = 40)	7	4%	18%	4	2%	10%
Այլ (n = 12)	3	2%	25%	0	0%	0%

\* Ամենաբարձր ցուցանիշները գրանցվել են հոսպիտալիզացման տարբեր ժամանակահատվածներում:

կազմակերպության արժեքները. Ստացված արդյունքները միանշանակ չէին: Ուսումնասիրության երկրորդ և վերջին փուլերում առաջին փուլի համեմատ (փուլերը պայմանականորեն նշանակվում են I, II և III թվերով) մի շարք դինամիկ փոփոխություններ են կատարվել ուսումնասիրության երկրորդ և վերջին փուլերում: Չափված տվյալներում համակարգված (միջխմբային) դիսպերսիայի և պատահական (ներխմբային) դիսպերսիայի հարաբերակցությունը որոշելու համար մենթ դիմել ենք դիսպերսիայի վերլուծության ANOVA

մեթոդի կիրառմանը:

Լյարդի սպիտակուցային սինթետիկ ֆունկցիայի վիճակագրորեն նշանակալի բացասական փոփոխություններ են գրանցվել հոսպիտալիզացման երկրորդ և երրորդ փուլերում՝ բազմակի վնասվածքներով (II փուլ -  $P=0,0000177^*$ , III փուլ -  $P=0,000005^*$ ) և վիրաբուժական պաթոլոգիաներով (II փուլ -  $P=0,0000063^*$ , III փուլ -  $P=0,0000050^*$ ) հիվանդների դեպքում, իսկ սիրտ-անոթային պաթոլոգիաներով հիվանդների դեպքում դրանք վիճա-

կազմողներն նշանակալի բնույթ են ստացել միայն հոսպիտալացման վերջին փուլում (III փուլ -  $P=0,0004969^*$ ) ( $*P<0,05$  - վիճակագրորեն նշանակալի):

Կրիտիկական նշանակալի հեմոստագի խանգարումներ (մասնավորապես ARTT) գրանցվել են միայն հոսպիտալացման վերջին փուլում գտնվող վիրաբուժական պաթոլոգիաներով հիվանդների դեպքում (III փուլ -  $P=0,039764^*$ ) ( $*P<0,05$  - վիճակագրորեն նշանակալի): Չոսպիտալացման վերջին փուլերում սրտային (III փուլ -  $P=0,001811^*$ ) և վիրաբուժական պաթոլոգիաներով (III փուլ -  $P=0,041196^*$ ) հիվանդների դեպքում գրանցվել են INR-ի նշանակալի խախտումներ ( $*P<0,05$  - վիճակագրորեն նշանակալի): Նմանապես, նույն խմբերում սա դրսևորվել է հոսպիտալացման վերջին փուլերում PTI-ի վիճակագրորեն նշանակալի խախտումներով (սրտի III փուլի պաթոլոգիաների դեպքում  $P=0,006251^*$  և վիրաբուժական III փուլի պաթոլոգիաների դեպքում  $P=0,00955^*$ ):

Խոլեստատիկ ֆունկցիայի ցուցանիշները որոշ չափով հակասական էին: Երկրորդ փուլում ընդհանուր բիլիռուբինի վիճակագրորեն նշանակալի աճ է գրանցվել միայն պոլիտրավմայով (II փուլ -  $P=0,00303^*$ ) հիվանդների, իսկ հոսպիտալացման վերջին փուլերում՝ վիրաբուժական (III փուլ -  $P=0,00121^*$ ) և այլ պաթոլոգիաներով (III փուլ -  $P=0,004302^*$ ) հիվանդների դեպքում, մինչդեռ կոնյուգացված բիլիռուբինի մակարդակի վիճակագրորեն նշանակալի ամենաբարձր աճը գրանցվել է հոսպիտալացման միջին ժամանակահատվածներում վիրաբուժական պաթոլոգիաներով (II փուլ -  $P=0,009054^*$ ), պոլիտրավմայով (II փուլ -  $P=0,009054^*$ ) և ուղեղային պաթոլոգիաներով (II փուլ -  $P=0,026291^*$ ) հիվանդների դեպքում, իսկ հոսպիտալացման վերջին փուլերում այն նկատվել է միայն ուղեղային (III փուլ -  $P=0,021002^*$ ) և այլ պաթոլոգիաներով (III փուլ -  $P=0,038719$ ) խմբերում ( $*P<0,05$  - վիճակագրորեն նշանակալի):

Տիտոլիտիկ ֆունկցիայի վիճակագրորեն նշանակալի խանգարումներ գրանցվել են հազվադեպ և դրսևորվել են դիտարկման երրորդ փուլում վիրաբուժական պաթոլոգիաներով խմբի հիվանդների դեպքում ԱՖՈՍ-ի և ԳԳՏ-ի աճով (համապատասխանաբար՝  $P=0,035623$  և  $P=0,015812$ ),

բազմակի վնասվածքներով հիվանդների դեպքում դիտարկման երրորդ փուլում  $P=(0,003233^*)$ , իսկ ALT պարամետրերի վիճակագրորեն նշանակալի փոփոխություններ գործնականում չեն դիտվել ( $*P<0,05$  - վիճակագրորեն նշանակալի):

Չաշվի առնելով ստացված տվյալների երկիմաստությունը, քանի որ վարիացիոն վերլուծության մեթոդով բացահայտվեց խմբերի միջև ընդհանուր առմամբ էական տարբերություն, ուստի մենք արդյունքները ստուգեցինք հետին վերլուծության մեթոդով՝ կիրառելով Թյուբիի չափանիշը («Բազմակի համեմատություններ Թյուբի»):

### Եզրակացություն

Ամփոփելով ստացված արդյունքները՝ մենք եկանք այն եզրակացության, որ ծանր վիճակում գտնվող հիվանդների մոտավորապես 50%-ը ցուցաբերում է լյարդի դիսֆունկցիայի որոշ նշաններ՝ հեմոստագի խանգարումներով, ցիտոլիզով կամ խոլեստատիկ: Սակայն պայմանավորված պաթոլոգիայով, լյարդի դիսֆունկցիայի բոլոր նշանները ի հայտ չեն գալիս նույն հաճախականությամբ և հոսպիտալացման նույն փուլերում: Օրինակ՝ ուղեղային անոթների վթարներով հիվանդների դեպքում ամենատարածված դրսևորումները լյարդի խոլեստատիկ ֆունկցիայի խանգարումներն էին: Սիրտ-անոթային պաթոլոգիաներով հիվանդների դեպքում վիճակագրորեն առավել նշանակալի փոփոխությունները 3-5-րդ օրերին և մինչև հոսպիտալացման ավարտը դրսևորվել են հեմոստատիկ և սպիտակուցային սինթետիկ գործառույթների խանգարումներով: Վիրաբուժական պաթոլոգիաներով հիվանդների դեպքում գերիշխող խանգարումներն էին հեմոստատիկ, սպիտակուց-սինթետիկ, ցիտոլիտիկ և խոլեստատիկ դիսֆունկցիաները, որոնք առավել հաճախ գրանցվում էին 3-5-րդ օրերից մինչև հոսպիտալացման ավարտը, իսկ բազմակի վնասվածքներ ունեցող հիվանդների դեպքում նշանակալի փոփոխություններ են դրսևորվել սպիտակուցային սինթետիկ և խոլեստատիկ դիսֆունկցիաներով, որոնք առավել ինտենսիվորեն դրսևորվել են 3-5-րդ օրերին և առավելապես պահպանվել մինչև հոսպիտալացման ավարտը:

## ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. «Acute liver failure» Lancet 2010; 376: 190–201.
2. Bernal W, Wendon J. «Acute liver failure». New Engl J Med, 2013; 369: 2525–2534.
3. Bjornsson E., Olsson R. «Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease», Hepatology 2005;42;481–489
4. Germani G, Theocharidou, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. «Acute liver failure» Lancet, 2010; 376:190–201.
5. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. «Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position. Paper on acute liver failure» 2011. Hepatology , 2012; 55: 965–967.
6. Shapiro M.A., Lewis J.H. «Causality assessment of drug-induced hepatotoxicity: Promises and pitfalls», Clinics in Liver Disease, 2007;11; 477–505

## РЕЗЮМЕ

## ПРОЯВЛЕНИЯ ВТОРИЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ПАТОЛОГИЯМИ

Малхасян И.Э.<sup>1</sup>, Ованисян Г.О.<sup>1</sup>, Петросян Г.Р.<sup>2</sup>, Оганян А.А.<sup>2</sup>, Григорян К.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ЕГМУ, Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии

<sup>2</sup>Университетский клинический комплекс «Гераци» № 1

**Ключевые слова:** вторичная дисфункция печени, пациенты, находящиеся в критических состояниях.

Целью проведенного исследования являлось выявление наиболее типичных проявлений вторичной дисфункции печени у разных категорий больных, находящихся в критическом состоянии. В исследование были включены 200 пациентов с различными патологиями, находившимися в критическом состоянии и получавшие лечение в отделении интенсивной терапии университетской больницы «Гераци № 1». В соответствии с доминирующими патологиями пациенты

были разделены на 5 групп. У всех наблюдаемых больных на 3 этапах госпитализации в отделении интенсивной терапии (1-й день, 3-5-е дни и в последний день) тестировались показатели конъюгативной, цитолитической и синтетической функций печени.

Полученные нами результаты исследования позволили заключить, что примерно у 50% больных, находящихся в критических состояниях, проявляются те или иные признаки печеночной дисфункции.

## SUMMARY

## MANIFESTATIONS OF SECONDARY LIVER DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH VARIOUS CLINICAL PATHOLOGIES

Malkhasyan I.E.<sup>1</sup>, Hovhannisyanyan H.H.<sup>1</sup>, Petrosyan H.R.<sup>2</sup>, Ohanyan A.A.<sup>2</sup>, Grigoryan K.H.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Yerevan State Medical University, Department of Anesthesiology and Intensive Care

<sup>2</sup> University Clinical Complex “Heratsi № 1”

**Keywords:** secondary liver dysfunction, critically ill patients.

The aim of this study was to identify the most typical manifestations of secondary liver dysfunction in different categories of critically ill patients. The study included 200 patients with various pathologies, who were in critical condition and received treatment in the intensive care unit of University Hospital “Heratsi № 1”. According to the dominant pathology, patients were

divided into five groups.

The results of our study showed that approximately 50% of critically ill patients exhibited signs of liver dysfunction. However, depending on the underlying pathology, not all manifestations of liver dysfunction occurred with the same frequency or at the same stages of hospitalization.

# ԲԵՆԶԵՏԻ ՀԻՎԱՆՂՈՒԹՅԱՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ԲԱՐՂՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ. ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՊՔԻ ՆԿԱՐԱԳՐՈՒԹՅՈՒՆ

Մարտիրոսյան Ս.<sup>1,2</sup>, Գինոյան Օ.<sup>1,2</sup>, Գալստյան Ն.<sup>2</sup>, Բալեյան Ս.<sup>2</sup>, Սահակյան Բ.<sup>1,2</sup>, Հովակիմյան Ա.<sup>1,2</sup>, Միրոյան Յ.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ս.Կ. Մալայանի անվան ակնաբուժական կենտրոն, Երևան, Հայաստան

<sup>2</sup> Ս. Հերացու անվան Երևանի պետական բժշկական համալսարան, Երևան, Հայաստան

Ստացված է՝ 10.10.2025, գրախոսված է՝ 24.10.2025, ընդունված է՝ 30.10.2025

**Բանալի բառեր՝** Բենզետի հիվանդություն, իմունասուղարեսանտներ, ինֆեկցիա, ռետինալ նեկրոզ, սնկային Էնդոֆթալմիտ, ֆոտոլապերկոագուլյացիա, բուժում:

Բենզետի հիվանդությունը բազմաթիվ օրգան-համակարգերի ախտահարմամբ ընթացող, անհայտ էթիոլոգիայի օկյուզիվ վասկուլիտ է: Այն կարող է ընթանալ ներակնային բորբոքմամբ (օկյուրբեխտ), բերանի խոռոչի և գենիտալ խոցերի առաջացմամբ, մաշկային դրսևորումներով (հանգուցավոր երիթեմայի նման օջախներ, ակնետանման (acneiform) օջախներ, ֆոլիկուլիտ, թրոմբոֆլեբիտ, մաշկի գերզգայունություն և այլն) և բազմաթիվ օրգան-համակարգերի ախտահարմամբ ((մաշկ (Եպիդերմիտ), հոդեր, աղիքներ, անոթային համակարգ (vasculo-Bechet), կենտրոնական նյարդային համակարգ (neuro-Bechet)) [8, 9]: Բենզետի հիվանդության (ԲՀ) դեպքում մաշկային ախտահարումները դրսևորվում են տարբեր տեսակի Եպիդերմիտներով՝ պայմանավորված անոթային բորբոքմամբ և իմունային դիսֆունկցիայով: Հիմնական տեսակներն են: Երիթեմա նոդոզումը (ենթամաշկային ցավոտ հանգուցներ, հաճախ ստորին վերջույթներում), պուստուլոզ վասկուլիտը (մակերեսային պզուկանման բորբոքային օջախներ, որոնք արտահայտում են անոթային բորբոքում), պաթերգիայի ռեակցիան (մաշկի հիպերռեակտիվություն փոքր վնասվածքներին, առաջանում է պապուլա կամ պուստուլա՝ 24-48 ժամում), ակնետանման ցանը (հիշեցնում է երիտասարդական ակնետ, սակայն ունի իմունաբորբոքային բնույթ): Բենզետի հիվանդությունն առավել հաճախ հանդիպում է նախկին Մետաբոի ճանապարհի երկայնքով տեղակայված երկրներում, առավելապես Թուրքիայում և Մերձավոր Արևելքի և Արևելյան Ասիայի երկրներում

[19,20]:

Օկյուրբեխտը դրսևորվում է հիվանդների մոտ 70%-ի դեպքում, որոնցից մինչև 25%-ի շրջանում զարգացող ուլցերոսի հետևանքով կարող է հանգեցնել տեսողության ծանր կորստի [7]: Ուլցերոզ զարգանում է հիվանդության սկզբից 2-3 տարի անց, սակայն մինչև 20% դեպքերում այն կարող է լինել Բենզետի հիվանդության առաջնային դրսևորումը [1, 10, 15]: Չնայած հիվանդությունը կարող է ախտահարել ակնագնդի առաջային և հետին հատվածներն առանձին-առանձին, բայց առավել հաճախ դրսևորվում է հետին ուլցերոզով կամ պանուլցերոզով [5, 16, 12, 21]:

Ողջ անոթաթաղանթում հնարավոր են բորբոքային փոփոխություններ, որոնք բնութագրվում են որպես ոչ գրանուկեմատոզ, օկյուզիվ վասկուլիտ [3, 6]: Առաջային ուլցերոզը 25% դեպքերում արտահայտվում է ծորացող հիպոպիոնով [11, 13, 16, 17]: Բորբոքման հաճախակի ռեցիդիվների հետևանքով կարող են զարգանալ հետին սինեխիաներ, ծիածանաթաղանթի ատրոֆիա, պերիֆերիկ առաջային սինեխիաներ, որոնք էլ հանգեցնում են երկրորդային գլաուկոմայի առաջացման [2, 16]: Ավելի հազվադեպ կարող են զարգանալ կատարակտ, Եպիսկլերիտ, սկլերիտ, շաղկապենու խոցեր և եղջերաթաղանթի իմունային պղտորումներ [2]:

Բենզետի հիվանդությանը բնորոշ է օբլիտերացնող վասկուլիտը, որն ախտահարում է ակնահատակի և՛ երակները, և՛ զարկերակները: Երբեմն անհրաժեշտ է տարբերակել իշեմիկ վասկուլիտը և ռետինիտը հերպես վիրուսի առաջացրած սուր ռետինալ նեկրոզի պատկերից [4]:

Բենզետի հիվանդության տեղային բուժման նպատակով կիրառվում են ստերոիդային և ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային կաթիլներ և միդրիատիկներ: Սուր հետին ուլցերոզի և մակուլյար այտուցի դեպքում կատարվում են դիպրոսպանի (բետամետոզոն) կամ կենալոգի (տրիամցինոլոն) սուբտենոնայան ներարկումներ: Համակարգային բուժման համար նշանակվում են կորտիկոստերոիդներ, իմունոմոդուլյատորներ ((ցիկլոսպորին (սանդիմուն, նեորա)), անտիմե-

## \* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՅԵ

### Օ. Գինոյան

ԵՊԲՀ, ակնաբուժության ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոյունի 2

Էլ. փոստ՝ ofelyaginoyanb@gmail.com

Հեռ.՝ (+374) 77 56 75 66

տաբոլիտներ (իմուրան (ազաթիոպրին), մետոտրեքսատ)) և կենսաբանական դեղեր՝ հակա-TNF ((ռեմիքեյդ (ինֆլիքսիմաբ), Էթաներցեպտ (Էնբրել)) և ինտերլեյկին-6 ռեցեպտորի անտագոնիստներ ((ակտեմրա (տոցիլիզումաբ)) [12,14]:

Բեխչետի հիվանդությունը բուժելու նպատակով՝ վերոհիշյալ դեղորայքային միջոցների երկարատև կիրառումը կարող է հանգեցնել բազմաթիվ ծանր բարդությունների:

### Նպատակը

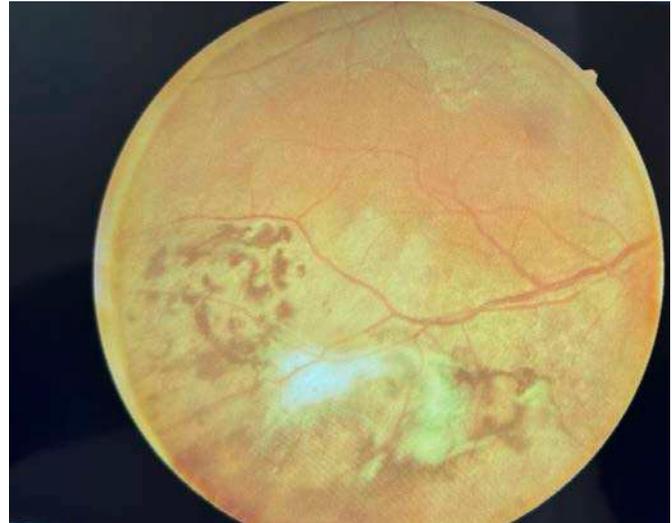
Աշխատանքի նպատակն է գնահատել Բեխչետի հիվանդության բուժման ընթացքում կիրառվող իմունասուպրեսիվ թերապիայի հետևանքով զարգացող ինֆեկցիոն բարդությունների բնույթը, ընթացքը և բուժման արդյունավետությունը օկուլոբեխչետի կլինիկական դեպքի օրինակով: Այս նպատակով վերլուծվում են սուր ռետինալ նեկրոզի և սնկային Էնդոֆթալմիտի զարգացումը՝ որպես իմունասուպրեսիայի հետևանք, ինչպես նաև ներկայացվում են կիրառված բուժական միջամտությունները և դրանց արդյունքները տեսողական ֆունկցիայի պահպանման տեսանկյունից:

**Կլինիկական դեպք:** Հիվանդը 29 տարեկան իգական սեռի ներկայացուցիչ է, որը գտնվում է հսկողության տակ 2012-ից բուժվում է Ս.Վ. Մալայանի անվան ակնաբուժական կենտրոնում ախտորոշվել է ՕՍ քրոնիկական, երկկողմանի, դիֆուզ ուլթիտ (Բեխչետի հիվանդություն): 2012-ից հիվանդին նշանակվել է պրեդնիզոլոն (ըստ սխեմայի) և իմուրան (ազաթիոպրին) 100 մգ օրական դեղաչափով: Բուժումը սկսելուց մեկ տարի անց իմուրանը փոխարինվել է ցիկլոսպորինի 100 մգ օրական դեղաչափով: 2017-ին հիվանդի աջ աչքում հերպես վիրուսի ակտիվացման հետևանքով զարգացել է սուր ռետինալ նեկրոզ: Բուժելու նպատակով կատարվել է նեկրոզի գոտու սահմանափակում ֆոտոլազերկոագուլյացիայի միջոցով, որի արդյունքում մեկ ամիս անց գրանցվել է պրոցեսի լավացում (նկար 1):

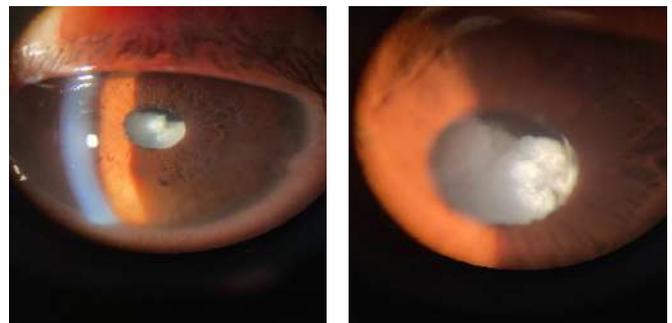
2021-ի հունիսին հիվանդի ձախ աչքում ախտորոշվել է բարդացած կատարակտ, և իմունասուպրեսիայի արդյունքում նշվել է նոր առաջացած, ինֆեկցիոն հաջորդ բարդությունը՝ սնկային Էնդոֆթալմիտը (նկար 2):

Ներակնային հեղուկի լաբորատոր հետազոտության արդյունքում գրանցվել է *Candida* ցեղի սնկային աճ (նկար 3):

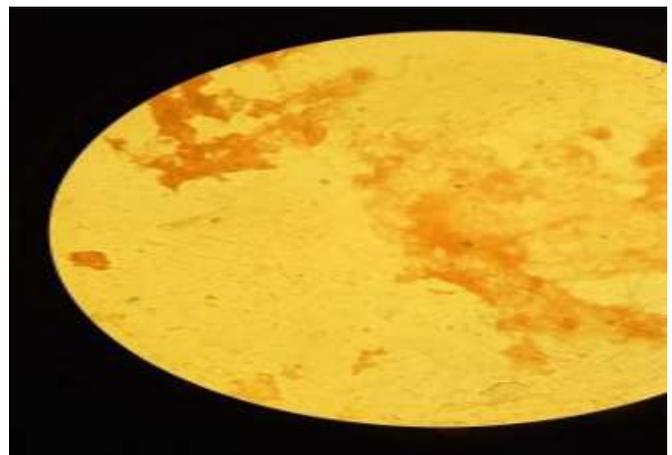
Կատարվել են հետին փակ վիրտեկտոմիա, ֆակոեմուլսիֆիկացիա, առաջային խցիկի վազում և ներակնային արհեստական ոսպնյակի (IOL) իմպլանտացիա առաջային խցիկում (նկար 4):



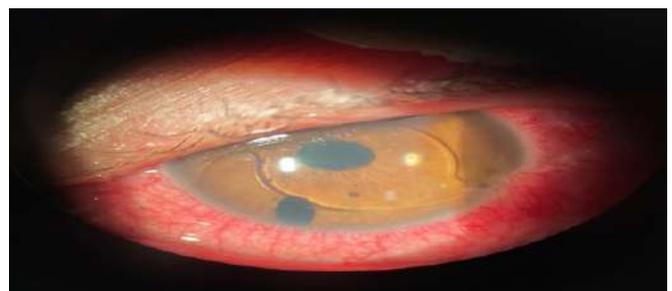
Նկ. 1. Սուր ռետինալ նեկրոզ՝ սահմանափակված ֆոտոլազերկոագուլյացիայով:



Նկ. 2. Սնկային Էնդոֆթալմիտ:



Նկ. 3. *Candida* ցեղի սնկային աճ:



Նկ. 4. Ներակնային արհեստական ոսպնյակ (IOL) առաջային խցիկում:

Միջամտություններից հետո նշանակվել է տեղային բուժում (ամֆոտերիցին՝ ժամը մեկ անգամ, ֆլյուկոնազոլ օրը 4 անգամ և ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային կաթիլներ՝ օրը 4 անգամ հաճախականությամբ): Նշանակվել են նաև իտրակոնազոլի 200 մգ հաբեր՝ օրը 2 անգամ հաճախականությամբ: Բորբոքումը մարել է 2 շաբաթվա ընթացքում: Հիվանդին խորհուրդ է տրվել աստիճանաբար նվազեցնել դեղերի ընդունման հաճախականությունը մինչև օրը 4 անգամ և պահպանել այդ հաճախականությունը նվազագույնը 6 ամիս շարունակ: Հիվանդը ամբուլատոր հսկողության տակ է: Ինֆեկցիոն պրոցեսի ռեցիդիվ (ախտադարձ) չի գրանցվել: Վիճակը

բավարար է:

### Եզրակացություն

Բեխչետի հիվանդության դեղորայքային բուժումը (իմունասուպրեսանտներով) կարող է հանգեցնել իմունասուպրեսիայի և դրա հետևանքով ինֆեկցիոն պրոցեսների (վիրուսային, բակտերիային, սնկային) զարգացման, որն էլ իր հերթին կարող է հանգեցնել տեսողության մասնակի կորստի և նույնիսկ տեսողական օրգանի կորստի: Ուստի խիստ կարևոր են ժամանակին և ճիշտ կատարված ախտորոշել և բուժել:

## ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Bang D.: Treatment of Behcet's disease. *Yonsei Medical Journal*, 2004, vol. 38, p.401- 410.
- Basic and clinical science course (BCSC), Section 9: Intraocular Inflammation and Uveitis, San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2014.
- Gül, A., Esin, S., Dilsen, N., Koniçe, M., Wigzell, H., & Biberfeld, P. (1995). Immunohistology of skin pathology reaction in Behçet's disease. *The British journal of dermatology*, 132(6), 901-907
- Hatemi, G., Christensen, R., Bang, D., Bodaghi, B., Celik, A. F., Fortune, F., Gaudric, J., Gul, A., Kötter, I., Leccese, P., Mahr, A., Moots, R., Ozguler, Y., Richter, J., Saadoun, D., Salvarani, C., Scuderi, F., Sfikakis, P. P., Siva, A., Stanford, M., ... Yazici, H. (2018). 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*, 77(6), 808-818.
- Imrie, F. R., & Dick, A. D. (2007). Nonsteroidal drugs for the treatment of noninfectious posterior and intermediate uveitis. *Current opinion in ophthalmology*, 18(3), 212-219..
- Kaçmaz, R. O., Kempen, J. H., Newcomb, C., Gangaputra, S., Daniel, E., Levy-Clarke, G. A., Nussenblatt, R. B., Rosenbaum, J. T., Suhler, E. B., Thorne, J. E., Jabs, D. A., Foster, C. S., & Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort Study Group (2008). Ocular inflammation in Behçet disease: incidence of ocular complications and of loss of visual acuity. *American journal of ophthalmology*, 146(6), 828-836.
- Kitaichi, N., Miyazaki, A., Iwata, D., Ohno, S., Stanford, M. R., & Chams, H. (2007). Ocular features of Behçet's disease: an international collaborative study. *The British journal of ophthalmology*, 91(12), 1579-1582.
- Krachmer J, Krachmer P. *Cornea*. Holland: Mosby, 1997.
- Kural-Seyahi, E., Fresko, I., Seyahi, N., Ozyazgan, Y., Mat, C., Hamuryudan, V., Yurdakul, S., & Yazici, H. (2003). The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine*, 82(1), 60-76.
- Kumar, A., Sahu, A., Kaushik, J., Bhanot, R., & Arora, A. (2021). Kyrieles like plaques - atypical presentation of ocular Behcet's disease. *Romanian journal of ophthalmology*, 65(4), 383-385. Tugal-Tutkun, I., Gupta, V., & Cunningham, E. T. (2013). Differential diagnosis of behçet uveitis. *Ocular immunology and inflammation*, 21(5), 337-350.
- Mishima, S., Masuda, K., Izawa, Y., Mochizuki, M., & Namba, K. (1979). The eighth Frederick H. Verhoeff Lecture. presented by saichi mishima, MD Behçet's disease in Japan: ophthalmologic aspects. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 77, 225-279.
- Nussenblatt R. B. (1997). Uveitis in Behçet's disease. *International reviews of immunology*, 14(1), 67-79.
- Okada A. A. (2005). Immunomodulatory therapy for ocular inflammatory disease: a basic manual and review of the literature. *Ocular immunology and inflammation*, 13(5), 335-351.
- Ozdal, P. C., Ortaç, S., Taskintuna, I., & Firat, E. (2002). Long-term therapy with low dose cyclosporin A in ocular Behçet's disease. *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology*, 105(3), 301-312.
- Posarelli, C., Maglionico, M. N., Talarico, R., Covello, G., & Figus, M. (2020). Behçet's syndrome and ocular involvement: changes over time. *Clinical and experimental rheumatology*, 38 Suppl 127(5), 86-93.
- Seyahi E., Melikoglu M., Yazici H.: Clinical features and diagnosis of Behcet's syndrome. *Int. J. Adv. Reumatol*, 2007, p. 5-8.
- Tugal-Tutkun, I., Onal, S., Altan-Yaycioglu, R., Huseyin Altunbas, H., & Urgancioglu, M. (2004). Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *American journal of ophthalmology*, 138(3), 373-380.
- Yazici, H., Tuzun, Y., Pazarlı, H., Yurdakul, S., Ozyazgan, Y., Ozdogan, H., Serdaroglu, S., Ersanli, M., Ulku, B. Y., & Muftuoglu, A. U. (1984). Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*, 43(6), 783-789
- Yazici, H., Fresko, I., & Yurdakul, S. (2007). Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nature clinical practice. Rheumatology*, 3(3), 148-155.
- Yurdakul, S., Hamuryudan, V., & Yazici, H. (2004). Behçet syndrome. *Current opinion in rheumatology*, 16(1), 38-42.
- Zajac, H., & Turno-Kręcicka, A. (2021). Ocular Manifestations of Behçet's Disease: An Update on Diagnostic Challenges and Disease Management. *Journal of clinical medicine*, 10(21), 5174.

## РЕЗЮМЕ

## ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА

Мартirosyan С.<sup>1,2</sup>, Гинoян О.<sup>1,2</sup>, Галстян Н.<sup>2</sup>, Балеян С.<sup>2</sup>, Саакян К.<sup>1,2</sup>, Овакимян А.<sup>1,2</sup>, Мирoян О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Офтальмологический центр им. С.В. Малаяна, Ереван, Армения

<sup>2</sup> Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци, Ереван, Армения

**Ключевые слова:** Болезнь Бехчета, иммуносупрессанты, инфекция, острый некроз сетчатки, грибкового эндофтальмит, фотолазерная коагуляция, лечение.

Болезнь Бехчета – окклюзионный васкулит неизвестной этиологии, поражающий несколько систем органов. Окулобехчет встречается примерно у 70% пациентов, у 25% из которых может привести к потере зрения из-за развивающегося увеита. Для лечения болезни Бехчета применяют кортикостероиды, иммуномодуляторы, антиметаболиты, биологические препараты, длительное применение которых может привести к развитию многочисленных серьезных осложнений (инфекции (вирусные, бактериальные, грибковые)).

У пациентки, находящейся на амбулаторном наблюдении в офтальмологическом центре имени С.В. Малаяна с 2012 года, в результате длительного приема иммуносупрессантов

(преднизолон, имуран, циклоспорин) развилась как вирусная (острый некроз сетчатки), так и грибковая (грибковый эндофтальмит) инфекция. Для лечения проведено ограничение зоны некроза методом фотолазерной коагуляции и назначено лечение грибкового эндофтальмита (амфотерицин, флуконазол, нестероидные противовоспалительные глазные капли и таблетки итраконазола). Рецидива инфекционного процесса не зафиксировано. Состояние пациента удовлетворительное.

Таким образом, можно отметить, что медикаментозное лечение болезни Бехчета может привести к иммуносупрессии и, как следствие, развитию инфекционного процесса, который, в свою очередь, может привести к ухудшению зрения и даже потере органа зрения. Поэтому своевременная и правильная диагностика и лечение чрезвычайно важны.

## SUMMARY

## COMPLICATIONS OF BEHCET'S DISEASE TREATMENT

Martirosyan S.<sup>1,2</sup>, Ginoyan O.<sup>1,2</sup>, Galstyan N.<sup>2</sup>, Baleyan S.<sup>2</sup>, Sahakyan Q.<sup>1,2</sup>, Hovakimyan A.<sup>1,2</sup>, Miroyan H.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Malayan Ophthalmological Center, Yerevan, Armenia

<sup>2</sup> Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia

**Keywords:** Behcet's disease, immunosuppressants, infections, acute retinal necrosis, fungal endophthalmitis, laser photocoagulation, treatment.

Behcet's disease is an occlusive vasculitis of unknown etiology affecting multiple organ systems. Ocular Behcet's disease occurs in about 70% of patients, of which up to 25% can lead to vision loss due to developing uveitis.

Corticosteroids, immunomodulators, antimetabolites, and biological drugs are used to treat Behcet's disease, the long-term use of which can lead to the development of numerous serious complications (infections (viral, bacterial, fungal)).

A female patient, who has been receiving outpatient care at the Eye Center after S.V. Malayan since 2012, developed both viral (acute retinal necrosis) and fungal (fungal endophthalmitis)

infection as a result of long-term use of immunosuppressants (prednisolone, azathioprine (Imuran), cyclosporine). For treatment, the necrosis zone was limited by laser photocoagulation and fungal endophthalmitis treatment was prescribed (amphotericin, fluconazole, nonsteroidal anti-inflammatory eye drops, and itraconazole tablets). No recurrence of the infectious process has been observed. The patient's condition is satisfactory.

Therefore, we can note that drug treatment of Behcet's disease can lead to immunosuppression and, consequently, the development of an infectious process, which, in turn, can lead to loss of visual acuity and even of the visual organ. Therefore, timely and correct diagnosis and treatment are extremely important.

**ԳԻՆԵԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՈՒՌՈՒՑՔԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ՀՂԻՈՒԹՅՈՒՆ***Մկրտչյան Ռ.Ա., Ղարոյան Գ.Կ., Աբրահամյան Լ.Ռ., Աբրահամյան Ռ.Ա.**ԵՊԲՀ, Մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոն**Ստացված է՝ 29.08.2025, գրախոսված է՝ 17.09.2025, ընդունված է՝ 30.10.2025*

**Բանալի բառեր՝** հղիություն, գինեկոլոգիական քաղցկեղներ, օսկոֆերտիլիտետ, քիմիաթերապիա, ճանաչալթային թերապիա:

Գինեկոլոգիական օսկոֆերտիլիտետը ներառում է գինեկոլոգիական նորագոյացությունների ախտորոշումն ու բուժումը հղիության ընթացքում, ինչպես նաև պտղաբերության պահպանումը գինեկոլոգիական հիվանդների շրջանում: Հղիության ընթացքում չարորակ գինեկոլոգիական ուռուցքների ախտորոշումն ու բուժումը լուրջ մարտահրավերներ են, քանի որ անհրաժեշտ է միաժամանակ հաշվի առնել թե՛ ուռուցքի վերահսկման և թե՛ մոր ու պտղի անվտանգությունը: Բացի դրանից, ուռուցքային որոշ մարկերներ կարող են փոփոխվել հղիության ժամանակ ի հայտ եկող ֆիզիոլոգիական կամ ախտաբանական փոփոխությունների հետևանքով: Այդ իսկ պատճառով, հղիության ընթացքում, օրինակ, ձվարանների ուռուցքների ախտորոշման և բուժման գործընթացում դրանց կիրառման դերը սահմանափակ է: Ավելին՝ արգանդի շարունակական մեծացումը և հղիության ընթացքում առաջացող ֆիզիոլոգիական փոփոխությունները ևս ավելի են բարդացնում ախտորոշումն ու բուժումը [27]:

Աշխատանքի նպատակն է ներկայացնել հղիության ընթացքում դրսևորվող սեռական օրգանների բարորակ և չարորակ նորագոյացությունները, հղիության ընթացքում դրանց ունեցած կլինիկական դրսևումների, ախտորոշման, վարման և կանխատեսման առանձնահատկությունները՝ հիմնվելով միջազգային մասնագիտական գրականության և ժամանակակից կլինիկական ուղեցույցների վրա:

Քաղցկեղը բարդացնում է մոտավորապես յուրաքանչյուր 1000-րդ հղիությունը: Վերջին տասնամյակների ընթացքում նկատվում է ծնելիության

ցուցանիշի կայուն աճ 30 տարեկանից մեծ կանանց շրջանում: Միաժամանակ հաշվի առնելով, որ չարորակ նորագոյացությունների շատ տեսակների տարածվածությունը սկսում է ավելանալ կյանքի չորրորդ տասնամյակից, հղիության ընթացքում քաղցկեղի հազվադեպ և բարդ դեպքերը դարձել են համեմատաբար ավելի հաճախադեպ: Գինեկոլոգիական չարորակ ուռուցքները, ինչպես նաև կրծքագեղձի և արյան համակարգի ուռուցքները ամենահաճախ ախտորոշվող օսկոլոգիական հիվանդություններն են հղիության ընթացքում [14]:

Հղիության ընթացքում հայտնաբերվող գինեկոլոգիական ուռուցքները հաճախ հազվադեպ տեսակներ են, և դրանց մորֆոլոգիական առանձնահատկությունները կարող են փոխվել հղիության ազդեցությամբ: Այդ պատճառով ցանկալի է նմուշը բոլոր դեպքերում ուղարկել բարձրորակ ախտահյուսվածքաբանական հետազոտության, քանի որ այդ ախտահարումները կարող են սխալմամբ գնահատվել որպես չարորակ: Հղիության կամ հետծննդյան շրջանում որոշ հազվադեպ ոչ նեոպլաստիկ (պսևդոնեոպլաստիկ) ձվարանային ախտահարումներ կարող են նմանակել ուռուցքներին, մասնավորապես սեռական ձգանի հենքի ուռուցքներին: Հղիության ընթացքում հայտնաբերված գինեկոլոգիական չարորակ նորագոյացության դեպքում ծննդաբերությունից հետո ընկերքը ևս անհրաժեշտ է ուղարկել ախտահյուսվածքաբանական հետազոտության [3]:

Հղիության ընթացքում առաջացած քաղցկեղն արդյունավետ բուժելու համար անհրաժեշտ է ինչպես նեղ մասնագիտացում, այնպես էլ բազմամասնագիտական համագործակցություն: Այս վիճակը հաճախ ունի լուրջ հոգեբանական ներգործություն, որը կարող է բացասաբար անդրադառնալ ինչպես հղին, այնպես էլ բուժանձնակազմին, և նույնիսկ հանգեցնել լրացուցիչ բժշկական բարդությունների:

**\* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՅԵ****Գ.Կ. Ղարոյան***ԵՊԲՀ, Մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 2 ամբիոն**Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոյունի 2**Էլ. փոստ՝ ghardyangegham2@gmail.com**Հեռ.՝ (+374) 98 76 19 00***Հավելումների բարորակ և չարորակ նորագոյացություններ**

Հավելումների նորագոյացությունները հայտնաբերվում են հղիությունների 2–5%-ում, սակայն պահպանվում են միայն 0,7–1,4%-ի դեպքում:

Դրանք հիմնականում անախտանիշ են և պատահաբար հայտնաբերվում են ուլտրաձայնային հետազոտությամբ: Հղիների շրջանում հավելումների նորագոյացությունների միայն 2-5% դեպքերն են չարորակ [6, 14]:

### Ձվարանի բարորակ նորագոյացություններ

Ձվարանային բարորակ գոյացությունների տարբերակիչ ախտորոշումը բավական ընդգրկուն է և նման է ոչ հղիների դեպքում դրսևորվող տարբերակներին, սակայն ներառում է նաև գոյացություններ, որոնք հատուկ են հղիությանը: Ինչպես ոչ հղիների, այնպես էլ հղիների դեպքում պետք է գնահատվի ձվարանի նորագոյացությունը, որի հիմնական նպատակն է որոշել, թե արդյոք բարորակ է, ունի չարորակացման հավանականություն, և կմարդոք անհետաձգելի վիճակ, որի դեպքում անհրաժեշտ է իրականացնել անհետաձգելի բուժում [9]:

Ֆունկցիոնալ կիստաների ավելի քան 90%-ը հղիության ընթացքում ապաճում է: Գոյացության չափը հակադարձ հարաբերության մեջ է ռեգորբոցիայի հավանականության հետ և ուղղակի՝ բարորակությունների ռիսկի հետ:

Հասուն տերատոմաները հերմինոգեն ուռուցքների մեջ ամենահաճախադեպ են: Ուլտրաձայնային հետազոտությամբ դրանք սովորաբար միախոռոչ են, տարասեռ, պարունակում են ճարպային, պինդ և կալցիֆիկացված բաղադրիչներ: Ի տարբերություն այլ բարորակ կիստաների՝ հասուն տերատոմաները սովորաբար պահպանվում են հղիության ամբողջ ընթացքում, սակայն հազվադեպ են մեծանում [14]:

Էնդոմետրիոմաները (Էնդոմետրիոիդային կիստա) ուլտրաձայնային պատկերում վիզուալիզացվում են որպես համասեռ զանգվածներ: Դրանք կարող են լինել բազմախոռոչ, սակայն չցուցաբերել այլ կասկածելի հատկանիշներ (օրինակ՝ ներքին անոթավորում կամ ներպատային հանգույցներ): Առաջին եռամսյակում ախտորոշված 53 Էնդոմետրիոմայի դեպքերի շարքում հայտնաբերվել է, որ երկրորդ եռամսյակում կրկնակի ուլտրաձայնով 24%-ը մեծացել է, 27%-ը մնացել է անփոփոխ, 34%-ը փոքրացել է, իսկ 15%-ը՝ ամբողջությամբ վերացել: Միայն 10 դեպքում (19%) է հղիության ընթացքում իրականացվել կիստայի հեռացում [4]: Էնդոմետրիոմաների գեղձային բաղադրիչը հղիության ընթացքում պրոգնոստերոնի ազդեցությամբ կարող է ենթարկվել դեցիդուալիզացիայի (լորձի կուտակման, անոթավորման ավելացման), որով և կարող է նմանվել ձվարանի չարորակ նորագոյացություններին:

Սերոզ և մուցինոզ ցիստադենոմաները կարող են դրսևորվել որպես միախոռոչ կամ բազմախոռոչ կիստաներ: Սերոզ կիստաները սովորաբար անէխոգեն են, մինչդեռ լորձային կիստաներն ունեն ցածր էխոգենություն: Ցիստադենոմաները սովորաբար չափերով մեծանում են հղիության ընթացքում, բայց չարորակի վերափոխումը հազվադեպ է [9]:

### Հղիության հետ ասոցիացված բարորակ նորագոյացություններ

Առաջին անգամ 1965 թվականին նկարագրված լյուտեոման բարորակ, հիպերպլաստիկ ռեակցիա է, որն առաջանում է տեկա-լյուտեինային բջիջներից: Այն կարող է հասնել մինչև 15 սմ չափսի և մոտ 20% դեպքերում լինել երկկողմանի: Լյուտեոմաները սովորաբար ներկայացված են որպես բազմակի, լավ սահմանազօված, կոշտ հանգույցներ: Այս գոյացությունները հաճախ ուղեկցվում են արյան մեջ տեստոստերոնի և այլ անդրոգենների մակարդակի բարձրացմամբ, որը մոր մոտ կարող է առաջացնել հավելյալ մազակալում կամ վիրիլիզացիայի այլ նշաններ հղիության երկրորդ կեսում, ընդ որում նման հղիներից ծնված աղջիկների կեսի դեպքում ևս կարող են ի հայտ գալ վիրիլիզացիայի ախտանշաններ: Չնայած լյուտեոմաները արտաքինից կարող են հիշեցնել չարորակ նորագոյացություններ, սակայն սովորաբար ինքնուրույն անհետանում են ծննդաբերությունից հետո, ուստի վիրահատական միջամտության անհրաժեշտություն սովորաբար չի առաջանում:

Տեկա-լյուտեինային կիստաները հանդես են գալիս որպես բազմակի, բարակ պատերով, հեղուկով լցված գոյացություններ, որոնք առաջանում են այն դեպքերում, երբ մարդու խորիոնային գոնադոտրոպինի մակարդակը բարձր է (օրինակ՝ բազմապտուղ հղիություն, հղիության տրոֆոբլաստիկ հիվանդություն, պտղի հիդրոպսով բարդացած հղիություն): Սովորաբար այդ կիստաները նույնպես հետծննդյան շրջանում հետ են զարգանում, և վիրահատություն կատարվում է միայն սուր բարդությունների դեպքում [25]:

Հավելումների նորագոյացություններ ունեցող կանանց մեծ մասը անախտանիշ է, և սովորաբար պատահականորեն հայտնաբերվում են հղիության առաջին և երկրորդ եռամսյակում:

Ախտանիշներով դրսևորվելու դեպքում դրանք կարող են լինել ոչ յուրահատուկ՝ որովայնի կամ մեջքի ցավ, փորկապություն, որովայնի չափերի մեծացում, դիզուրիկ երևույթներ, սակայն պետք է նշել, որ այս ախտանիշներն ունեն ախտորոշիչ ցածր արժեք, քանի որ սրանք հաճախ առկա են չբարդացած

հղիությունների դեպքում: Կլինիկորեն հավելումների նորագոյացությունները կարող են դրսևորվել նաև սուր որովայնի պատկերով՝ պայմանավորված արյունահոսությամբ կամ ոլորմամբ: Նորագոյացության ոլորումն ունի ավելի բարձր հաճախականություն, որի համար որպես ռիսկի գործոն առանձնացվում է հղիության ժամկետը (60% դեպքերում կատարվում է հղիության 10-17 շաբաթականում) և գոյացության չափը [4, 9]:

Այսպիսով, հղիության ընթացքում ձվարանի նորագոյացությունների վարումը կարող է լինել պահպանողական՝ անախտանիշ և թույլ ախտանիշների դեպքերում, և վիրաբուժական՝ նորագոյացությունը պատռվելու, արյունահոսելու և ոլորվելու դեպքում:

### Ձվարանի չարորակ նորագոյացություններ

Ըստ ուռուցքային գծի՝ ձվարանի չարորակ ուռուցքները կարող են լինել առաջնային չարորակ ուռուցքներ, իսկ հազվադեպ՝ մետաստատիկ ուռուցքներ:

Եպիթելային չարորակ նորագոյացությունները կազմում են ձվարանի՝ հղիների շրջանում դրսևորվող բոլոր չարորակ նորագոյացությունների մոտ 50%-ը, ընդ որում՝ 50%-ը ունի չարորակության ցածր ներուժ (նախկինում կոչվում էր սահմանային), իսկ մյուս կեսը ինվազիվ է:

Չերմինոգեն չարորակ ուռուցքները կազմում են ձվարանի՝ հղիության ընթացքում առաջացող բոլոր չարորակ նորագոյացությունների մոտ 1/3-ը, ընդ որում՝ 1/3-ը դիսերմինոմաներն են, իսկ մնացածը կազմում են էնդոդերմալ սինուսի ուռուցքները, անհաս տերատոմաները և խառը հերմինոգեն ուռուցքները: Այս խմբի չարորակ ուռուցքները սովորաբար միակողմանի են, թեև դիսերմինոման դեպքերի մոտ 10-15%-ում երկկողմանի է:

Սեռական ձգանի հենքի ուռուցքներից հղիության ընթացքում առավել հաճախադեպ տեսակը՝ մոտ 50%, հատիկաբջջային ուռուցքն է, 1/3-ը Սերտոլի-Լեյդիգի բջջային ուռուցքներն են, իսկ մնացածը կազմում են չղասակարգված ուռուցքները:

Այս խմբի ուռուցքները հաճախ միակողմանի են և մոտ 10-15% դեպքերում արտազատում են անդրոգեններ՝ հանգեցնելով վիրիլիզացիայի: Չնայած այս ուռուցքները էստրոգեններ ևս արտազատում են, սակայն հիպերեստրոգենային վիճակի կլինիկական դրսևորումները հաճախ քողարկվում են հղիության ընթացքում արդեն իսկ բարձր էստրոգենի կոնցենտրացիայով [9]:

### Արգանդի բարորակ և չարորակ նորագոյացություններ

**Արգանդի լեյոմիոմաները** (հայտնի են նաև որպես միոմաներ կամ ֆիբրոիդներ) վերարտադրողական տարիքի կանանց շրջանում ամենատարածված բարորակ ուռուցքներն են և դրսևորվում են հղիությունների մոտ 10-20% դեպքերում: Քանի որ վիրահատական միջամտությունը հղիության ընթացքում ունի արյունահոսության և պտղի կորստի ռիսկ, ուստի անախտանիշ նորագոյացությունները սովորաբար ենթարկվում են հսկողության:

Չնայած արագ աճող միոմաների դեպքում լեյոմիոսարկոմա զարգանալու հավանականությունը շատ փոքր է՝ մոտ 0,27%, դեռևս գոյություն չունեն հստակ և վստահելի նախավիրահատական մեթոդներ՝ բարորակ ուռուցքը չարորակից տարբերելու համար: Մազինսառեզոնանսային շերտագրությամբ (ՄՌՇ) կարող են դիտվել որոշ առանձնահատկություններ՝ ոչ հստակ սահմաններ, կայքիֆիկատների բացակայություն կամ ներուռուցքային արյունազեղումներ, որոնք կարող են վկայել չարորակացման մասին, սակայն չունեն ախտորոշիչ արժեք [7, 15]:

Հղիության ընթացքում ախտորոշված արգանդի սարկոմայի 15 դեպքի հետազոտության արդյունքում առավել հաճախադեպ կլինիկական դրսևորումները եղել են հեշտոցային արյունահոսությունը (մոտ 40% դեպքերում) և որովայնի ցավերը (33%): Հիվանդների մեծ մասը վիրահատվել է հղիության երրորդ եռամսյակում կամ ծննդաբերությունից հետո: Հղիության ընթացքում հայտնաբերված սարկոմայի դեպքում միջին ապրելիությունը գնահատվում է շուրջ 1,5 տարի [18]:

### Լրիվ բշտիկային զանգվածի համակցումը կենսունակ պտղի հետ (CHCF syndrome)

Լրիվ բշտիկային զանգվածի միաժամանակ զարգացող սաղմով համակցված դեպքերը չափազանց հազվադեպ են, հաճախականությունը գնահատվում է յուրաքանչյուր 10,000-100,000 հղիությունից մեկի հարաբերությամբ: Այս վիճակին բնորոշ կլինիկական նշանները շատ նման են լրիվ բշտիկային զանգվածի դասական դեպքերին՝ ներառյալ արգանդի չափի անհամապատասխանությունը հղիության ժամկետին և հեշտոցային արյունահոսությունը [23, 26]:

Հղիության պահպանումը հնարավոր է այն դեպքերում, երբ սաղմն ունի նորմալ կարիոտիպ ու կառուցվածք, չկան վաղ զարգացող պրեէկլամպսիայի նշաններ, և մարդու խորիոնային գոնադոտրոպինի մակարդակը ցուցաբերում է նվազման միտում [8]:

### Էնդոմետրիումի քաղցկեղ

Միջազգային մասնագիտական գրականության մեջ նկարագրված է հղիության ընթացքում կամ անմիջապես դրանից հետո ախտորոշված Էնդոմետրիումի քաղցկեղի մոտ 25 դեպք: Դրանցից 16-ի դեպքում ախտորոշումը կատարվել է հղիության առաջին եռամսյակում հղիությունն ընդհատելուց հետո, 9 դեպքում՝ ծննդաբերությունից հետո մինչև 14 ամսվա ընթացքում, իսկ մեկ դեպքում պատահաբար է հայտնաբերվել պլացենտայի սերտաճման պատճառով կատարված հիստերեկտոմիայի ժամանակ [22]:

Եթե Էնդոմետրիումի քաղցկեղը ախտորոշվում է կնոջ մոտ հղիությունը հաստատելուց հետո, ապա հաշվի առնելով, որ ախտաբանական պրոցեսն ընդգրկում է հենց արգանդը, հնարավոր չէ իրականացնել բուժում՝ միաժամանակ պահպանելով հղիությունը:

Կուլվայի և հեշտոցի քաղցկեղները հղիության ընթացքում խիստ հազվադեպ են: Հղիության ժամանակ վուլվայի քաղցկեղի առաջացման մասին միջազգային մասնագիտական գրականության մեջ ընդհանուր առմամբ 40-ից քիչ դեպք է նկարագրված, իսկ հղիության ժամանակ հեշտոցի ինվազիվ առաջնային քաղցկեղի արձանագրված դեպքերը մինչ այժմ սահմանափակվում են ընդամենը 12 դեպքի հաղորդմամբ [2]:

### Արգանդի պարանոցի քաղցկեղ

Արգանդի պարանոցի քաղցկեղը հղիության ընթացքում ամենատարածված գինեկոլոգիական չարորակ ուռուցքն է, թեև այն հազվադեպ է՝ դրսևորվելով մոտավորապես 0,1-12 դեպքում յուրաքանչյուր 10,000 հղիությունից: Արգանդի վզիկի ներեպիթելային նեոպլազիայի (CIN) հաճախականությունը նույնպես փոքր է՝ 1,3-ից 2,7 դեպք 1000 հղիությունից: Հիվանդության հազվադեպ բնույթն ու բազմաթիվ բարդ գործոններ բուժման ստանդարտացումը դարձնում են բարդ խնդիր:

Բուժումն իրականացնելու համար անհրաժեշտ է խիստ զգուշավորություն ցուցաբերել: Թերևս սա է ամենադժվարը հղիության ընթացքում քաղցկեղի բուժման դեպքերում: Խոշոր հետազոտությունների սակավության պատճառով բուժման առաջարկները հիմնված են հիմնականում փոքր քանակության դեպքերի վերլուծության և փորձագետների կարծիքի վրա: Բուժման պլանը կազմելիս անհրաժեշտ է քննարկել մի շարք գործոններ՝ ուռուցքի հյուսվածաբանական տեսակը, հիվանդության փուլը, ավշային հանգույցների վիճակը, հղիության ժամկետը, հնա-

րավոր բարդությունները, ինչպես նաև կինը և նրա զուգընկերը պետք է ներգրավված լինեն որոշում կայացնելու գործընթացում՝ հաշվի առնելով հղիության պահպանման կամ ընդհատման ցանկությունը [13]:

Հղիության ընթացքում արգանդի պարանոցի քաղցկեղի ախտանշանները հիմնականում նման են հղիությունից դուրս դիտվողներին: Ամենատարածված ախտանիշը անցավ և տարբեր ինտենսիվության կոնտակտային արյունահոսությունն է: Այլ ախտանիշներից է ջրային, տհաճ հոտով կամ թարախային բնույթի արտադրությունը: Այս նշանները հաճախ կարող են շփոթության պատճառ լինել, քանի որ նմանվում են հղիության որոշ բարդություններին: Դա կարող է հանգեցնել ախտորոշման ուշացման, հատկապես երբ հիվանդության նկատմամբ կասկածը քիչ է: Հիվանդության ուշ փուլերում կարող են առաջանալ կոնքի կամ մեջքի ստորին հատվածի ցավեր, ինչպես նաև մարսողական կամ միզային համակարգի գանգատներ, որոնք նույնպես կարելի է շփոթել հղիության ընթացքում հաճախադեպ գանգատների հետ:

Հղիների մոտ 5%-ի դեպքում կարող են արձանագրվել արգանդի պարանոցի բջջաբանական շեղումներ: Շատ կանանց համար հղիությունը կարող է առաջին կամ միակ հնարավորությունը լինել պարանոցի քաղցկեղի կանխարգելիչ զննությունն անցնելու համար, իսկ ինչպես հայտնի է, տվյալ հիվանդությունն առավել հաճախ է ախտորոշվում այն կանանց դեպքում, ովքեր երբևէ զննություն չեն անցել կամ ենթարկվել են անբավարար հետազոտությունների [19]:

Հղիության ընթացքում պարանոցի հեշտոցային մասից նմուշ ստանալու նախընտրելի գործիքը «ավելանման» (broom type) խոզանակն է: Իսկ պարանոցային խողովակից խոզանակով նմուշառումը խորհուրդ չի տրվում: Հեշտոցային նմուշից մարդու պապիլոմավիրուսի (HPV) թեստավորումը հղիության ընթացքում հակացուցված չէ, ուստի կարելի է ընտրություն կատարել: Բարձր աստիճանի տափակաբջջային ներեպիթելային ախտահարում (H-SIL) հայտնաբերելու դեպքում հղիության ընթացքում խորհուրդ է տրվում ցուցաբերել պահպանողական մոտեցում: Կուլպոսկոպիան սովորաբար իրականացվում է ինվազիվ պարանոցի քաղցկեղը բացառելու, նախաքաղցկեղային փոփոխությունները հաստատելու և հղի կնոջը հղիության պահպանման անվտանգ լինելը հավաստիացնելու համար:

Հղիության ընթացքում ախտորոշված H-SIL-ի բուժումը կարող է հետաձգվել մինչ ծննդաբերություն, քանի որ ներեպիթելային ախտահարման վե-

րափոխումը ինվազիվ քաղցկեղի հղիության ընթացքում շատ հազվադեպ է՝ կազմելով դեպքերի ընդամենը 0-3%-ը, իսկ նման դեպքերի գերակշիռ մասում ախտահարումը միկրոինվազիվ բնույթի է և արդյունավետորեն բուժվում է: Բացի դրանից մետա-վերլուծական տվյալները ցույց են տալիս, որ այն կանայք, ովքեր հղիության ընթացքում ենթարկվել են CIN բուժման, ունեն վաղաժամ ծննդաբերության և պտղաջրերի վաղաժամ արտահոսքի ավելի մեծ ռիսկ: Ծննդաբերությունից հետո CIN-ի հետզարգացումը ևս բավականին տարածված երևույթ է [10, 20, 28]:

**Չարորակ նորագոյացությունների բուժումը հղիության ընթացքում**

Մայրական քաղցկեղով բարդացած հղիությունները մեծ ռիսկ են պարունակում և պետք է հսկվեն բազմամասնագիտական թիմի կողմից՝ բարձր ռիսկի մանկաբարձական բաժանմունքներում:

Հղիության ընթացքում քաղցկեղ ունեցող հղիների մանկաբարձական արդյունքները համեմատելով նորմալ հղիությունների արդյունքի հետ՝ ավելի հաճախադեպ են վաղաժամ ծննդաբերությունները, պտղի ներարգանդային աճի հապաղումը և պտղի կորուստը:

Վարման պլանը և բուժման եղանակի ընտրությունը պետք է խիստ անհատականացնել և քննարկել հղիի և նրա հարազատների հետ, պետք է դիտարկել և տեղեկացնել պտղի թունավորման հնարավոր ռիսկը և բուժման անբարենպաստ հետևանքները, նորածին խնամելու կանխատեսումը և կարողությունները, ինչպես նաև բուժման ազդեցությունը հետագա պտղաբերության վրա [9]:

**Քիմիաթերապիա**

Հղիության ընթացքում քիմիաթերապիայի իրականացումը մտահոգություններ է առաջացնում, քանի որ այն ազդում է արագ բազմացող բջիջների վրա, իսկ աճող պտուղը արագ զարգացող բջջային զանգված է:

Հղիության ընթացքում կիրառվող քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցների մեծ մասը, ըստ ԱՄՆ սննդի և դեղերի վարչության (FDA) դասակարգման, համապատասխանում է D կատեգորիային. կան ապացույցներ պտղի վրա ունեցած վնասի մասին, սակայն կարող են կիրառվել բացառիկ դեպքերում [9]:

Քիմիաթերապիան պտղի վրա կարող է ազդել ուղղակի և անուղղակի: Անգամ օրգանոգենեզից հետո իրականացված քիմիաթերապիան կարող է վնասակար ազդեցություն ունենալ պտղի աչքերի, սեռական օրգանների, արյունաստեղծ համակարգի և կենտրոնական նյարդային համակարգի վրա: Մոր և պտղի

ոսկրածուծի ճնշումը կարող է հանգեցնել անեմիայի, որը խոչընդոտ է պտղի բնականոն աճի համար: Բացի դրանից, քիմիաթերապիայով պայմանավորված ախորժակի կորուստը մոր դեպքում կարող է առաջացնել սննդային անբավարարություն, որը նույնպես կարող են բացասաբար ազդել պտղի զարգացման վրա:

Մասնագիտական գրականության մեջ նկարագրված են հղիության ընթացքում ինչպես աղյուվանտ, այնպես էլ նեոաղյուվանտ քիմիաթերապիայի կիրառման մասին: Որոշ չարորակ ուռուցքների դեպքում, օրինակ՝ կրծքագեղձի քաղցկեղի, հնարավոր է նաև վիրահատական միջամտություն՝ առանց հղիության ընդհատման, իսկ քիմիաթերապիան կարող է կիրառվել որպես աղյուվանտ բուժում: Շատ ավելի բարդ իրավիճակ է առաջանում ձվարանի կամ արգանդի պարանոցի չարորակ ուռուցքների դեպքում, քանի որ դրանց հիմնական բուժման մեթոդներն են արդմինալ հիստերեկտոմիան և երկկողմանի սալպինգո-օֆորեկտոմիան: Այսպիսի դեպքերում նեոաղյուվանտ քիմիաթերապիան դիտարկվում է որպես այլընտրանք՝ հնարավոր դարձնելով բուժումը՝ միաժամանակ պահպանելով հղիությունը, իսկ վիրահատական միջամտությունները կարող են իրականացվել ծննդաբերությունից հետո, կամ կարելի է իրականացնել վաղ կեսարյան հատում, երբ պտղի անհասությանը պայմանավորված բարդությունների ռիսկը նվազագույնն է [1]:

Մինչ օրս իրականացված մի շարք հետազոտություններ ցույց են տվել, որ քիմիաթերապիայից հետո ծնված երեխաների մեծ մասի զարգացումը խանգարված չէ: Այնուամենայնիվ, մասնագետները նշում են, որ անհրաժեշտ են երկարաժամկետ հետևողական ուսումնասիրություններ՝ հետագա ռիսկերը լիարժեք գնահատելու համար [12]:

Հղիության ընթացքում յուրաքանչյուր քիմիաթերապևտիկ ցիկլից առաջ անհրաժեշտ է մանկաբարձ-գինեկոլոգի կողմից մոր և պտղի առողջության, ինչպես նաև վաղաժամ ծննդաբերության ռիսկի գնահատում: Քիմիաթերապիայի ռեժիմի ընտրությունը հղիների, ինչպես ոչ հղի բուժառուների դեպքում պետք է հիմնվի ուռուցքի տեսակի և տարածման աստիճանի վրա, օրինակ՝ Էպիթելային ձվարանային քաղցկեղ՝ պակլիտաքսել/կարբոպլատին յուրաքանչյուր 3 շաբաթը մեկ, ոչ Էպիթելային ձվարանային քաղցկեղ՝ բլետմիցին/ետոպոզիդ/ցիսպլատին կամ Էտոպոզիդ/ցիսպլատին կամ պակլիտաքսել/կարբոպլատին՝ յուրաքանչյուր 3 շաբաթը մեկ, արգանդի պարանոցի քաղցկեղ՝ պակլիտաքսել/կարբոպլատին՝ շաբաթական կամ յուրաքանչյուր 3 շաբաթը մեկ:

Ստանդարտ բուժման ռեժիմներում կարող են իրականացվել որոշ փոփոխություններ՝ ըստ պտղի վրա հնարավոր թունավոր ազդեցության. քիմիաթերապևտիկ դեղամիջոցները, պայմանավորված ֆարմակոդինամիկ և ֆարմակոկինետիկ հատկություններով, որոշ չափով թափանցում են պլացենտար պատնեշով: Պլատինային խմբի դեղամիջոցները, հատկապես ցիսպլատինը, կարող են նորածնի լսողության խանգարումների պատճառ դառնալ: Այդ պատճառով գերադասելի է գինեկուրգիական չարորակ հիվանդությունների դեպքում կիրառել կարբոպլատին, բացառությամբ հերմինոգեն ուռուցքների, որոնց բուժման համար ցիսպլատին պարունակող ռեժիմներն առավել արդյունավետ են [3]:

Ըստ Եվրոպական օնկոգինեկոլոգների միության (ESGO) վերջին ուղեցույցների՝ քիմիաթերապիան խորհուրդ չի տրվում մինչև հղիության 12-րդ շաբաթականը, հատկապես հղիության առաջին չորս շաբաթների ընթացքում պտղի վրա ցիտոտոքսիկ դեղամիջոցների ազդեցությունը հանգեցնում է «ամեն ինչ կամ ոչինչ» ֆենոմենի [16]: 35 շաբաթականից հետո երեքշաբաթյա ռեժիմով, իսկ 36 շաբաթականից հետո շաբաթական ռեժիմով քիմիաթերապիա չպետք է իրականացնել, չնայած այս ժամկետներում տերատոգենեզի ռիսկը փոքր է, մեծ է արյունաստեղծ համակարգի ճնշման՝ միելոսուպրեսիայի և նորածնի թունավորման ռիսկը: Վերջինս պայմանավորված է նորածնի լյարդի և երիկամի կողմից դեղերի արտազատման ցածր մակարդակով: Քիմիաթերապիայի դեղաչափերը պետք է լինեն նույնը, ինչ ոչ հղիների դեպքում՝ հաշվարկված մայրական իրական քաշի հիման վրա:

Քաղցկեղի համակարգային բուժման մեկնարկից առաջ և բուժման ընթացքում անհրաժեշտ է անցկացնել ստանդարտ կլինիկական հետազոտություններ բուժառույթի վիճակը գնահատելու համար, օրինակ՝ մայրական էխոկարդիոգրաֆիա՝ անտրագիկլիններ կիրառելու դեպքում, թոքերի ֆունկցիոնալ թեստավորում՝ բլեոմիցինով բուժման ժամանակ, ոսկրածուծի ֆունկցիայի գնահատում:

Քիմիաթերապիայի հետևանքով առաջացած կողմնակի երևույթները պետք է վարվեն ըստ միջազգային և տեղային ուղեցույցների, ինչպես, օրինակ՝ եթե առաջանում են կասկածներ, որ հղիության ընթացքում որոշակի քիմիաթերապևտիկ ռեժիմ կամ դեղաչափման միջակայքը կարող է մեծացնել նեյտրոպենիայի ռիսկը, հնարավոր է դիտարկել գրանուլոցիտների աճի խթանող գործոնների (G-CSF) կիրառումը, հեմոգլոբինն իջնելու դեպքում պետք է դիտարկել երկաթի պատրաստուկների, էրիթրոպոետինի

և էրիթրոցիտար զանգվածի փոխներարկումը, առաջացող սրտխառնոցն ու փսխումը կանխարգելելու համար հնարավոր է կիրառել օնդանսետրոն և մետոկլոպրամիդ, իսկ կորտիկոստերոիդների անհրաժեշտության դեպքում նախընտրելի է կիրառել մեթիլպրեդնիզոլոն կամ պրեդնիզոլոն՝ դեքսամետազոնի փոխարեն [3]:

### Ճառագայթային թերապիա

Ճառագայթային թերապիան քաղցկեղի բուժման հիմնական մեթոդներից մեկն է: Սակայն այն հղիության ընթացքում կիրառելիս կարող է լուրջ հետևանքներ ունենալ ինչպես մոր, այնպես էլ պտղի առողջության վրա՝ պայմանավորված ճառագայթման չափաքանակով, պտղի զարգացման փուլով և ճառագայթման ենթարկվող մարմնամասով:

Եթե ճառագայթային թերապիան իրականացվում է կոնքի կամ որովայնի շրջանում, ապա այն կարող է վնասել արգանդի կամ ձվարանների հյուսվածքները, որն էլ կարող է հանգեցնել ձվարանների դիսֆունկցիայի, արգանդի արյան շրջանառության խանգարման, պլացենտայի ախտաբանական ամրացման, պլացենտար անբավարարության: Ուշագրավ է, որ այս խնդիրները կարող են ի հայտ գալ անգամ տարիներ անց՝ հաջորդ հղիության ընթացքում [17]:

Վերջին տարիներին մշակվել են ճառագայթային թերապիայի մեթոդներ, որոնք նվազագույնի են հասցնում պտղի ճառագայթումը, օրինակ՝ պրոտոնային թերապիան, տոմոթերապիան և IMRT (ինտենսիվությամբ մոդուլացված ճառագայթային թերապիա), որոնք հնարավորություն են տալիս ճշգրտորեն ուղղորդելու ճառագայթները՝ խուսափելով շրջակա առողջ հյուսվածքների վնասումից:

Չնայած այս ամենին՝ միջազգային ուղեցույցներում խորհուրդ է տրվում հղիության ժամանակ խուսափել ճառագայթումից, սակայն եթե բուժումն անհետաձգելի է, պետք է գնահատել պտղի ստացվելիք ճառագայթման չափաքանակը, կիրառել պաշտպանիչ միջոցներ՝ կապարե վահաններ, ընտրել պակաս ռիսկային տեխնոլոգիաներ (օր.՝ պրոտոնային թերապիա), բուժման պլանը քննարկել բազմամասնագիտական թիմով [5]:

### Վիրահատական թերապիա

Նախամիրահատական շրջանում խիստ կարևոր է մի շարք հետազոտությունների իրականացումը՝ դիտարկելով դրանց առանձնահատկությունները:

Շատ դեպքերում ուլտրաձայնային հետազոտությունը բավարար է որոշում կայացնելու հա-

մար՝ իրականացնել ախտորոշիչ վիրահատություն, թե՛ ընտրել պարբերական ուլտրաձայնային և երբեմն նաև այլ ճառագայթային հետազոտություններով հսկողության տակ լինելու մարտավարությունը:

Մազնիսառեզոնանսային շերտագրություն (ՄՌՇ) ունի փափուկ հյուսվածքների փոփոխությունները հայտնաբերելու հստակություն և չի ստեղծում իոնացող ճառագայթում, որն անվտանգ է թե՛ մոր և թե՛ պտղի համար: Այս պատճառով էլ ՄՌՇ-ն հատկապես օգտագործվում է լեյոմիոմաների, էնդոմետրիոմաների և ձվարանի նորագոյացությունները բնութագրելու համար, ինչպես նաև օգնում է տարբերակելու դրանք չարորակ նորագոյացություններից: Այնուամենայնիվ, հղիության ընթացքում սովորաբար խորհուրդ չի տրվում կիրառել գադոլինիում պարունակող կոնտրաստ նյութեր, քանի որ դրանց ազդեցությունը պտղի վրա դեռ լիարժեք պարզաբանված չէ:

Համակարգչային շերտագրությունից (ՀՇ) ցանկալի է խուսափել հղիների դեպքում, եթե հնարավոր է անհրաժեշտ տեղեկատվությունը ստանալ այլ մեթոդներով [24]: Կոնքի մեկ ՀՇ հետազոտության ժամանակ պտուղը ենթարկվում է մոտավորապես 0,035 Գր ճառագայթման, սակայն մինչ օրս մինչև 0,05 Գր դոզաներով ճառագայթումը չի հանգեցրել վիժման, բնածին արատների, աճի խանգարումների կամ նորածնային մահացության ռիսկի մեծացման: Այնուամենայնիվ, որոշ մտահոգություններ կան՝ պայմանավորված մանկական քաղցկեղի հավանականությամբ: Բացի դրանից, յոդ պարունակող կոնտրաստ նյութերի կիրառումը կարող է ճնշել պտղի վահանաձև գեղձը, և հնարավորության դեպքում ևս պետք է խուսափել դրանցից [9]:

Հղիների դեպքում նախավիրահատական շրջանում սովորաբար խորհուրդ չի տրվում օնկոմարկերների ռուտին որոշումը, քանի որ դրանցից մի մասի արդյունքները դժվար է ճիշտ մեկնաբանել հղիության ֆոնին: Պատճառը՝ օնկոֆետալ հակածիններն են, որոնք մասնակցում են պտղի զարգացմանը: Հղիության ընթացքում այդ մարկերների մակարդակները հաճախ բարձր են և փոփոխվում են հղիության ժամկետին համապատասխան, նաև կարող են բարձրանալ պլացենտացիայի խանգարումների, պտղի արատների և հղիության այլ ախտաբանությունների (օրինակ՝ պրեէկլամպսիա, Դաունի համախտանիշ) դեպքում [21]:

Ի տարբերություն այլ մարկերների՝ HE4 շիճուկային մարկերը հղիության ընթացքում փոփոխության չի ենթարկվում, ուստի այն կարող է օգտակար լինել հղիության ընթացքում կոնքի նորագոյացությունները

զննահատելու համար [11]:

Հղիության ընթացքում, վիրաբուժական օպտիմալ արդյունքներից բացի, կարևոր է մոր և պտղի անվտանգությունը: Եթե վիրաբուժական միջամտությունը հնարավոր չէ իրականացնել հղիությունից հետո, հաշվի առնելով բարդությունների, պտղի կորստի ռիսկը՝ այն պետք է իրականացվի հղիության ընթացքում, խուսափելով արգանդային միջամտություններից և վնասվածքներից՝ հատկապես նվազագույն ինվազիվ վիրահատությունների ժամանակ:

Հղիության ընթացքում պլանային վիրահատությունները պետք է պլանավորել առաջին եռամսյակից հետո՝ պայմանավորված մի քանի հանգամանքներով. օրգանոգենեզը հիմնականում ավարտված է, ուստի և տերատոգենեզի ռիսկը նվազագույն է, ընկերքը ևս լիարժեք է և փոխարինել է դեղին մարմին, ուստի և, օրինակ, ձվարանները հեռացնելու ժամանակ պրոգեստերոնի քանակի նվազումը չի հանգեցնում հղիության կորստին, բացի դրանից ձվարանի ֆունկցիոնալ կիստաները հաճախ ներծծվում են այդ ժամանակահատվածում, ինչպես նաև ինքնաբեր վիժումները հաճախ լինում են առաջին եռամսյակում և սխալմամբ չեն վերագրվում վիրահատությանը:

Հղիության ընթացքում, երբ վիրահատական միջամտությունը ցուցված և հնարավոր է, լապարոտոմիկ վիրահատությունների փոխարեն նախընտրելի են նվազագույն ինվազիվ եղանակները: Հաշվի առնելով հղիության ընթացքում նվազագույն ինվազիվ միջամտությունների առավել անվտանգ տևողության և որովայնի բարձր ճնշման հետևանքների վերաբերյալ ապացույցներ չունենալը՝ միջամտությունները պետք է սահմանափակվեն ինչպես ժամանակի, այնպես էլ ճնշման առումով: Ըստ միջազգային փորձագետների՝ լապարոսկոպիկ միջամտությունը պետք է իրականացվի Հասսոնի տեխնիկայով, բարձր որակավորում ունեցող վիրաբույժի կողմից, միջամտության առավելագույն տևողությունը պետք է լինի 90-120 րոպե, իսկ պնևմոպերիտոնեումը՝ 10-13 մմ ս.ս.: Լապարոսկոպիկ եղանակով վիրահատությունը, սակայն, կարող է առաջացնել հիպերկապսիա, արգանդի պերիտոնալ և արյան հոսքի նվազում ներորովայնային բարձր ճնշման պատճառով:

Հղիության ընթացքում գինեկոլոգիական տարբեր տեղակայման չարորակ նորագոյացությունների դեպքում ESGO-ի վերջին ուղեցույցներում կան տարբեր առաջարկություններ: Մանրադիտակով զննելիս պարանոցի ինվազիվ կասկածելի քաղցկեղի դեպքում փոքր կոնիզացիան պետք է իրականացվի առաջին

եռամսյակում կամ երկրորդ եռամսյակի սկզբում, արգանդի պարանոցի քաղցկեղի IB1 փուլում պարզ տրախելեկտոմիան/մեծ կոնիգացիան կարող է իրականացվել միայն հատուկ դեպքերում, որովայնային տրախելեկտոմիան հղիության ընթացքում խորհուրդ չի տրվում, վուլվայի քաղցկեղի դեպքում ռադիկալ տեղային էքսցիզիան պետք է իրականացվի անհապաղ՝ վիրաբուժական ազատ եզրեր ապահովելու նպատակով, ձվարանի քաղցկեղի դեպքում ցիտոռեզեկտիվ վիրահատությունը խորհուրդ չի տրվում, պլանավորված արմատական հիստերեկտոմիան խորհուրդ է տրվում իրականացնել կեսարյան հատումից անմիջապես հետո նեղ մասնագիտացված կլինիկաներում:

Ապացույցների բացակայության պատճառով ինդոցիանիկ կիրառմամբ պահակ ավշային հանգույցների քարտեզագրումը չպետք է իրականացվի պարբերաբար, բայց կարող է դիտարկվել արգանդի պարանոցի/վուլվայի քաղցկեղի դեպքում՝ հեռանկարային կլինիկական փորձարկման շրջանակներում [3, 9]:

### Ծննդալուծման ժամկետի և եղանակի ընտրությունը

Ըստ Եվրոպական օնկոգինեկոլոգների միության վերջին հրապարակումների ծննդաբերությունը պետք է տեղի ունենա շաբաթական քիմիաթերապիայի վերջին կուրսից առնվազն 2 շաբաթ անց և երեքշաբաթյա քիմիաթերապիայի վերջին կուրսից առնվազն 3 շաբաթ անց՝ նեյտրոպենիայի պատճառով մոր դեպքում հնարավոր վարակային բարդությունները և ծննդաբերության ժամանակ պտղի հնարավոր միելոսուպրեսիան կանխարգելելու համար:

Կեսարյան հատումը նախընտրելի է՝ անամնեզում վուլվոպահնալ քաղցկեղի պատճառով կատարված մեծածավալ վիրահատության կամ ներկայում առկա քաղցկեղի դեպքում: Ստորին սեզմենտի կտրվածքով կեսարյան հատումից պետք է խուսափել ինվազիվ պարանոցի քաղցկեղ ունեցող հղիների դեպքում. այս դեպքում նախընտրելի է կորպորալ (ավանդական) կտրվածքը:

Բնական ուղիներով ծննդաբերությունը նախընտրելի է, եթե արգանդի պարանոցի քաղցկեղը լիովին հեռացվել է կոնիգացիայի միջոցով, եթե վուլվայի փոքր քաղցկեղը ամբողջությամբ հեռացված է, ինչպես նաև արգանդափողերի կամ ձվարանների չարորակ նորագոյացությունների դեպքում:

Յաթրոգեն կամ ինքնաբեր վաղաժամ ծննդաբերության դեպքում պետք է դիտարկել պտղի թոքերի հասունացման համար կորտիկոստերոիդների և նեյրոպրոտեկցիայի համար մազնեզիումի սուլֆատի

կիրառումը՝ համաձայն մանկաբարձական ստանդարտ առաջարկությունների [3]:

### Հետծննդյան շրջան և նորածնային խնամք

Ներարգանդային շրջանում քաղցկեղի բուժման ազդեցությանը ենթարկված նորածինը պետք է լիարժեք գնևլի նեոնատոլոգի կողմից: Ներարգանդային շրջանում քիմիաթերապիայի ազդեցությանը ենթարկված նորածիններին անհրաժեշտ է կատարել նորածնային տրանզիտոր միելոսուպրեսիայի վաղ հայտնաբերման սքրինինգ, հատկապես եթե ծնվել է քիմիաթերապիայի վերջին ցիկլից կարճ ժամանակ անց: Ինչպես նաև եթե հղիության ընթացքում կիրառվել են կարդիոտոքսիկ դեղամիջոցներ, պետք է իրականացնել էխոկարդիոգրաֆիա, բացի դրանից, պլատինային դեղամիջոցների ազդեցությանը ենթարկված նորածինների դեպքում խորհուրդ է տրվում նաև ստուգել լսողությունը:

Հետծննդյան շրջանում համակարգային հակաքաղցկեղային բուժման անհրաժեշտության դեպքում կրծքով կերակրելուց պետք է խուսափել:

Համակարգային հակաքաղցկեղային բուժումը հնարավոր է սկսել (կամ վերսկսել) բնական, չբարդացած ծննդաբերությունից հետո՝ առաջին օրերին, իսկ կեսարյան հատումից հետո՝ մեկ շաբաթ անց: Ծննդաբերությունից հետո այն կանանց դեպքում, ովքեր դեռևս քաղցկեղի ակտիվ բուժման փուլում են և վերարտադրողական տարիքում են, անհրաժեշտ է քննարկել հղիությունից խուսափելու (հակաբեղմնավորիչ) մեթոդների անհրաժեշտությունը: Նոր հղիություն պլանավորելուց առաջ անհրաժեշտ է անցկացնել ուռուցքաբանական գնահատում՝ հիվանդության ախտադարձը բացառելու և բուժման հետևանքով առաջացած հնարավոր տոքսիկ ազդեցությունները գնահատելու նպատակով [3]:

Ուսումնասիրելով միջազգային մասնագիտական գրականությունը և կլինիկական ուղեցույցները՝ կարելի է եզրակացնել, որ մայրական քաղցկեղով բարդացած հղիությունները պարունակում են մեծ ռիսկ և պետք է հսկվեն մասնագիտացված բազմամասնագիտական թիմի կողմից բարձր ռիսկի մանկաբարձական բաժանմունքներում: Չարորակ նորագոյացությունն ախտորոշելուց հետո վարման պլանը տարբեր է՝ պայմանավորված է մի շարք հանգամանքներով: Այնուամենայնիվ, հղիության պահպանումը աստիճանաբար ավելի ընդունելի է դառնում, որը մոր և պտղի համար հանգեցնում է ընդհանուր առմամբ բարենպաստ արդյունքների: Կլինիկական բժշկության և բժշկագիտության զարգացմամբ պայմանավորված՝

պարզ է դառնում, որ բուժման շատ մեթոդներ, որոնք խիստ հակացուցված էին հղիության ընթացքում, ներկայումս անհատականացված բուժման պլանով հաջողությամբ կիրառվում են օնկոլոգիական հիվանդությունների բուժման ընթացքում: Պարզ է

դառնում, որ հղիությունն ինքնին կարծես չի ազդում քաղցկեղով հիվանդների արդյունքների վրա, մինչդեռ հղիության պատճառով բուժման հետաձգումը խիստ բացասաբար է անդրադառնում հիվանդության արդյունքների վրա:

## ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Abdalla N, Bizoń M, Piórkowski R, et al. Does Chemotherapy for Gynecological Malignancies during Pregnancy Cause Fetal Growth Restriction? *Biomed Res Int*. 2017;2017:7543421. doi: 10.1155/2017/7543421.
2. Amant F, Berveiller P, Boere IA, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1601-1612. doi: 10.1093/annonc/mdz228.
3. Amant F, Planchamp F, Berveiller P, et al. ESGO/INCIP Guidelines for the management of patients with gynecological cancers during pregnancy. *Int J Gynecol Cancer*. 2025 Jun 13:101975. doi: 10.1016/j.ijgc.2025.101975.
4. Bailleux M, Bernard JP, Benachi A, Deffieux X. Ovarian endometriosis during pregnancy: a series of 53 endometriomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:100-104. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.037.
5. Blommaert J, De Saint-Hubert M, Depuydt T, et al. Challenges and opportunities for proton therapy during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2024;103(4):767-774. doi: 10.1111/aogs.14645.
6. Bonde AA, Korngold EK, Foster BR, et al. Radiological appearances of corpus luteum cysts and their imaging mimics. *Abdom Radiol*. 2016;41(11):2270-2282. doi: 10.1007/s00261-016-0780-1.
7. Bosch T, Coosemans A, Morina M, Timmerman D, Amant F. Screening for uterine tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(2):257-266. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.08.002.
8. Braunstein GD, Rasor J, Adler D, Danzer H, Wade ME. Serum human chorionic gonadotropin levels throughout normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1976;126(6):678-681. doi: 10.1016/0002-9378(76)90518-4.
9. Christos I, Alexandros F, John S. Surgery - Procedures, Complications, and Results Ovarian Cancer. Volume 1, ISBN: 979-8-88697-633-5 (2023). DOI: <https://doi.org/10.52305/XRTT7855>.
10. Coppolillo EF, DE Ruda Vega HM, Brizuela J, et al. High-grade cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and postpartum findings. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(3):293-297.
11. Gucer F, Kiran G, Canaz E, et al. Serum human epididymis protein 4 can be a useful tumor marker in the differential diagnosis of adnexal masses during pregnancy: a pilot study. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015;36(4):406-409.
12. Hamaji M, Nakamura T. A successful attempt to prevent postoperative adhesions between the mediastinum and a lung: a canine model. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;63(8):483-484. doi: 10.1007/s11748-015-0563-6.
13. Han SN, Mhallem Gziri M, Van Calsteren K, Amant F. Cervical cancer in pregnant women: treat, wait or interrupt? *Ther Adv Med Oncol*. 2013;5(4):211-219. doi: 10.1177/1758834013494988.
14. Korenaga TK, Tewari KS. Gynecologic cancer in pregnancy. *Gynecol Oncol*. 2020;157(3):799-809. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.03.015.
15. Laughlin S, Baird D, Savitz D, et al. Prevalence of Uterine Leiomyomas in the First Trimester of Pregnancy: An Ultrasound-Screening Study. *Obstet Gynecol*. 2009;113(3):630-635. doi: 10.1097/AOG.0b013e318197bbaf.
16. Leslie KK, Koil C, Rayburn WF. Chemotherapeutic drugs in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2005;32(4):627-640.
17. Marci R, Mallozzi M, Di Benedetto L, et al. Radiations and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16:112. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0432-0>.
18. Matsuo K, Eno ML, Im DD, Rosenshein NB. Pregnancy and Genital Sarcoma: A Systematic Review of the Literature. *Am J Perinatol*. 2009;26(7):507-518. doi: 10.1055/s0029-1215428.
19. Nguyen C, Montz F, Bristow R. Management of stage I cervical cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2000;55:633-643.
20. Origoni M, Salvatore S, Perino A, et al. Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(6):851-860.
21. Sarandakou A, Protonotariou E, Rizos D. Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2007;44(2):151-178.
22. Shiomi M, Matsuzaki S, Kobayashi E, et al. Endometrial carcinoma in a gravid uterus: a case report and literature review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):425. doi: 10.1186/s12884-019-2489-y.
23. Suzuki M, Matsunobu A, Wakita K, et al. Hydatidiform mole with a surviving coexisting fetus. *Obstet Gynecol*. 1980;56(3):384-388.
24. Telischak NA, Yeh BM, Joe BN, et al. MRI of adnexal masses in pregnancy. *Am J Roentgenol*. 2008;191(2):364-370.
25. Ugaki H, Enomoto T, Tokugawa Y, Kimura T. Luteoma-induced fetal virilization. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35(5):991-993. doi: 10.1111/j.1447-0756.2009.01046.x.
26. Vaisbuch E, Ben-Arie A, Dgani R, et al. Twin pregnancy consisting of a complete hydatidiform mole and co-existent fetus: Report of two cases. *Gynecol Oncol*. 2005;98(1):19-23. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.02.002.
27. Wang Y, Sheng Y. Editorial: Diagnosis and treatment of gynecologic malignancies during pregnancy. *Front Oncol*. 2023;13:1143610. doi: 10.3389/fonc.2023.1143610.
28. Wu YM, Wang T, He Y, et al. Clinical management of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant and postpartum women. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(5):1071-1077.



## РОЛЬ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА И ЭНДОМЕТРИЯ В РЕПРОДУКТИВНОМ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ КОРРЕКЦИИ

Авагян М.Э., Арутюнян А.Г., Бегларян И.Г., Шахназарян А.А.  
ЕГМУ, кафедра акушерства и гинекологии № 1

Получена: 17.09.2025, рецензирована: 09.10.2025, принята: 30.10.2025

**Ключевые слова:** микробиота влагалища, микробиота эндометрия, репродуктивное здоровье, дисбиоз, лактобациллы, фертильность, ЭКО, невынашивание беременности, пробиотики, трансплантация вагинальной микробиоты, молекулярно-генетическая диагностика.

В последние десятилетия внимание исследователей все больше привлекает роль микробиоты в поддержании женского репродуктивного здоровья. Если ранее главным объектом изучения была вагинальная микрофлора, то в настоящее время активно исследуется и микробиота эндометрия, которая до недавнего времени считалась стерильной средой [2]. Применение современных молекулярно-генетических методов, в частности, секвенирования 16S рРНК, позволило выявить сложное микробное сообщество, присутствующее как во влагалище, так и в полости матки, и доказать его значительное влияние на процессы зачатия, имплантации и вынашивания беременности [3].

Баланс между доминированием лактобацилл и условно-патогенными микроорганизмами играет ключевую роль в формировании благоприятной среды для зачатия и нормального течения беременности. Дисбиотические нарушения, напротив, ассоциированы с повышенным риском бесплодия неясного генеза, хронического эндометрита, невынашивания беременности, преждевременных родов и осложнений при вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) [6, 9].

Таким образом, изучение микробиоты влагалища и эндометрия открывает новые горизонты в диагностике и лечении нарушений репродуктивного здоровья. Настоящая статья посвящена анализу современного состояния знаний о составе и функциях микробиоты

женских половых путей, ее роли в репродуктивных процессах, а также перспективам клинического применения полученных данных.

### Микробиота влагалища

Микробиота влагалища является ключевым компонентом репродуктивного здоровья женщины. У здоровых женщин репродуктивного возраста она в большинстве случаев характеризуется доминированием лактобацилл (*Lactobacillus*), таких как *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* и *L. iners* [10]. Эти микроорганизмы образуют устойчивые сообщества, которые выполняют ряд жизненно важных функций: поддерживают кислую среду (рН 3,5–4,5) за счет продукции молочной кислоты, синтезируют перекись водорода и бактериоцины с антимикробным действием, конкурентно вытесняют патогены и участвуют в формировании локального иммунного ответа [11]. Таким образом, нормальная микробиота служит естественным защитным барьером для репродуктивного тракта. Однако нарушение баланса между лактобациллами и условно-патогенными микроорганизмами приводит к дисбиотическим состояниям. К ним относятся бактериальный вагиноз (с преобладанием *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*), аэробный вагинит (ассоциированный с *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*) и кандидозный вульвовагинит (вызванный грибами рода *Candida*) [12]. Эти состояния могут протекать бессимптомно или сопровождаться выделениями, зудом и воспалением, напрямую влияя на качество жизни.

Дисбиоз влагалища серьезно влияет на репродуктивное здоровье, ассоциируясь с повышенным риском воспалительных заболеваний органов малого таза, преждевременным разрывом плодных оболочек и родами, хориоамнионитом, снижением вероятности успешной имплантации эмбриона при ЭКО и повышенной восприимчивостью к инфекциям, передающимся половым путем [2, 13]. Поэтому поддержание нормального состава вагинальной микробиоты является

### \* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

А.А. Шахназарян  
ЕГМУ, кафедра акушерства и гинекологии № 1  
Адрес: РА, Ереван, 0025, ул. Корюна, 2  
Эл. почта: ashahnazaryan2017@gmail.com  
Тел.: (+374) 91 18 50 10

важнейшим условием сохранения репродуктивной функции.

### Микробиота эндометрия

Долгое время эндометрий считался стерильной средой, но с появлением современных молекулярных методов исследования, таких как метагеномное секвенирование 16S рРНК и ПЦР, было доказано существование в полости матки уникального микробного сообщества [7], что привело к кардинальному пересмотру его физиологии [8]. Эти высокочувствительные технологии позволяют выявить даже незначительные количества бактерий, которые не определяются при стандартном бактериологическом посеве [7].

У здоровых женщин микробиота эндометрия характеризуется преобладанием лактобацилл (*Lactobacillus spp.*), хотя их концентрация ниже, чем во влагалище [3]. Помимо них, в составе нормальной микрофлоры могут присутствовать и другие микроорганизмы, включая *Bacteroides spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Streptococcus spp.* и *Prevotella spp.* [9]. Ключевым признаком благоприятного состояния эндометрия считается именно доминирование лактобацилл, в то время как соотношение остальных видов может варьироваться.

Эндометриальная микробиота играет критическую роль в процессах имплантации и фертильности. Она напрямую влияет на рецептивность эндометрия – дисбаланс микрофлоры снижает вероятность успешного прикрепления эмбриона, что ведет к неудачам в программах ЭКО [2]. Кроме того, здоровое микробное сообщество поддерживает сбалансированный локальный иммунный ответ, создавая необходимое противовоспалительное состояние для имплантации [6]. Немаловажна и питательная функция: метаболиты бактерий влияют на трофику клеток эндометрия и раннее развитие эмбриона.

Нарушение состава этой микробиоты, состояние дисбиоза, связано с рядом клинических проблем. Оно может проявляться в виде хронического эндометрита, который сопровождается изменениями в строме и сосудистой сети матки [12]. Дисбиоз эндометрия ассоциирован с невынашиванием беременности на ранних сроках, снижением частоты наступления беременности как при естественном зачатии, так и при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а также с повышенным риском таких осложнений, как плацентарная недостаточность и преждевременные роды [8, 13].

Таким образом, микробиота эндометрия является одним из ключевых факторов, определяющих женскую фертильность и успех репродуктивных технологий, что подчеркивает важность ее оценки и коррекции в гинекологической практике.

### Взаимосвязь микробиоты и репродуктивного здоровья

Нарушения микробиоты влагалища и эндометрия сегодня рассматриваются как один из значимых факторов, влияющих на репродуктивное здоровье женщины. Эта связь особенно очевидна в случаях бесплодия неясного генеза и повторяющихся неудачных попыток вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [11]. Исследования демонстрируют, что снижение доли лактобацилл в эндометрии напрямую ассоциировано с низкой частотой наступления беременности [2]. Проспективные исследования также подтверждают, что неблагоприятный вагинальный микробиом является значимым предиктором неудачи ЭКО [4]. Вероятность успешной имплантации у женщин с дисбиотическим эндометриальным профилем почти в два раза ниже, чем у пациенток с доминированием *Lactobacillus spp.* [9].

Ключевым этапом, на который дисбиоз оказывает критическое влияние, является имплантация эмбриона. Для успешного прикрепления необходимы оптимальная рецептивность эндометрия и состояние иммунологической толерантности. Дисбиоз, сопровождающийся хроническим воспалением, нарушает экспрессию ключевых генов (таких как LIF и интегрин  $\alpha\beta 3$ ), ответственных за адгезию эмбриона, что существенно снижает шансы на зачатие [6].

Эта проблема тесно связана и с невынашиванием беременности. Дисбиотические изменения микробиоты повышают риск самопроизвольных аборт на ранних сроках [8]. Снижение количества лактобацилл и избыточный рост условно-патогенных микроорганизмов могут провоцировать развитие хронического эндометрита, нарушать правильное формирование плаценты и вызывать иммунные дисфункции. У женщин с привычным невынашиванием неблагоприятный микробный профиль выявляется значительно чаще [12].

Кроме того, дисбиоз влагалища и эндометрия ассоциирован с широким спектром акушерских осложнений. К ним относятся преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, хориоамнионит, задержка внутриутробного развития плода и плацентарная недостаточность [13]. Присутствие условно-патогенных бактерий в полости матки поддер-

Таблица

Микробиота в норме и при патологии

ВЛАГАЛИЩЕ	Нормоценоз (здоровое состояние)	Дисбиоз (патологическое состояние)
Доминирующие микроорганизмы	<i>Lactobacillus spp.</i> ( <i>L. crispatus</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. jensenii</i> )	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Atopobium vaginae</i> , <i>Prevotella spp.</i> , другие анаэробы
pH среды	3,5-4,5 (кислая)	> 4,5 (щелочная)
Ключевые функции	Защита от патогенов, поддержание иммунного гомеостаза	Провоспалительное состояние, повреждение эпителия
Клинические проявления	Бессимптомное течение	Бактериальный вагиноз, аэробный вагинит
ЭНДОМЕТРИЙ	Нормоценоз (здоровое состояние)	Дисбиоз (патологическое состояние)
Доминирующие микроорганизмы	<i>Lactobacillus spp.</i> (более 90%)	Полимикробная анаэробная флора
Состояние эндометрия	Нормальная рецептивность, иммунная толерантность	Хроническое воспаление, нарушение рецептивности
Влияние на фертильность	Благоприятная имплантация	Неудачи ЭКО, ранние потери беременности

живает состояние микровоспаления, что нарушает кровоснабжение плаценты и в конечном итоге негативно сказывается на течении беременности и исходах родов [3].

Таким образом, поддержание нормального баланса вагинальной и эндометриальной микробиоты является ключевым фактором для успешного зачатия, вынашивания и рождения здорового ребенка.

### Современные подходы к коррекции микробиоты

Современная репродуктивная медицина предлагает комплексный подход к коррекции нарушений вагинальной и эндометриальной микробиоты, что является ключевым фактором для повышения шансов на зачатие и успешное вынашивание беременности [10].

Одним из наиболее перспективных и широко применяемых методов является пробиотическая терапия. Она предполагает использование препаратов, содержащих штаммы лактобацилл, такие как *L. crispatus*, *L. rhamnosus* и *L. reuteri*. Применение пробиотиков способствует восстановлению нормального биоценоза, снижает риск рецидивов бактериального вагиноза и, что особенно важно, повышает вероятность успешной имплантации эмбриона и наступления беременности [1, 11].

При выраженных дисбиотических состояниях, таких как бактериальный вагиноз или кандидозный вульвовагинит, необходимо антибактериальное или противогрибковое лечение. Стандартом терапии являются метронидазол, клиндамицин или азольные пре-

параты [12]. Однако ключевым принципом является комбинация этой терапии с последующим назначением пробиотиков. Такой подход позволяет минимизировать риск повторного дисбаланса микрофлоры, который часто возникает после агрессивного воздействия антибиотиков [10].

В рамках вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) складывается персонализированный подход. Все большее распространение получает практика оценки микробиоты эндометрия перед переносом эмбриона. Пилотные исследования демонстрируют, что комбинация теста на рецептивность эндометрия (ERA) и анализа его микробиома позволяет выявить причины повторных неудач имплантации и повысить шансы на успех [5]. При выявлении неблагоприятного профиля проводится целенаправленная коррекция, что позволяет значительно повысить рецептивность эндометрия и шансы на успешную имплантацию [2, 9].

Среди перспективных направлений можно выделить несколько инновационных методов:

- ◆ **Трансплантация вагинальной микробиоты (VMT)** – метод, находящийся на стадии клинических испытаний, который показывает высокую эффективность в лечении хронического, устойчивого к стандартной терапии дисбиоза. Его суть заключается в пересадке микробного сообщества от здорового донора, что позволяет восстановить устойчивый лактобациллярный биоценоз [10].
- ◆ **Метагеномный анализ и микробиомные панели** – эти технологии позволяют с высокой точностью

определить состав микрофлоры и персонализировать терапию, подбирая целевые препараты и прогнозируя исходы лечения бесплодия [3, 7].

- ❖ **Иммуномодуляторы** — рассматриваются как дополнительный инструмент для коррекции хронического воспаления в эндометрии, непосредственно связанного с дисбиотическими нарушениями [6].

Таким образом, современная стратегия коррекции микробиоты движется в сторону персонализированного, последовательного и комплексного подхода, сочетающего как традиционные, так и инновационные методы для достижения главной цели — восстановления репродуктивного здоровья.



## Заключение

Микробиота влагалища и эндометрия играет фундаментальную роль в поддержании женского репродуктивного здоровья. Баланс микробных сообществ, в первую очередь доминирование лактобацилл, обеспечивает защиту от патогенных микроорганизмов, поддерживает оптимальные условия для имплантации и снижает риск осложнений беременности.

Дисбиотические изменения, напротив, ассоциированы с бесплодием, хроническим эндометритом, невынашиванием беременности, преждевременными родами и низкой эффективностью вспомогательных репродуктивных технологий. Современные методы молекулярной диагностики позволили пересмотреть представления о «стерильности» эндометрия и показали, что даже незначительные изменения микробного профиля могут иметь клиническое значение.

Перспективными направлениями являются использование пробиотиков, индивидуализированные протоколы в ВРТ, а также новые методы, такие как трансплантация вагинальной микробиоты. В дальнейшем развитие микробиомных исследований откроет возможности для персонализированной коррекции биоценоза и повышения эффективности репродуктивной медицины.

Таким образом, понимание роли микробиоты влагалища и эндометрия формирует новую парадигму в акушерстве и гинекологии, ориентированную на сохранение и восстановление репродуктивного потенциала женщины.

## ЛИТЕРАТУРА

- Campisciano, G., et al. (2020). The role of Lactobacillus species in the prevention and treatment of bacterial vaginosis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), 1123.
- Diaz-Martínez M. d. C., Bernabeu A., Lledó B., Carratalá-Munuera C., Quesada J. A., Lozano F. M. et al. Impact of the Vaginal and Endometrial Microbiome Pattern on Assisted Reproduction Outcomes. *J. Clin. Med.* 2021; 10(18):4063.
- Gao X., Sun T., Zhao Y., Wang J., Zhang Y., Li Y. Clinical Relevance of Vaginal and Endometrial Microbiome as Parts of the Female Reproductive Tract on Fertility. *Front. Reprod. Health* 2024.
- Koedoeder, R., et al. (2019). The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a prospective study. *Human Reproduction*, 34(6), 1042-1054.
- Kyono, K., et al. (2021). A pilot study using an endometrial receptivity test and endometrial microbiome analysis to assess endometrial factors in recurrent implantation failure. *Reproductive Medicine and Biology*, 20(3), 364-372.
- Miyagi M., et al. Endometrial and vaginal microbiomes influence assisted reproduction outcomes. 2023.
- Moreno I., Garcia-Grau I., Perez-Villaroya D. et al. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome*. 2022;10(1):90.
- Moreno, I., & Simon, C. (2019). Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction. *Reproductive Medicine and Biology*, 18(1), 40-50.
- Polifke A., von Schwedler A., Gulba R., Bensmann R., Dilthey A., Nassar N. R. et al. Differential characteristics of vaginal versus endometrial microbiota in IVF patients. *Sci. Rep.* 2024.
- Povey C. The vaginal and endometrial microbiome: do they tell ... *Hum. Reprod. (Supplement)* 2024.
- Su W., et al. Vaginal and endometrial microbiome dysbiosis associated with embryo implantation failure. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2024.
- Vomstein K., et al. The microbiome in recurrent pregnancy loss -- A scoping review. *Elsevier* 2024.
- Zheng Q., et al. Reproductive tract microbiome dysbiosis associated with gynecological diseases. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2025.

## ԱՍՓՈՓՈՒՄ

### ԱՐԳԱՆԴԻ ԵՎ ԲԵՇՏՈՑԻ ՄԻԿՐՈԲԻՈՏԱՅԻ ԴԵՐԸ ԿԱՆԱՆՑ ՎԵՐԱՐՏԱԴՐՈՂԱԿԱՆ ԱՌՈՂՋՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ. ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՊԱՏԿԵՐԱՑՈՒՄՆԵՐ ԵՎ ՈՒՂՐՄԱՆ ՌԱԶՄԱՎԱՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Ավագյան Մ.Է., Գարուտյան Ա.Գ., Բեգլարյան Ի.Գ., Շահնազարյան Ա.Ա.

ԵՊԲՀ, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի թիվ 1 ամբիոն

**Բանալի բաներ՝ հետոցի միկրոբիոտա, արգանդի միկրոբիոտա, վերարտադրողական առողջություն, դիսբիոզ, լակտոբացիլներ, պտղաբերություն, ԱՄԲ, հղիության կորուստ, քրոնիկական Էնդոմետրիտ, պրոբիոտիկներ, հետոցի միկրոբիոտայի փոխպատվաստում:**

Սույն հոդվածում նշվում է հետոցի և արգանդի միկրոբիոտայի դերի ժամանակակից պատկերացումների մասին կանանց վերարտադրողական առողջության համատեքստում: Նախկինում ստերիլ համարվող արգանդի լրծաթաղանթն այժմ պարունակում է միկրոբազանիզմների յուրահատուկ համայնք: Լակտոբացիլների գերակշռությամբ միկրոբիոտան և՛ հետոցում, և՛ արգանդում կարևոր է պաթոգենների դեմ պաշտպանության, սաղմի հաջող

իմպլանտացիայի և հղիության բնականոն ընթացքի համար: Դիսբիոզը, որին բնորոշ է լակտոբացիլների քանակի նվազումը և պաթոգեն միկրոբազանիզմների աճը, պայմանավորված է անպտղությամբ, քրոնիկական Էնդոմետրիտով, հղիության կրկնվող կորստով, վաղաժամ ծնունդների և օժանդակ վերարտադրողական տեխնոլոգիաների (IVF) քիչ արդյունավետությամբ: Հոդվածում քննարկվում են ախտորոշման ժամանակակից մեթոդները և ուղղման խոստումնալից ռազմավարությունները՝ ներառյալ պրոբիոտիկ թերապիան, անհատականացված IVF արձանագրությունները և Նորարարական մոտեցումները, ինչպիսին է հետոցի միկրոբիոտայի փոխպատվաստումը:

## SUMMARY

### THE ROLE OF VAGINAL AND ENDOMETRIAL MICROBIOTA IN FEMALE REPRODUCTIVE HEALTH: CURRENT INSIGHTS AND CORRECTION STRATEGIES

Avagyan M.E., Harutyunyan A.G., Beglaryan I.G., Shahnazaryan A.A.

YSMU, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1

**Keywords:** vaginal microbiota, endometrial microbiota, reproductive health, dysbiosis, lactobacilli, fertility, IVF, pregnancy loss, chronic endometritis, probiotics, vaginal microbiota transplantation.

This article reviews the current understanding of the role of vaginal and endometrial microbiota in female reproductive health. Previously considered sterile, the endometrium is now known to host a unique microbial community. A Lactobacillus-dominated microbiota in both the vagina and endometrium is crucial for protection against pathogens, successful embryo

implantation, and maintaining pregnancy. Dysbiosis, characterized by a decrease in lactobacilli and an overgrowth of opportunistic pathogens, is associated with infertility, chronic endometritis, recurrent pregnancy loss, preterm birth, and reduced success rates of assisted reproductive technologies (ART). The article discusses modern diagnostic methods and promising correction strategies, including probiotic therapy, personalized ART protocols, and innovative approaches like vaginal microbiota transplantation.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2025.40-29>

ՀՏԴ՝ 616.98\_053.2:578.834

# COVID-19 ԸՆԹԱՑՔԻ ԱՌԱՂՆԱՐԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԵՐԵՒԱՆԵՐԻ ՏԱՐԲԵՐ ՏԱՐԻՔԱՅԻՆ ԽՄԲԵՐՈՒՄ (ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԱԿՆԱՐԿ)

Կարապետյան Ա. Գ.

ԵՊԲՀ, Ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոն

Ստացված է՝ 06.06.2025, գրախոսված է՝ 26.06.2025, ընդունված է՝ 30.10.2025

**Բանալի բառեր՝** COVID-19, երեխաներ, կլինիկա, տարի-քային խմբեր, ինտերվեյկին:

COVID-19-ի հետևանքով 2020թ. հունվարի վերջից մինչև 2023թ. մայիսի 5-ը առողջապահության համաշխարհային ոլորտում հայտարարված էր արտակարգ դրություն: Սակայն COVID-19 վարակով պայմանավորված հիվանդացությունը շարունակվում է պահպանվել՝ շարունակ խլելով մարդկային բազմաթիվ կյանքեր: ԱՅԿ-ի վերջին հասանելի տվյալների համաձայն՝ մինչև 2025թ. ապրիլի 26-ը աշխարհում COVID-19-ով հիվանդացել է մոտ 777 մլն 745 հազար մարդ, իսկ 2024թ. ապրիլի 13-ի տվյալներով մահացել է 7 միլիոն 10 հազար մարդ [36]: Նույն ժամանակահատվածում Հայաստանում գրանցվել է 451 831 հիվանդության դեպք, որից 8777-ը (1,9%)՝ մահվան ելքով [37]:

Առօրյա կլինիկական պրակտիկայում, մանկաբույժները մեկ սեզոնի ընթացքում կարող էին ականատես լինել երեխաների շրջանում կորոնավիրուսային վարակի մի քանի դեպքերի, որոնք սովորաբար ընթանում էին սուր շնչառական վիրուսային վարակի մեղմ ախտանիշներով [27]: Կա կարծիք, որ կորոնավիրուսներն առաջացնում են ոչ հիվանդանոցային սուր շնչառական վարակների մինչև 1/3-ը [30]: Բացի դրանից, կա մի վարկած, որի համաձայն Կավասակիի համախտանիշի (ԿՀ) հաճախադեպ (վարակվածների մոտավորապես 2/3-ը) զարգացումը պայմանավորված է 1-3 շաբաթ առաջ տարած սուր շնչառական վարակով, մասնավորապես կորոնավիրուսով [8]:

Համավարակի առաջին ամիսների ընթացքում երեխաների վերաբերյալ ակտիվ քննարկումներ են ծավալվել. արդյո՞ք երեխաները վարակվելու ավելի քիչ հավանականություն ունեն, քան մեծահասակները, թե՞ նրանք վարակվելու նույնքան հավանականություն

ունեն, բայց զգալիորեն պակաս արտահայտված կլինիկական դրսևորումներով: Չինաստանում բռնկման հենց սկզբից չինացի գործընկերները գրել են, որ երեխաները վարակվում են և երբեմն հիվանդանում նոր վարակով, բայց շատ ավելի հազվադեպ և ավելի թեթև ընթացքով, քան մեծահասակները [34]:

Գիտնականները SARS-CoV-2-ի նկատմամբ երեխաների ենթադրյալ հարաբերական դիմադրողականությունը փորձում են բացատրել մի շարք պատճառներով: Ակնհայտ է, որ համաճարակաբանորեն երեխաների շրջանում վարակի ռիսկը նվազում է՝ սահմանափակ շփումների և հաղորդակցության, ինչպես նաև ճանապարհորդությունների և տեղաշարժի պատճառով: Հնարավոր է, որ երեխաների շրջանում ցածր հաճախականությունը պայմանավորված է բջիջների վրա ընկալիչի ցածր զգայնությամբ, շրջանառվող ACE2-ի ավելի բարձր մակարդակով կամ ընկալիչ ապարատի այլ առանձնահատկություններով [20]:

Հնարավոր է, որ երեխաներն ունենան բնածին իմունիտետի որոշակի առանձնահատկություններ, որոնք անհետանում են օնտոգենեզի ընթացքում [24]: Այլ հնարավոր պատճառներից են շնչառական համակարգի լորձաթաղանթի ավելի լավ վիճակը՝ ծխախոտի քայքայիչ ակտիվ ազդեցության բացառման պատճառով: Ինչ վերաբերում է երեխաների կողմից վարակի անախտանիշ տարածման հնարավորությանը, տվյալները կարծես մատնանշում են հակառակ միտումը: COVID-19-ի տարածման ուղիների վերաբերյալ արտասահմանցի գիտնականների կողմից անցկացված ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ երեխաները վարակվում են ընտանիքներում կլաստերային բռնկումների ժամանակ, և ոչ թե հակառակը [17, 18, 29, 32]: Հենց այս պատճառով էլ առավել կարևոր է առօրյա կյանքում պահպանել սանիտարահիգիենիկ կանոնները և դրանց պահպանման հմտությունները երեխաների շրջանում զարգացնել վաղ տարիքից:

Հարկ է նշել ևս մեկ ուսումնասիրության մասին, որով բացատրվում են կլինիկական ախտանիշների

## \* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՅԵ

Ա.Գ. Կարապետյան

ԵՊԲՀ, Ինֆեկցիոն հիվանդությունների ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոյունի 2

Էլ. փոստ՝ arevikkarapetyan11@mail.ru

Հեռ.՝ (+374) 55 56 65 61

տարբերությունները հիվանդության դրսևորման պահին: Ռ. Չանգի և այլոց հոդվածում ներկայացվում են մի քանի կարևոր կետեր՝ պայմանավորված SARS-CoV-2 ընկալիչների՝ ACE2-ի և TMPRSS2/TMPRSS4-ի բարակ աղիքի էնտերոցիտներում առկայության վերաբերյալ [39]: Հեղինակները ցույց են տվել, որ մարդու օրգանիզմում ACE2-ը առավելագույնս արտահայտվում է բարակ աղիքի բջիջներում (շատ ավելի, քան թոքերի ավելոցիտներում): Սրանով կարող է բացատրվել COVID-19-ի աղիքային ախտանշանների հաճախակի դրսևորումը հատկապես երեխաների շրջանում: Մի կողմից, հեղինակները շեշտել են, որ կորոնավիրուսն ապակտիվանում է հաստ աղիքում, մյուս կողմից՝ սա կարող է ցույց տալ հիվանդների կղանքում ակտիվ մանրէների բացակայությունը: Չնայած վարակի ֆեկալ-օրալ ուղին այս պատճառով լիովին չի կարելի բացառել, սակայն հետազոտության ընթացքում չեն ուսումնասիրվել կղանքով արտազատվող վիրուսի հատկությունները փորլուծության դեպքում (արդյոք այն ժամանակ ունի այս դեպքում ինակտիվանալու):

Այսպիսով, COVID-19 համաճարակի ժամանակ (սկսած 2020թ. սկզբից) երեխաները գրեթե անընկալունակ էին նոր վիրուսի հանդեպ, բայց հետագայում SARS-CoV-2-ի մի քանի նոր տարբերակների ի հայտ գալու արդյունքում իրավիճակը վատթարացավ: Արդեն 2020թ. նոյեմբերի վերջից երեխաների և դեռահասների շրջանում COVID-19-ից մահվան գրեթե 12 000 դեպք գրանցվեց: Երբ COVID-19-ից մահվան դեպքերը կազմում էին 4,4 մլն, նրանցից 17 400-ը գրանցվել է մինչև 20 տարեկան երեխաների և դեռահասների շրջանում, որից 53%-ը կազմել են 10-19 տարեկան, իսկ 47%-ը՝ 0-9 տարեկան երեխաները [35]:

Ներկայումս COVID-19-ը կարող է բավական վտանգավոր ընթացք ունենալ երեխաների շրջանում, չնայած շատ դեպքերում նրանց դեպքում հիվանդությունը դեռ ունի թեթև կամ անախտանիշ ընթացք՝ առանց բարդությունների: Համավարակի ընթացքում մանկական մահացությունը համեմատ հիվանդության ընդհանուր թվի դեպքում կազմում է բոլոր կորոնավիրուսային մահերի ընդամենը 0,4%-ը: Դեռ հստակ չէ թե ինչու է երեխաների օրգանիզմն ավելի լավ պաշտպանված, բայց կան մի քանի վարկածներ:

- ◆ Երեխաների օրգանիզմն ընդհանուր առմամբ ավելի առողջ է: Այս տարիքում քրոնիկական պաթոլոգիաները (շաքարախտ, սիրտ-անոթային հիվանդություններ) ավելի քիչ են, թոքերը չեն վնասվում ծխելուց և վտանգավոր արտադրություններում աշխատելուց:
- ◆ Նորածիններն ունեն ավելի արագ արձագանքող

իմունային համակարգ, քան մեծահասակները: Նրանք դեռևս չունեն բավականաչափ զարգացած «ծանր հրետանի»՝ որպես հատուկ իմունային պատասխան: Երեխայի օրգանիզմը շատ արագ արտադրում է ունիվերսալ բազմաթիվ հակամարմիններ, որոնք կիրառվում են նաև որպես կորոնավիրուսի դեմ պայքարելու համար:

- ◆ Երեխաների թոքերն ավելի քիչ ԱՓՖ2 ընկալիչներ ունեն, որոնք գործակցում են SARS-CoV-2-ի հետ, հետևաբար, թոքերի հյուսվածքն ավելի քիչ է վնասվում:
- ◆ Կարևոր է բնածին ոչ սպեցիֆիկ իմունային պատասխանի առկայությունը, որը հակազդում է վիրուսների բազմաթիվ տեսակների, այդ թվում՝ SARS-CoV-2-ին:
- ◆ Վաղ տարիքում իրականացվող կանխարգելիչ պատվաստումները կարող են նպաստել խաչաձև իմունիտետի ձևավորմանը՝ տարբեր վարակների, այդ թվում՝ SARS-CoV-2-ի նկատմամբ:

Ենթադրվում է նաև, որ հատկապես փոքր տարիքի երեխաների շրջանում COVID-19-ի ավելի թեթև ընթացքին կարող է միաժամանակ նպաստել առկա շնչառական ուղու լորձաթաղանթին վիրուս-վիրուսային փոխազդեցությունը և վիրուսների մրցակցությունը: Հարկ է նշել նաև, որ երեխաներն ավելի հազվադեպ են լինում հանրային վայրերում, ուստի քիչ են շփվում մարդկանց կամ տարբեր ռեսպիրատոր պաթոգենների հետ [26]:

COVID-19-ի ախտանիշները երեխաների շրջանում հաճախ նմանվում են գրիպի և սուր շնչառական վիրուսային ինֆեկցիայի (ՍՇՎԻ) նշաններին՝ թուլություն, քթահոսություն, մարմնի ջերմաստիճանի բարձրացում, չոր հազ, ցավ կոկորդում: Եթե մեծահասակների շրջանում սովորաբար նկատվում է կլինիկական նշանների ի հայտ գալու որոշակի հաջորդականություն, ապա երեխաների դեպքում հնարավոր չէ բացահայտել այս օրինաչափությունները: Նրանց շրջանում COVID-19-ի զարգացումը պայմանավորված է՝ SARS-CoV-2 շտամների տեսակով, տարիքով, իմունային համակարգի վիճակով, վարակի աղբյուրով, տևողությամբ և այլ գործոններով: Երեխաների շրջանում հազվադեպ է հիվանդությունը սկսվում համի և հոտի կորստից, այս նշանները նրանց դեպքում, կամ ընդհանրապես չեն դիտվում, կամ փոքրահասակները չեն կարողանում ճիշտ պատասխանել այդ հարցին: Կան աշխատանքներ, որոնցում նշվում է, որ առավել հաճախադեպ ախտանիշները եղել են անօսմիան և համի խանգարումը (75%): Գուցե դա պայմանավորված է այն փաստով, որ հետազոտության մեջ

ընդգրկված երեխաների տարիքային սահմանը եղել է 1 ամսականից 17 տարեկան, և դպրոցական տարիքի երեխաներն ավելի հստակ են ներկայացրել իրենց գանգատները [23]:

Մինչև 1 ամսական երեխաների դեպքում COVID-19 վարակն ընթանում է թեթև, եթե չկան բնածին տարբեր պաթոլոգիաներ՝ [1,11]: Հիվանդության ծանր տեսակներն առավել հաճախադեպ են այն նորածինների մոտ, ովքեր ունեն բնածին արատներ, ուռուցքներ, թերզարգացած թոքեր կամ ծնվել են վաղաժամ: Նորմալ զարգացող նորածինների դեպքում կարող են դիտվել թեթև ջերմություն, անտարբերություն, փորլուծություն, ռեզուրգիտացիա և այլ մեղմ ախտանիշներ:

Մեկ ամսականից մինչև 1 տարեկան երեխաների շրջանում ավելի հաճախ է արձանագրվում COVID-19-ը և ավելի ծանր է ընթանում, քան մյուս տարիքի երեխաների դեպքում: Այս խմբում COVID-19-ի նշանները հաճախ նման են աղիքային վարակի՝ փսխում, փորլուծություն, որովայնի ցավ: Հետագայում հիվանդությունը կարող է բարդանալ շնչառական խնդիրներով, արյան մակարդման խանգարումներով և այլն: Այս տարիքային խմբում են գրանցվել լուրջ բարդության դեպքեր՝ բազմահամակարգային բորբոքային համախտանիշ (Multisystem inflammatory syndrome-children՝ MIS-C), որը հանգեցնում է միաժամանակ մի քանի օրգանների վնասման:

COVID-19-ը 1-ից մինչև 5 տարեկանների դեպքում ընթանում է թեթև կամ անախտանիշ: Առաջին ախտանիշներն են սուր շնչառական վիրուսային ինֆեկցիայի (ՄՇԿԻ) նշանները՝ թուլություն, քթահոսություն, մարմնի ջերմաստիճանի բարձրացում, չոր հազ, ցավ կոկորդում: Եթե հիվանդությունը պրոգրեսում է, կարող են առաջանալ շնչափութություն, շնչառության ռիթմի խանգարում:

5-ից 12 տարեկան երեխաների շրջանում COVID-19-ը հիմնականում ընթանում է ՄՇԿԻ բնորոշ ախտանիշներով: Սակայն այս տարիքային խմբում հաճախ արձանագրվում են նաև մկանային և հոդային ցավեր: Որոշ դեպքերում դիտվում են աչքերի լորձաթաղանթի բորբոքում, մաշկային ցան, ինչպես նաև հնարավոր են ստամոքսաղիքային համակարգի խանգարումներ՝ ներառյալ փսխումը, փորլուծությունը և որովայնային ցավը:

12 տարեկանից մեծ երեխաների դեպքում ավելի տարածված է կորոնավիրուսային վարակի դասական կլինիկական պատկերը: Կարող է զարգանալ ինտենսիվ չոր հազ, կոկորդի ցավ, քթահոսություն, հոտառության և համի կորուստ, հոտերի ընկալման խեղաթյուրում: Ի տարբերություն փոքր տարիքային հի-

վանդների՝ դեռահասների դեպքում կարող են դիտվել գլխացավ և մկանային ցավ: COVID-19-ը հատկապես վտանգավոր է այն դեռահասների դեպքում, ում մոտ նախկինում ախտորոշվել է սրտի հիվանդություն: Վիրուսի ազդեցության արդյունքում սրտամկանը վնասվում է, որը հանգեցնում է լուրջ հետևանքների՝ պայմանավորված սրտի աշխատանքի խանգարումով [3]: Ուշագրավ է մեկ ամփոփիչ հետազոտություն, որում հավաքվել են 9 երկրներից (Ավստրալիա, Բրազիլիա, Իտալիա, Պորտուգալիա, Հարավաֆրիկյան Հանրապետություն, Շվեյցարիա, Թաիլանդ, Մեծ Բրիտանիա և ԱՄՆ) տվյալներ 3 տարբեր ժամանակահատվածների ընթացքում: Վերջիններս սահմանվել են «հին» վիրուսի, օմիկրոնին նախորդող տարբերակների և օմիկրոնի գերակշռող տարբերակի ժամանակ: Ներկայացվել են երեխաների երեք տարիքային խմբեր՝ մինչև 6 ամսական, 6 ամսից մինչև 5 տարեկան և 5-ից մինչև 18 տարեկան: Հիվանդության ծանրությունը գնահատվել է ինտենսիվ թերապիայի անհրաժեշտությամբ, թթվածնակախայալության կամ թթվածնային թերապիայի տեսանկյունից: Հոսպիտալացված 31 785 երեխաների միջին տարիքը 4 (1-12) տարեկանն էր, տղաները կազմել են դեպքերի 52,3%-ը: Այս ուսումնասիրությունը կարևոր տվյալներ է պարունակում տարբեր տարիքային խմբերում և երկրներում COVID-19-ի ծանրության վրա SARS-CoV-2 տարբերակների ազդեցության վերաբերյալ: Ընդգծենք, որ չնայած ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքում ընդունման ցուցանիշները նվազել են ողջ պանդեմիայի ընթացքում բոլոր տարիքային խմբերում, սակայն 5 տարեկանից փոքր երեխաների շրջանում թթվածնակախայալության և թթվածնային թերապիայի անհրաժեշտությունը հիմնականում չի նվազել ժամանակի ընթացքում: Այս եզրահանգումները կարևորում են մանկական տարբեր տարիքային խմբերում COVID-19-ի ծանրության գնահատման ժամանակ [40]:

Մեկ այլ հետազոտության համաձայն՝ COVID-19-ի տվյալների վերանայման մեջ ընդգրկվել են 29 հոդվածներ՝ հիմնվելով 2022 թվականին «Italian Journal of Pediatrics» հանդեսում հրատարակված գիտական գրականության վրա: Հետազոտողները կենտրոնացրել են իրենց ուսումնասիրությունները ոչ միայն հիվանդության կլինիկական դրսևորումների վերլուծության վրա, այլև քննարկել են դրա ազդեցությունն այլ հիվանդությունների վրա: Հաստատված տվյալները ցույց են տալիս, որ երեխաների շրջանում COVID-19-ի կլինիկական սուր դրսևորումներն ընդհանուր առմամբ ավելի թեթև են, քան մեծահասակների դեպքում: SARS-CoV-2-ով

վարակված երեխաները նույնիսկ ախտանիշներով սովորաբար հաղթահարում են վիրուսը և վերականգնվում մի քանի օրվա ընթացքում: Ախտանիշները կարող են տատանվել՝ պայմանավորված տարիքով և վիրուսի տարբերակով, և սովորաբար ներառում են ջերմություն, քթահոսություն, հազ, փսխում, փորլուծություն և կոկորդի ցավ: Բայց COVID-19 վարակով պայմանավորված արդեն իսկ դիտարկվել են տարբեր մաշկային դրսևորումներ՝ ներառյալ՝ պերնիցիոզ կամ սառը խոցերի նման վնասվածքները, որոնք բնորոշվում են միկրոթրոմբոզի և էնդոթելի բորբոքման պատճառով առաջացած անոթային ախտահարումներով: Հազվադեպ զեկույցներում նկարագրվել են անսովոր դրսևորումներ, ինչպիսիք են՝ դիմային նյարդի կաթվածը սուր փուլի ընթացքում կամ մի քանի շաբաթ անց, ինչպես նաև աչքը ուղղող նյարդի կաթվածը: Չնայած երեխաների շրջանում վարակը կարող է լինել անախտանիշ կամ դրսևորվել թեթև ախտանիշներով, դրանք նույնպես կարող են ունենալ հեռավոր հետևանքներ, ինչպես մեծահասակները: Մանկական COVID-19-ի երկու հիմնական հեռավոր բարդություն են ճանաչվել՝ MIS-C-ը և երկարատև COVID-ը: MIS-C-ը հազվադեպ, սակայն ծանր բորբոքային հիվանդություն է, որը զարգանում է մանուկ հիվանդների շրջանում սովորաբար SARS-CoV-2-ի հետ շփումից 3-6 շաբաթ անց: MIS-C-ի դեպքում ամենահաճախ թիրախավորվող օրգան-համակարգը սիրտ-անոթայինն է: Հիվանդների շրջանում հաճախ նկատվում են էլեկտրասրտագրական խանգարումներ և լաբորատոր ցուցանիշների, ներառյալ տրոպոնինի, բարձրացում և այլն: Սրտի ախտահարումը կարող է այնքան ծանր լինել, որ ինտենսիվ թերապիայի բաժանմունքում բուժվելու, երկարատև հոսպիտալացման և ագրեսիվ թերապիայի անհրաժեշտություն առաջանա: Նշվում է, որ հիվանդների մեծ մասը նախկինում եղել է առողջ՝ առանց նշանակալի ուղեկցող հիվանդությունների: Իտալիայի ինտերսոցիալական համաձայնագրի (Consensus) համաձայն՝ երկարատև COVID-19-ի հնարավոր ախտանիշները պետք է ուսումնասիրվեն հիվանդության սուր փուլի ավարտին, ինչպես նաև 4-12 շաբաթ անց: Երկարատև COVID-19-ը կարող է զարգանալ անկախ հիվանդության սուր ընթացքից և սեռից, թեև SARS-CoV-2 վարակի ընթացքում ախտանիշների առկայությունը վեց անգամ մեծացնում է առնվազն մեկ երկարատև ախտանիշի զարգացման ռիսկը: Արդյունքները ցույց են տալիս, որ տևական COVID-19-ը ունի հատուկ կլինիկական բնորոշումներ: Երեխաների և դեռահասների շրջանում երկարատև COVID-19-ի հնարավոր ախտանիշներն են մշտական

գլխացավը և հոգնածությունը, քնի խանգարումները, կենտրոնացման դժվարությունները, որովայնային ցավը, մկանային կամ հոդային ցավերը: Համաձայն համաձայնագրի՝ տևական COVID-19-ի հնարավոր այլ ախտանիշներն են կրծքավանդակի մշտական ցավը, որովայնային ցավը, փորլուծությունը, սրտի կծկումների խանգարումները և մաշկային վնասվածքները: Ավելի մեծ տարիքը և մարմնի զանգվածի բարձր ինդեքսը պայմանավորում են երեխաների շրջանում SARS-CoV-2 վարակի հետևանքով կայուն ախտանիշների ռիսկի մեծացումը: Փոքրիկների (0-5 տարեկան) դեպքում ավելի մեծ է շնչառական ախտանիշների առաջացման ռիսկը, մինչդեռ դեռահասների շրջանում գերակշռում են երկարատև COVID-19-ի նյարդահոգեբանական ախտանիշները [7]:

Մեկ այլ տեսության մեջ, որը ներկայացված է ԱՄՆ-ի մանկաբուժական ծառայության կողմից, նշվում է, որ SARS-CoV-2 օմիկրոն տարբերակի ի հայտ գալով նկատվեց երեխաների հոսպիտալացման որոշակի ավելացում, հատկապես փոքր տարիքի երեխաների, որոնք դեռ չէին ստացել պատվաստանյութ: Հայտնում են, որ 12-15 տարեկան երեխաների շրջանում պատվաստանյութը հիվանդության ծանր ընթացքի ռիսկը նվազեցրել է 85%-ով, իսկ 5-11 տարեկանների շրջանում պատվաստանյութի նվազեցված դեղաչափը նույնպես ապահովել է ամուր պաշտպանություն՝ կանխելով մոտ 90% ծանր դեպքեր:

Այնուամենայնիվ, օմիկրոն տարբերակի դեպքում հիվանդության ծանրությունը քիչ է եղել՝ համեմատ նախորդ տարբերակների, ինչպիսին է Դելտան: Արձանագրվել է նաև, որ օմիկրոն տարբերակի ի հայտ գալով նկատվեց երկարատև COVID-19-ի դեպքերի նվազում՝ Դելտայի և նախորդ տարբերակների համեմատ: Սա պայմանավորված է օմիկրոնի դեպքում հիվանդության ավելի թեթև ընթացքով: Երկարատև COVID-ի տարածվածությունը երեխաների շրջանում գնահատելու համար տարբեր երկրներում իրականացվել են ուսումնասիրություններ: 2022 թվականի վիճակագրական տվյալները Մեծ Բրիտանիայում ցույց են տվել, որ COVID-19-ով վարակված երեխաների միայն 1-2%ի դեպքում է զարգանում երկարատև COVID և հաճախադեպ է պատանիների շրջանում՝ փոքր տարիքի երեխաների համեմատ: Մեծ Բրիտանիայում հատկացվել են հատուկ կլինիկաներ՝ նախատեսված երկարատև COVID-ից տառապող երեխաների համար: Այդ կլինիկաներում իրականացվում են ամբողջական աջակցություն ինչպես երեխաներին, այնպես էլ նրանց ընտանիքներին: Նորից նշվեց, որ COVID-19 համավարակի ընթացքում, հազվադեպ, բայց SARS-

CoV-2 վարակից հետո կարող է զարգանալ ծանր MIS-C: Առավել մեծ ռիսկի խումբ են կազմում 6-16 տարեկան երեխաները: MIS-C-ի ռիսկը գնահատվում է մոտավորապես 1 դեպք յուրաքանչյուր 3,000-5,000 հիվանդացածների հարաբերությամբ: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ որոշ եթնիկական խմբեր՝ ներառյալ աֆրիկյան և լատինամերիկյան ծագումով երեխաները, ունեն ավելի մեծ ռիսկ: MIS-C-ի զարգացման հիմքում առկա է SARS-CoV-2 վարակից հետո երեխաների իմունային համակարգի գերակտիվացումը: Վարակը խթանում է բորբոքային մեդիատորների արտադրման «ցիտոկինային փոթորիկը», որը վնասում է տարբեր օրգան-համակարգեր՝ ներառյալ սիրտը, երիկամները, թոքերը և մաշկը: MIS-C-ն կարող է առաջացնել մի շարք ծանր բարդություններ՝ սրտամկանի բորբոքում (միոկարդիտ) և սրտային անբավարարություն, թրոմբոզ և հեմատոլոգիական խանգարումներ, արյան ցածր ճնշում և ցնցումային վիճակ: Նշվում է, որ անհրաժեշտ են հետազոտված լայնածավալ ուսումնասիրություններ՝ MIS-C-ի ախտաֆիզիոլոգիան ավելի խորությամբ հասկանալու, ինչպես նաև դրա կանխարգելման և արդյունավետ բուժման մեթոդները մշակելու նպատակով [19]:

Այսպիսով, կարևոր է, որ մանկաբույժները մշտապես զգոն լինեն հետվարակային բարդությունների՝ MIS-C-ի և երկարատև COVID-ի ախտանիշների և նշանների նկատմամբ, որոնք կարող են ի հայտ գալ նույնիսկ թեթև կամ անախտանիշ վարակից հետո:

Մեծ Բրիտանիայում կատարված մի այլ հետազոտության տվյալները վկայում են, որ օմիկրոն տարբերակի ի հայտ գալը շրջադարձային էր համավարակի համար, քանի որ այն հանգեցրել է երեխաների մեծ մասի վարակման՝ անկախ պատվաստումներից կամ կանխարգելիչ միջոցներից: 2022 թվականի կեսերին գրեթե բոլոր երեխաները մեկ կամ ավելի անգամ ունեցել էին SARS-CoV-2 բնական վարակ: Արձանագրվել է, որ 2022 թվականի փետրվարին օմիկրոնի ալիքի պատճառով վարակումների քանակը կտրուկ ավելացավ: 5-11 տարեկանների շրջանում շճադրական դեպքերի քանակը հասավ 62%-ի, իսկ 12-18 տարեկանների շրջանում՝ 97%-ի: Մարտին այդ ցուցանիշներն ավելացան՝ համապատասխանաբար 82% և 99%: Նույնատիպ տվյալներ գրանցվեցին նաև ԱՄՆ-ում: 2020-2021 թվականներին իրականացված ազգային վերահսկողության շրջանակներում Մեծ Բրիտանիայում վերլուծվեցին նաև բոլոր մահվան դեպքերը, որոնք գրանցվել էին SARS-CoV-2 վարակից հետո առաջին 100 օրվա ընթացքում: Ընդհանուր 185 դեպքերից միայն 81-ն (44%) էին անմիջականորեն պայմանավորված COVID-19-ով: Այդ

մահերից 75,3%-ն (61 դեպք) ունեցել է ուղեկցող հիվանդություններ, որոնցից ամենատարածվածը ծանր նեյրոդիսֆունկցիան էր (27 դեպք) և իմունային համակարգի խանգարումները (12 դեպք) [31]:

Չորս տարի անց՝ COVID-19 համավարակի սկզբից, մեր գիտելիքներում և պատկերացումներում զգալի առաջընթաց է գրանցվել SARS-CoV-2-ի, դրա ազդեցության և երեխաների շրջանում վերջինիս կառավարման վերաբերյալ: Չնայած համավարակը շարունակում է ազդեցություն ունենալ երեխաների առողջության և բարեկեցության վրա, առկա տվյալները հաստատում են, որ երեխաների մեծամասնությունը COVID-19-ը հաղթահարում է թեթև կամ անախտանիշ ձևով:

Չինաստանում COVID-19-ով հիվանդ 2135 երեխաներից մինչև 1 տարեկան հիվանդների մասնաբաժինը կազմում էր ծանր և կրիտիկական դեպքերի 10,6%-ը, որն ամենաբարձրն էր մանկական բոլոր տարիքային խմբերում [12]: Այս արդյունքները ցույց են տալիս, որ նորածինները կարող են խոցելի լինել SARS-CoV-2 վարակի նկատմամբ: Նմանապես, Կոլորադոյում (ԱՄՆ), SARS-CoV-2 հիվանդության 36 000 դեպքերից որպես COVID-19-ի ծանր ընթացքի կանխատեսող գործոն է համարվել 3 ամսականից փոքր կամ 20 տարեկանից մեծ տարիքը [13]: Մեկ այլ ուսումնասիրության մեջ, որին մասնակցել են COVID-19-ով 177 երեխա և երիտասարդ չափահաս հիվանդներ, նշվել է, որ մինչև 1 տարեկան և 15 տարեկանից մեծ երեխաները ամենաշատն են կազմում հոսպիտալացված անձանց մեջ [10]: Այնուամենայնիվ, ի տարբերություն վերը նշված արդյունքների՝ Ֆրանսիայում COVID-19-ի ծանր տեսակների ամենացածր ցուցանիշը նկատվել է մինչև 3 ամսական երեխաների դեպքում՝ չնայած հոսպիտալացված երեխաների մեծաքանակ լինելուն (37%) [28]: Այս անհամապատասխանությունը կարող է պայմանավորված լինել տարբեր հետազոտություններում հիվանդության ծանրության տարբեր սահմանումներով:

Հիվանդությունն առավել ծանր է ընթանում 1 ամսականից մինչև 1 տարեկան երեխաների շրջանում: Այս տարիքի երեխաների դեպքում վարակը բարդանում է բազմահամակարգային բորբոքման զարգացմամբ, որի դեպքում նկարագրված է ԻՖՆ- $\gamma$ , ԻԼ-1 $\beta$ , ԻԼ-10, ԻԼ-6, ԻԼ-17 և ԻԼ-8 մակարդակի բարձրացում [9]: Երեխաները 1-5 տարեկան խմբում COVID-19 վարակն ավելի թեթև են տանում կամ անախտանիշ: Ավելի մեծ տարիքային խմբում կարող է զարգանալ շնչարգելություն և շնչառության ռիթմի խանգարում: Այսպիսով, տարիքը կարևոր գործոն է, որն ազդում է COVID-19-ով երեխաների հիվանդության ծանրության

վրա [10,12,13,28]:

Չնայած մանկական տարիքային խմբում COVID-19-ը ընդհանուր առմամբ ունի ավելի բարենպաստ ընթացք, սակայն չի կարելի բացառել վարակի ծանր և կրիտիկական ձևերի զարգացումը: Ըստ ԱՅԿ-ի չափանիշների՝ մանկական տարիքային ժամանակավոր առաջարկություններով կորոնավիրուսային վարակի ծանրությունը ներառում է թոքաբորբի առկայությունը, որը ցույց է տալիս հիվանդության առնվազն միջին ծանրության ձևը: Իսկ բարդությունների զարգացումը՝ սուր ռեսպիրատոր դիսթրես համախտանիշը (ՍՌԴՅ), սեպսիսը, սեպտիկ շոկը և կենսաքիմիական ցուցանիշների շարքում ԻԼ-6-ի բազմակի բարձր մակարդակի որոշումը, մահացության մեծ ռիսկով կրիտիկական տեսակի դրսևորում է [1, 14]: Ինչպես և մեծահասակների շրջանում, համակցված պայմանները կարող են ազդել երեխաների շրջանում COVID-19-ի կլինիկական ընթացքի վրա, հետևաբար հայտնաբերվել են վատ կանխատեսման ավելի մեծ ռիսկի խմբեր: Դրանք ներառում են նորածիններին և փոքր երեխաներին, բնածին արատներով երեխաներին՝ ծանրաբեռնված պերինատալ պատմությամբ, ինչպես նաև սիրտ-անոթային համակարգի, շնչառական օրգանների և չարորակ հիվանդություններով, Կավասակիի հիվանդությամբ, տարբեր ծագման իմունային անբավարարության վիճակներով, կովարակներով և շաքարային դիաբետով երեխաներին:

COVID-19-ի կլինիկական դրսևորումներից շատերը բացատրվում են նախաբորբային ցիտոկինների ազդեցությամբ [38]: Բազմաթիվ հետազոտություններում ցույց է տրվել, որ ԻԼ-1-ը և ՈւԼԳ-α-ն կարող են խթանել այլ ցիտոկինների արտադրությունը, ուստի հայտնի են որպես վաղ փուլի ցիտոկիններ: Պաթոգեն գործոններով գրգռվելուց հետո ԻԼ-1-ը և ՈւԼԳ-α-ն արագորեն արտադրվում են՝ մի քանի ժամվա ընթացքում հասնելով գագաթնակետին: Այնուհետև օրգանիզմը սկսում է արտազատել հակաբորբային ցիտոկիններ (ԻԼ-4, ԻԼ-10 և այլն)՝ հակազդելու վնասակար պաթոգեններով առաջացած նախաբորբային ցիտոկինների խթանմանը, պահպանելով բջջային հոմեոստազը: Այնուամենայնիվ, պաթոգեններով մշտական ուժեղ գրգռմամբ կամ չափազանց իմունային պատասխանի դեպքում, նախաբորբային և հակաբորբային պատասխանների միջև հավասարակշռությունը խախտվում է [38]: ԻԼ-1, ԻԼ-2, ԻԼ-6, ԻԼ-10 մակարդակներն ավելանում են

իմունային համակարգի զանգվածային, անվերահսկելի, հաճախ մահացու ակտիվացմամբ, օրինակ՝ վիրուսով պայմանավորված հեմոֆագոցիտար համախտանիշի զարգացման ռիսկը մեծանում է: Ինտերլեյկինների ցուցանիշների ավելացումը հաճախ ցույց է տալիս ցիտոկինային «փոթորկի» զարգացման ռիսկը [6]:

Բազմաթիվ հետազոտողների կողմից ապացուցվել է, որ COVID-19 վարակի դեպքում նախաբորբային ցիտոկինների մակարդակի արագ բարձրացումն ահազանգ է հիվանդության ծանր ընթացքի կամ կրիտիկական ձևի զարգացման մասին [2, 4, 5]: Մեծաթիվ հետազոտություններում արձանագրված է ԻԼ-6-ի կարևորագույն դերը COVID-19-ի իմունոպաթոգենեզում ինչպես մեծահասակների [15, 21, 41], այնպես էլ երեխաների շրջանում [16, 25, 33], որոնք վկայում են այդ ԻԼ-ի մակարդակի բարձրացման մասին այն հիվանդների շրջանում, որոնց դեպքում հիվանդությունն ընթացել է ծանր: Վ. Լուևը և համահեղինակները հանգել են այն եզրակացության, որ ԻԼ-6-ը, ԻԼ-10-ը, ֆերիտինը, պրոկալցիտոնինի քանակության բարձրացումը հնարավորություն են տալիս վաղ կանխատեսելու COVID-19-ով երեխաների շրջանում հիվանդության ծայրահեղ ծանր ընթացքը, որը սերտորեն կապված է իմունային կարգավորման հետևանքով առաջացած համակարգային ցիտոկինային փոթորիկի հետ [22]: Սակայն եթե ԻԼ-6 դերը COVID-19 վարակի ժամանակ ամրագրված է բազմաթիվ գիտական աշխատանքներում, ապա ԻԼ-10-ի և ՈւԼԳ-α-ի ազդեցությամբ հետ բազմաթիվ հարցադրումներ դեռ չունեն հստակ պատասխաններ հատկապես երեխաների շրջանում:

Ամփոփելով վերը նշվածը՝ անհրաժեշտ է արձանագրել, որ չնայած COVID-19 վարակի իմունոպաթոգենեզի և կլինիկական ընթացքի մի շարք հարցեր ստացել են ապացուցողական հիմնավորում, սակայն մեզ հասանելի գրականության ամփոփումը ցույց է տալիս, որ ՈւԼԳ-α-ի և ԻԼ-10-ի մասին ստացված տվյալները դեռևս սահմանափակ են և հաճախ հակասական: Հիմնականում հիվանդներին բաժանել են խմբերի՝ հիմք ընդունելով հիվանդության ծանրությունը: Հստակեցված չեն COVID-19-ի դեպքում ՈւԼԳ-α-ի և ԻԼ-10-ի մակարդակի փոփոխությունները երեխաների տարբեր տարիքային խմբերում: Այդ իսկ պատճառով շարունակվում են նրանց կլինիկական և կանխատեսումային նշանակությանը վերաբերող գիտահետազոտական աշխատանքները:

## ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Временные методические рекомендации «COVID-19 у детей». Версия 1 (03.04.2020). М., 2020. 68 с.
2. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федеров И.Г. COVID-19 и поражение печени // Архив внутренней медицины. 2020; 10 (3): 188–197.
3. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. COVID-19: Что педиатры узнали об особенностях иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию за годы борьбы с ней // Журнал Педиатрия им. Сперанского, 2020: 99(6): 32–51.
4. Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни (COVID-19): фокус на интерлейкин 6 // Научно-практическая ревматология. 2020. 58 (3): 245–261.
5. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинично-эпидемиологические аспекты // Архив внутренней медицины. 2020. 10 (2): 87–93.
6. Туляндина Е.В., Писков Д.А. Цитокиновый шторм: особенности патогенеза, роль в развитии вирусной инфекции // Устойчивое развитие науки и образования. 2019. №1. С. 256–260.
7. Bozzola, E., Cafarelli, C., Santamaria, F., Corsello, G. Year 2022: exploring COVID-19 pandemic in children. Italian Journal of Pediatrics. 2023; 49:128.
8. Chang, L.Y., Lu, C.Y., Chao, P.L., et al. Viral infection associated with Kawasaki disease. J. Formos. Med. Assoc. 2014; 113(3): 148–154.
9. Consiglio, C.R., Cotugno, N., Sardh, F., et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19 // Cell. 2020. 183(4): 968–981.
10. DeBiasi, R.L., Song, X., Delaney, M., et al. Severe Coronavirus Disease-2019 in Children and Young Adults in the Washington, DC, Metropolitan Region // The Journal of Pediatrics. 2020. 223: 199–203.
11. Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China // Pediatrics. 2020. 145(6): e20200702.
12. Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China // Pediatrics. 2020. 145(6).
13. Graff, K., Smith, C., Silveira, L., et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children // Pediatric Infectious Disease Journal. 2021. 40(4): 137–145.
14. Henry, B.M., Lippi, G., Plebani, M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019 // Clin. Chem. Lab. Med. 2020
15. Herold, T., Jurinovic, V., Arnreich, C., et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients // medRxiv.
16. Ibrahim, H.M., Mansour, M.G.E., et al. The Predictive Value of Serum IL-6 in Pediatric Critically Ill Patients with MIS-C Associated with COVID-19 // An International Journal of Medicine. 2023. 116(Suppl.1): hcad069.656.
17. Ji, L.N., Chao, S., Wang, Y.J., et al. Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster cases // World J. Pediatr. 2020. 16(3): 267–270.
18. Kam, K.Q., Yung, C.F., Cui, L., et al. A well infant with coronavirus disease 2019 (Covid-19) with high viral load // Clin. Infect. Dis. 2020. 71(15): 847–849.
19. Kao, C.M. Overview of COVID-19 infection, treatment, and prevention in children // J. Clin. Med. 2024. 13(2): Article 424.
20. Lee, P.I., Hu, Y.L., Chen, P.Y., et al. Are children less susceptible to COVID-19? // J. Microb. Immunol. Infect. 2020. 53(3): 371–372.
21. Liu, T., Zhang, J., Yang, Y., et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019 // medRxiv. 2020.
22. Lu, W., Yang, L., Li, X., et al. Early immune responses and prognostic factors in children with COVID-19: a single-center retrospective analysis // BMC Pediatr. 2021. 21:181.
23. Mania, A., Mazur-Melewska, K., et al. Wide spectrum of clinical picture of COVID-19 in children – From mild to severe disease // Journal of Infection and Public Health. 2021. 14(3): 374–379
24. Molloy, E.J., Bearer, C.F. COVID-19 in children and altered inflammatory responses // Pediatr. Res. 2020. 88(3): 340–341.
25. Moustafa, G.A.G., Bakir, W.H.S., Gabr, H.E., et al. Association between Interleukin 6 Serum Level and Severity of Disease among Pediatrics with COVID-19 // Egyptian J. Hospital Med. 2022. 88: 2751–2757.
26. Nickbakhsh, S., Mair, C., Matthews, L., et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2019. 116(52): 27142–27150.
27. Ogimi, C., Kim, Y.J., Martin, E.T., et al. What's new with the old coronaviruses? // J. Pediatric Infect. Dis. Soc. 2020. 9(2): 210–217.
28. Ouldali, N., Yang, D.D., Madhi, F., et al. Factors Associated With Severe SARS-CoV-2 Infection // Pediatrics. 2021. 147(3).
29. Park, J.Y., Han, M.S., Park, K.U., et al. First pediatric case of coronavirus disease 2019 in Korea // J. Korean Med. Sci. 2020. 35(1): e124.
30. Poland, G.A., Ovsyannikova, I.G., Kennedy, R.B. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates // Lancet. 2020. 396(10262): 1595–606.
31. Powell, A.A., Dowell, A.C., Moss, P., et al. Current state of COVID-19 in children: 4 years on // Journal of Infection. 2024. 88: Article 106134.
32. Rahimzadeh, G., Noghabi, M.E., Elyaderani, F.K., et al. COVID-19 infection in Iranian children: A case series of 9 patients // J. Pediatr. Rev. 2020. 8(2): 139–144.
33. Shafiek, H.K., Abd El Lateef, H.M., et al. Cytokine profile in Egyptian children and adolescents with COVID-19 pneumonia: A multicenter study // Pediatr. Pulmonol. 2021. 56(12): 3924–3933
34. Shen, K., Yang, Y. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue // World J. Pediatr. 2020. 16(3): 219–221.
35. UNICEF. Child survival & COVID-19. Available from: <https://data.unicef.org/topic/childsurvival/covid-19/>
36. World Health Organization. [COVID-19 Dashboards] Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/death>
37. World Health Organization. [Armenia statistics] Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/armenia/>
38. Yongzhi, X. COVID-19-associated cytokine storm syndrome and diagnostic principles: an old and new issue // Emerging Microbes & Infections. 2021. 10(1): 266–276.
39. Zang, R., Gomez Castro, M.F., McCune, B.T., et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes // Sci. Immunol. 2020. 5(47): eabc3582.
40. Zhu, Y., Almeida, F.J., Baillie, J.K., et al. International Pediatric COVID-19 Severity Over the Course of the Pandemic // JAMA Pediatr. 2023. 177(10): 1073–1084.
41. Zhu, Z., Cai, T., Fan, L., et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of COVID-19 // Int. J. Infect. Dis. 2020.

## РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Карпетян А.Г.

ЕГМУ, кафедра инфекционных болезней

**Ключевые слова:** COVID-19, дети, клиника, возрастные группы, интерлейкин.

С начала пандемии COVID-19 у детей наблюдалась низкая восприимчивость к новому вирусу, однако с появлением нескольких новых штаммов SARS-CoV-2 ситуация изменилась. Из 4,4 миллиона случаев смерти от COVID-19 только 17400 были зарегистрированы среди детей и подростков до 20 лет, при этом 47% из них – дети в возрасте от 0 до 9 лет. Уже в начале вспышки китайские исследователи отмечали, что дети инфицируются SARS-CoV-2 значительно реже и переносят заболевание в более легкой форме по сравнению со взрослыми. Ученые объясняют предполагаемую относительную устойчивость детского организма к вирусу рядом факторов.

В настоящее время COVID-19 у детей может протекать достаточно тяжело. Особенно тяжелое течение наблюдается в возрастной группе от 1 месяца до 1 года – у таких пациентов инфекция нередко осложняется развитием мульти-системного воспалительного синдрома, при котором описано

повышение уровней IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-6, IL-17 и IL-8. Дети в возрасте от 1 до 5 лет, как правило, переносят инфекцию легче. В старших возрастных группах возможно развитие одышки и нарушений ритма дыхания.

Таким образом, возраст это важный фактор, определяющий тяжесть течения COVID-19 у детей.

Установлено, что при COVID-19 быстрое повышение уровня провоспалительных цитокинов является тревожным признаком тяжелого или критического течения заболевания. Однако обзор доступной литературы показывает, что данные по уровням IFN- $\alpha$  и IL-10 ограничены и противоречивы. В основном пациенты разделяются на группы по степени тяжести заболевания, однако возрастные особенности изменений уровней этих цитокинов остаются недостаточно изученными. В связи с этим продолжаются научные исследования, направленные на уточнение их клинического и прогностического значения.

## SUMMARY

CLINICAL CHARACTERISTICS OF COVID-19 IN DIFFERENT PEDIATRIC AGE GROUPS  
(LITERATURE REVIEW)

Karapetyan A.G.

YSMU, Department of Infectious Diseases

**Keywords:** COVID-19, children, clinical features, age groups, interleukin.

Since the beginning of the COVID-19 pandemic, children were considered almost non-susceptible to the new virus. However, with the emergence of several new variants of SARS-CoV-2, the situation deteriorated. When COVID-19-related deaths reached 4.4 million, only 17,400 were registered among children and adolescents under 20 years old, with 47% of those occurring in the 0-9 age group. From the early stages of the outbreak, Chinese researchers reported that children were occasionally infected with the virus, but much less frequently and with milder symptoms than adults. Scientists have attempted to explain the presumed relative resistance of children to SARS-CoV-2 by various factors.

Currently, COVID-19 can have a severe course in children. The disease is most severe in the 1-month to 1-year age group,

where it is often complicated by the development of MIS-C, accompanied by elevated levels of IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-6, IL-17, and IL-8. Children aged 1 to 5 years generally experience milder forms of the disease. In older age groups, symptoms such as dyspnea and abnormal respiratory rhythm may occur. Thus, age is a key factor influencing the severity of COVID-19 in children.

It has been shown that a rapid increase in pro-inflammatory cytokine levels during COVID-19 infection is a warning sign of severe or critical disease progression. However, our literature review indicates that available data on TNF- $\alpha$  and IL-10 are limited and contradictory. Patients were mostly grouped based on disease severity, but the variations in these cytokine levels across pediatric age groups were not well defined. Therefore, clinical and prognostic research regarding their significance is ongoing.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2025.40-37>

ՀՏԴ՝ 616.24:616.12-008.331.1

# ԹՈՔԱՅԻՆ ՀԻՊԵՐՏԵՆԶԻԱՅԻ ԱԽՏԱԾԱԳՈՒՄԸ, ԱԽՏՈՐՈՇՄԱԸ ԵՎ ԲՈՒԺՄԱԸ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐԸ ԹՈՔԵՐԻ ԻՆՏԵՐՍՏԻՑԻԱԸ ՀԻՎԱՆՂՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԴԵՊՈՒՄ

Մինասյան Ա.Մ., Մելոյան Ս.Վ., Հակոբյան Շ.Ս.  
ԵՊԲՀ, ներքին հիվանդությունների (պոլմոնոլոգիա և նեֆրոլոգիա) ամբիոն

Ստացված է՝ 27.05.2025, գրախոսված է՝ 24.06.2025, ընդունված է՝ 30.10.2025

**Բանալի բառեր՝** թոքային հիպերտենզիա, թոքերի ինտերստիցիալ հիվանդություն, հիպօքսիկ թոքային վապոկոնստրիկցիա, աջ սրտի կաթետերիկացիա:

## Թոքերի ինտերստիցիալ հիվանդություններին ուղեկցող թոքային հիպերտենզիա

Թոքային հիպերտենզիան (ԹՀ) հաճախ պրոգրեսիվող, անաշխատունակությանը բերող իրավիճակ է, որը ներառում է հիվանդությունների բազմազան խումբ և բնութագրվում է թոքային զարկերակային ճնշման բարձրացմամբ՝ պայմանավորված պրեկապիլյար, պոստկապիլյար կամ խառը ծագման պատճառներով: Այս մոտեցումը հնարավորություն է տալիս հիվանդի ԹՀ-ի հիմքում ընկած էթիոլոգիան դասակարգել հինգ խմբերի, հիմնվելով ախտաբանական մեխանիզմների վրա, համաձայն Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության դասակարգման համակարգի, ըստ որի՝ 1-ին, 3-րդ և 4-րդ խմբերը ընդգրկում են պրեկապիլյար պատճառաբանությունները, 2-րդ խումբը՝ պոստկապիլյար, իսկ 5-րդ խումբը՝ բազմագործոն էթիոլոգիաներով պայմանավորված հիվանդությունները [55]:

Մասնավորապես 3-րդ խմբի ԹՀ ունեցող հիվանդների մոտ զարգանում է թոքային զարկերակային ճնշման բարձրացում քրոնիկ թոքային հիվանդությունների կամ երկարատև հիպօքսիայի հետևանքով, ինչը պայմանավորում է տվյալ խմբում հիվանդացության և մահացության բարձր մակարդակը [49, 62]:

Թոքերի ինտերստիցիալ հիվանդությունների հետ ասոցացված ԹՀ-ն (PH-ILD-pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease) 3-րդ խմբի

ենթախումբ է՝ հանդիսանալով ախտորոշման և բուժման խնդիր: Թոքային հիպերտենզիային նվիրված 6-րդ համաշխարհային սիմպոզիումի արդյունքում ընդունվել է նոր սահմանում միջին թոքային զարկերակային ճնշման (mPAP-mean pulmonary arterial pressure) շեմը նվազեցնելով նախկինում ընդունված 25 մմ ս.ս.-ից մինչև 20 մմ ս.ս., ինչը եականորեն բարձրացնում է ախտորոշման զգայունությունը [16, 20]:

Այս փոփոխությունը հնարավորություն է տալիս PH-ILD-ի ժամանակ ախտորոշումն ու բուժումը սկսել ավելի վաղ փուլերում, դրանով իսկ նպաստելով հիվանդության հետևանքների նվազեցմանը: PH-ILD-ի զարգացումը բավականին հաճախ է հանդիպում թոքերի ինտերստիցիալ հիվանդությունով (ԹԻՀ) հիվանդների շրջանում, սակայն դրա գերակշռությունը տարբեր է ԹԻՀ-ի ենթախմբերում և ավելանում է հիվանդության ծանրության հետ մեկտեղ:

Թոքերի իդիոպաթիկ ֆիբրոզով (ԹԻՖ) հիվանդների շրջանում PH-ILD-ի հաճախականությունը կազմում է 8-86%, այս միջակայքը կապված է մինչ այդ ԹՀ-ի սահմանման և կիրառված ախտորոշման մեթոդների հետ: PH-ILD-ի գերակշռումը ԹԻՀ-ով հիվանդների շրջանում մի շարք հեղինակների համաձայնությամբ ներկայացվում է որպես 30-50% [51]: PH-ILD-ի առկայությունը կանխատեսում է հիվանդացության աճ, թոքերի ֆունկցիոնալ տարողության նվազում, ավելի հաճախ հոսպիտալիզացիա, օքսիգենոթերապիայի անհրաժեշտություն և կյանքի որակի նվազում՝ համեմատությամբ առանց PH-ի ILD-ով հիվանդների [37, 31]: Ավելին PH-ILD-ով հիվանդների մահացությունը 5 անգամ գերազանցում է նույն ցուցանիշը առանց ԹՀ-ի բուժառույթի շրջանում [32]: Չնայած նրան, որ ապրելիությունը ԹԻՀ-ի ենթախմբերում տարբեր է, մեկ անգամ ԹՀ-ը ԹԻՀ-ով հիվանդների մոտ դրսևորվելու պարագայում, ապրելիությունը դառնում է միանման, և կախված է թոքային զարկերակային ճնշման բարձրացման աստիճանից [25, 19]:

Սա ենթադրում է, որ ԹՀ-ի մակարդակը կարող է ազդեցություն ունենալ այս հիվանդների կլինիկական

### \* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՏԵ

Ա.Մ. Մինասյան  
ԵՊԲՀ, ներքին հիվանդությունների (պոլմոնոլոգիա և նեֆրոլոգիա) ամբիոն  
Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոյունի 2  
Էլ. փոստ՝ armine\_minasyan@yahoo.com  
Հեռ.՝ (+374) 93 86 45 19

ընթացքի վրա, նշելով սկրինինգի կարևորությունը և վարման ընթացքը, ինչը կբերի ելքի բարելավմանը [7]:

**Ախտաճառումը**

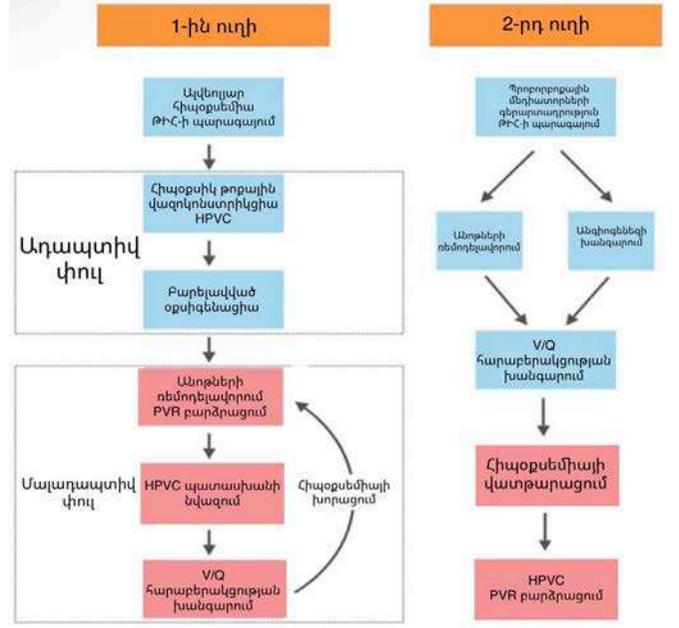
PH-ILD-ի զարգացումը բարդ գործընթաց է և ամբողջությամբ բացահայտված չէ, թեև քրոնիկ ավելոյար հիպօքսիան համարվում է դրա հիմնական պատճառը: Ի տարբերություն համակարգային անոթային ստրուկտուրաների, որոնք հիպօքսիայի պայմաններում դիլատացվում են, թոքային անոթների դիմադրությունը բարձրանում է, ինչը անվանում ենք հիպօքսիկ թոքային վազոկոնստրիկցիա (HPVC-hypoxic pulmonary vasoconstriction): Առողջ թոքային հյուսվածքում HPVC-ն ծառայում է որպես պաշտպանիչ մեխանիզմ՝ ուղղելով արյան հոսքը դեպի լավ օդափոխվող թոքային հատվածները, որտեղ օքսիգենացիան պահպանված է: Արդյունքում բարելավվում է վենտիլացիոն/պերֆուզիոն հարաբերակցությունը (V/Q-ventilation/perfusion ratio)՝ նպաստելով համակարգային զարկերակային օքսիգենացիայի պահպանմանը:

Այս ադապտացիոն մեխանիզմը սկզբնական փուլում նպաստում է արյան թթվածնով հագեցվածության բարելավմանը, ինչի շնորհիվ որոշ հիվանդների մոտ այն պահպանվում է Նորմայի սահմաններում կամ հարաբերականորեն Նորմալ մակարդակի վրա՝ չնայած թոքերի արտահայտված ֆիբրոզին և ավելոյար հիպօքսիային [7, 31]: HPVC-ն կարող է հակադարձվել օքսիգենոթերապիայի կիրառման պայմաններում, սակայն երկարատև կամ հաճախակի հիպօքսիայի ազդեցությունը կարող է հանգեցնել թոքային անոթների ռեմոդելավորման և հարթ մկանային շերտի գերաճի: Անոթների ռեմոդելավորումն ընթանում է մի քանի մեխանիզմներով՝ միջին մկանային շերտի գերաճով, ինչպես նաև փոքր և միջին տրամաչափի պրեկապիլյար թոքային զարկերակների ու զարկերակիկների ինտիմայի գերաճով [58]:

Չնայած այս ադապտացիոն փոփոխությունները սկզբնական փուլում նպաստում են օքսիգենացիայի բարելավմանը, ժամանակի ընթացքում դրանք կարող են դառնալ վնասակար՝ հանգեցնելով հիպօքսիկ վազոկոնստրիկցիայի պատասխանի թուլացման: Արդյունքում խախտվում է V/Q հարաբերակցությունը, ինչը հանգեցնում է համակարգային օքսիգենացիայի վատթարացման (Նկ. 1) [6]:

HPVC-ի ազդեցությունը կարող է հետագայում խորանալ թոքերում զարգացող ֆիբրոզային փոփոխությունների հետևանքով, որոնք նվազեցնում են զազափոխանակության համար պատասխանատու անոթների քանակը և սահմանափակում

մնացած անոթների դիլատացիոն կարողությունը՝ հատկապես ֆիզիկական լարման ժամանակ սրտի արտամղման բարձրացմանն ի պատասխան [7, 39]: Այս գործընթացների համալիր ազդեցությունը հանգեցնում է թոքային անոթային ռեզիստենտության (PVR-pulmonary vascular resistance) բարձրացմանը և ԹՅ-ի հետագա վատթարացմանը:



**Նկ. 1. PH-ILD-ի հարաճուն վատթարացման պայթեցնետիկ ուղիները**

1-ին ուղին իրենից ներկայացնում է մեխանիզմ, ըստ որի՝ ավելոյար հիպօքսեմիան հանգեցնում է HPVC-ի: Սկզբում այս պրոցեսը ադապտիվ է և ուղղված է օքսիգենացիայի բարելավմանը՝ վերադասավորելով թոքերում արյան հոսքը դեպի ավելի լավ օդափոխվող հատվածները: Սակայն, ժամանակի ընթացքում, երկարատև հիպօքսեմիան և շարունակվող HPVC-ն հանգեցնում են անոթների մալադապտիվ ռեմոդելավորման: Այս պրոցեսը բերում է V/Q հարաբերակցության խանգարմանը, ինչը ձևավորում է անոթային ռեմոդելավորման արատավոր օղակ և հանգեցնում օքսիգենացման վատթարացմանը:

Ըստ 2-րդ հնարավոր մեխանիզմի, պրոթրոբոքային մեդիատորները ԹԻՇ-ի պայմաններում կարող են նպաստել անոթային ռեմոդելավորմանը՝ անկախ ավելոյար հիպօքսեմիայի առկայությունից, ինչպես նաև ընկճել տեղային անոթները: Այս գործընթացների արդյունքում խորանում է հիպօքսեմիան և, հիպօքսիկ թոքային վազոկոնստրիկցիայի միջոցով, բարձրանում է PVR-ի մակարդակը: HPVC-ն և թոքերի անոթային ցանցի վնասումը միակ մեխանիզմները չեն, որոնք կարող են բացատրել ԹՅ-ի զարգացումը ԹԻՇ-ի հա-

մատչեալում (նկ. 1) [7]:

Ռեստրիկցիայի աստիճանի (սպիրոմետրիայով որոշված) և թոքային հիպերտենզիայի ծանրության միջև հստակ կորելացիայի բացակայությունը հաստատում է այս մոտեցումը և ընդգծում այն բարդ հարցերի կարևորությունը, որոնք դեր ունեն PH-ILD-ի պայթոզներում [7, 31]: Անգիոգենետիկ խթանումը հաճախ դիտվում է թոքային ֆիբրոզի օջախներում և ուղեկցվում է պրոֆիբրոտիկ և հակաբորբոքային մեդիատորների մակարդակի բարձրացմամբ, այդ թվում՝ TNF- $\alpha$ , PDGF, FGF և TGF- $\beta$  [10, 26]: PVR-ի բարձրացմանն ի պատասխան, PH-ILD-ով հիվանդների մոտ սովորաբար զարգանում է աջ փորոքային դիսֆունկցիա: Համեմատած ձախ փորոքի հետ՝ աջ փորոքի պատը բարակ է և ավելի զգայուն հեմոդինամիկ շեղումներին, ուստի նրա ֆունկցիայի պահպանումը չափազանց կարևոր է սրտի արտամղման պահպանման համար՝ հաշվի առնելով փորոքների փոխկախվածությունը: PH-ILD-ի պրոգրեսիայի ընթացքում աջ փորոքի հետքեռնվածությունը զգալիորեն բարձրանում է PVR-ի ավելացման հետևանքով, ինչը հանգեցնում է աջ փորոքի դիսֆունկցիայի զարգացման: Հետքեռնվածության քրոնիկ բարձրացումը, ուղեկցված նեյրոհորմոնալ և ադրեներգիկ ակտիվության բարձր մակարդակով, առաջացնում է աջ փորոքի գերած [7, 22]:

Սկզբնական փուլերում այս ռեակցիան ադապտիվ բնույթ է կրում՝ նպաստելով հարվածային ծավալի և կծկողականության պահպանմանը: Սակայն ժամանակի ընթացքում  $\beta$ -ադրենոռեցեպտորների խտությունը պակասում է, ադրեներգիկ ազդեցությունները նվազում են, իսկ փորոքային հյուսվածքն ավելի պակաս զգայուն է դառնում  $\beta$ -ադրեներգիկ ազոնիստների հանդեպ:

Սրան ի պատասխան զարգանում է աջ փորոքի դիլատացիա՝ հարվածային ծավալի պահպանման նպատակով [5, 7]: Այս պրոցեսները հանգեցնում են աջ փորոքի պատի գերծանրաբեռնվածության և ֆունկցիայի հետագա նվազման: Շարունակական գերծանրաբեռնվածությունը, իշեմիան և նեյրոհորմոնալ ակտիվության պահպանված բարձր մակարդակը խթանում են ֆիբրոբլաստների և կոլագենի պրոլիֆերացիան, ինչը հանգեցնում է աջ փորոքի պրոգրեսիվ ֆիբրոզի, դիաստոլիկ ռելաքսացիայի խանգարման և կծկողականության խանգարման [22]:

Ռեմոդելավորման արդյունքում ծավալի պահպանումը, հիպօքսեմիայի վատթարացումը, և սրտի ցածր արտամղումը PH-ILD հիվանդների

շրջանում նպաստում են աջ փորոքային անբավարարության զարգացմանը: Հասկանալի է, որ PH-ILD-ի պրոգրեսիվումը հանգեցնում է աջ փորոքի դիսֆունկցիայի և հիվանդության ելքի վատթարացման: Սակայն պարզ չէ, թե ինչու նույնիսկ թոքային զարկերակային ճնշման չափավոր բարձրացումը, որը չի ուղեկցվում արտահայտված աջ փորոքային դիսֆունկցիայով, կարող է նույնպես ասոցացվել վատ ելքի հետ: Հետագա ուսումնասիրություններ են անհրաժեշտ՝ գնահատելու, թե ինչպես են չափավոր արտահայտված PH-ILD ունեցող հիվանդները արձագանքում ֆիզիկական ծանրաբեռնվածությանը, ինչպես նաև պարզելու վերը նշված մեխանիզմները: Հետևաբար, անհրաժեշտ է գնահատել՝ արդյո՞ք թոքային վազոդիլատատորներով բուժումը կարող է դանդաղեցնել նույնիսկ աննշան արտահայտված PH-ILD-ի ընթացքը և բարելավել հիվանդության ելքը՝ հիմնված կլինիկական հետազոտությունների վրա [7]:

#### Ախտորոշում

King C.S. և համահեղինակները (2020թ.) առաջարկել են ԹԻՅ-ով հիվանդների մոտ սկրինինգային հետազոտություններ իրականացնել՝ PH-ILD-ի կապակցությամբ, քանի որ առկա ուղեցույցները սակավ են ու ամբողջականորեն չեն ուղղորդում կլինիցիստներին ախտորոշման գործընթացում: PH-ILD-ի կլինիկական ախտանշանները մեծամասամբ համընկնում են ԹԻՅ-ի ախտանիշների հետ, մինչդեռ ԹԻՅ ունեցող հիվանդների փոքր մասի մոտ է զարգանում ԹՅ, ինչը լրացուցիչ բարդացնում է վաղ ախտորոշումը [7, 27]:

Ավելին, նույնիսկ թոքային զարկերակային ճնշման նվազագույն բարձրացումը կարող է բացասաբար ազդել կլինիկական ընթացքի վրա և կապված լինել անբարենպաստ ելքի հետ: Այս փոփոխությունները հաճախ չեն հայտնաբերվում ոչ միայն ֆիզիկալ զննման ընթացքում, այլ նաև տրանսթորակալ էխոսրտագրության (ԷԽՈ-ՍԳ) միջոցով [18]:

Ֆիզիկալ զննման տվյալները սովորաբար արտահայտվում են միայն այն ժամանակ, երբ զարգանում է արտահայտված ԹՅ, իսկ սիմպտոմների վրա հիմնված ախտորոշումը հաճախ ոչ ճշգրիտ է [4]:

Այնուամենայնիվ, Delphi 2022 բազմակենտրոն հետազոտության արդյունքում ձեռք է բերվել որոշակի համաձայնություն ախտանիշների և անամնեստիկ տվյալների վերաբերյալ, որոնք կարող են օգնել վերանայելու սկրինինգի մոտեցումները ԹԻՅ ունեցող հիվանդների շրջանում ԹՅ-ի վաղ հայտնաբերման համար [53]: Այս տվյալները հնարավոր է օգտագործել՝ ընտրելու այն հիվանդներին, որոնք առավել ռիսկային

**Աղյուսակ 1.**

*Թոքային հիպերտենզիա, ախտորոշման մոտեցումներ*

Անամնեզ	<ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Սինկոպե</li> <li>◊ Գլխապտույտ</li> <li>◊ Սրտխփոց</li> <li>◊ Անամնեզում թոքային անոթների էմբոլիզացիա</li> </ul>
Ֆիզիկական հետազոտության արդյունքներ	<ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Լծային երակների արտափքում</li> <li>◊ Շայրամասային այտուց</li> <li>◊ Ասցիտ</li> <li>◊ Չեպատումեզայիա</li> <li>◊ Սրտի փոփոխված տոներ (<math>P_2</math>-ի տոնի շեշտվածություն <math>S_2</math>-ի լսման կետում)</li> </ul>
ՉՇ հետազոտություն	<ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Աջ փորոք/Ձախ փորոք &gt; 1</li> <li>◊ Թոքային զարկերակ/Աորտա &gt; 0,9</li> </ul>
ԷխՈ-ՍԳ	<ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Աջ փորոքի դիլատացիա</li> <li>◊ TAPSE &lt; 16 մմ</li> <li>◊ Աջ փորոքի արտատար ուղու տրամաչափ &gt;3,4 սմ</li> <li>◊ Աջ փորոքի նվազած ֆրակցիոն տարածության փոփոխություն (&lt;35%)</li> <li>◊ Աջ փորոքի նվազած արտամղման ֆրակցիա 3D ԷխՈ-ՍԳ-ով</li> </ul>
Արտաքին շնչառական ֆունկցիայի հետազոտություն	<ul style="list-style-type: none"> <li>◊ DLCO &lt;30%</li> </ul>
Լաբորատոր հետազոտության տվյալներ	<ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Բարձրացած BNP / NT-proBN</li> </ul>

են համարվում և կարող են առավելություն ստանալ հետագա սկրինինգային տվյալներից, հաշվի առնելով նաև նախկինում հաստատված գործոնները, որոնք ասոցացվում են PH-ILD-ի առկայության հետ (աղյուսակ 1) [27]:

Կլինիցիստների համար PH-ILD-ի ախտորոշումը անամնեստիկ տվյալների և ֆիզիկալ զննման հիման վրա կարող է ծառայել որպես նախնական ուղեցույց: Ոչ ինվազիվ հետազոտությունների համակցված կիրառումը զգալիորեն կնպաստի PH-ILD-ի վաղ հայտնաբերմանը և հաստատմանը:

Կրծքավանդակի համակարգչային շերտագրությունը (ՉՇ) հանդիսանում է ախտորոշիչ մեթոդ ոչ միայն ԹԻՉ-ի պրոգրեսիայի մոնիթորինգի, այլև PH-ILD-ի հայտնաբերման և հաստատման գործընթացում:

ՉՇ-ի մի շարք պարամետրեր կարող են վկայել ԹՉ-ի առկայության մասին՝

- ◊ Թոքային զարկերակի/աորտայի տրամագծերի հարաբերակցությունը (P/A ratio) > 0,9, ինչը կանխագուշակում է mPAP >20 մմ ս.ս.-ը և ցածր ապրելիությունը [7, 63]:
- ◊ Աջ փորոքի (RV) և ձախ փորոքի (LV) տրամագծերի հարաբերակցությունը (RV/LV). Աջ փորոքի լայնացումը՝ համեմատած ձախի, կարող է ասո-

ցացվել PVR-ի բարձրացման հետ և վկայել ԹՉ-ի զարգացման մասին ԹԻՉ-ով հիվանդների շրջանում [4]:

Չիվանդության հայտնաբերման և գնահատման նպատակով կարևոր տեղ են զբաղեցնում նաև որոշ բիոմարկերներ՝ NT-proBNP-ն և BNP-ն: Մասնավորապես, NT-proBNP մակարդակը <95 նգ/լ նախկինում համարվել է ԹՉ-ի բացառման կարևոր ցուցանիշ՝ ունենալով 99% բացասական կանխորոշիչ արժեք [7, 1]:

Թոքերի ֆունկցիոնալ հետազոտությունները, մասնավորապես DLCO-ն (Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, ածխածնի մոնօքսիդի դիֆուզիոն տարողությունը), ունեն սահմանափակ, սակայն կարևոր ախտորոշիչ և պրոգնոստիկ նշանակություն: DLCO-ի արտահայտված նվազումը (<30% կանխատեսվածից) կրկնապատկում է PH-ILD-ի զարգացման հավանականությունը [28]:

DLCO-ն նաև հանդիսանում է մահացության միակ կանխորոշիչը ԹՉ-ի 3-րդ խմբի հիվանդների շրջանում. DLCO-ի յուրաքանչյուր 10% նվազումը կապված է 31% մահացության ռիսկի աճի հետ [54]: Միևնույն ժամանակ, սպիրոմետրիայի բազիսային ցուցանիշները PH-ILD-ի հայտնաբերման համար հավաստի չեն [7, 31]:

ԷխՈ-ՍԳ-ը մնում է կարևոր գործիքային մեթոդ սկրինինգի համար: Nathan, S.D. և et al (2008) խորհուրդ

են տալիս կանոնավոր կերպով իրականացնել ԷԽՈ-ՍԳ՝ PH-ILD-ի վաղ հայտնաբերման նպատակով, իսկ հաստատված դեպքերում՝ տարեկան կրկնակի գնահատում [40]: PH-ILD-ի սիմպտոմների ի հայտ գալը հաճախ համապատասխանում է հիվանդության արդեն զարգացման փուլին, ուստի սկրինինգի կարիքը կարևոր է նաև հիվանդության պրոգնոստիկ ընթացքում: Մի շարք աղբյուրների համաձայն, PH-ILD-ի հաճախականությունը կարող է կրկնապատկվել հինգ տարվա ընթացքում, հետազոտման պարազայում [8]: ԹՅ-ի սկրինինգի հիմնական մեթոդը ԷԽՈ-ՍԳ-ն է, ինչի օգնությամբ հնարավոր է որոշել եմփեդի փականի հետհոսքի արագությունը (TRV-tricuspid regurgitation velocity), որը թույլ է տալիս անուղղակիորեն հաշվարկել աջ փորոքի սիստոլիկ ճնշումը (RVSP- right ventricular systolic pressure):

◆ RVSP >35 մմ ս.ս. համարվում է բարձր և հուշում է ԹՅ-ի հնարավոր առկայության մասին: Ըստ ESC/ERS ուղեցույցների, TRV >2,8 մ/վ նույնպես հուշում է ԹՅ-ի առկայության մասին [7, 23]:

Այս մեթոդների կիրառման արդյունավետությունը սահմանափակ է ԹՅ-ով հիվանդների շրջանում պայմանավորված եմփեդի փականի հետհոսքի (TR-tricuspid regurgitation) վիզուալիզացիայի հաճախակի դժվարություններով [42]:

ԷԽՈ-ՍԳ-ով հնարավոր է նաև գնահատել՝

◆ TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion)  
 ◆ Աջ փորոքի արտամղման ուղու տրամաչափը, ինչը կարող է լրացուցիչ ճշգրտությամբ գնահատել սրտի աջ կեսի ֆունկցիան և ունենալ պրոգնոստիկ նշանակություն PH-ILD-ի դեպքում [44, 50]: Չնայած ոչ ինվազիվ մեթոդների կիրառմանն ու զարգացմանը՝ PH-ILD-ի վերջնական հաստատման «ոսկե ստանդարտ» հանդիսանում է աջ սրտի կաթետերիզացիան [23]:

Այս մեթոդը թույլ է տալիս ուղղակիորեն չափել թոքային զարկերակային ճնշումները, գնահատել սրտային արտամղումը և տարբերակել պրեկապիլյար և պոստկապիլյար հիպերտենզիաները: Collum, S.D. et al (2023թ.) խորհուրդ են տալիս բոլոր այն հիվանդներին, ում մոտ ԷԽՈ-ՍԳ-ով հայտնաբերվում են PH-ILD-ին բնորոշ նշաններ, ուղղորդել սրտի աջ հատվածների կաթետերիզացիայի՝ ախտորոշումը հաստատելու նպատակով [7]:

### PH-ILD-ի հիվանդների վարումը

ԹՅ-ով պացիենտների մոտ, աջ սրտի կաթետերիզացիայով հաստատված ԹՅ-ի առկայությունը, մինչև բուժման մեկնարկն անհրաժեշտ է տարբերակել այլ

հնարավոր պատճառներից, որոնք կարող են նպաստել ԹՅ-ի պրոգնոստիկմանը կամ ուղեկցել այն:

Սերոլոգիական հետազոտությունները, ինչպես նաև անամնեզի վերլուծությունը անհրաժեշտ են թոքային զարկերակային հիպերտենզիայի (ԹՅ-1-ին խումբ) հավանական պատճառները բացահայտելու համար՝ ներառյալ ՄԻՎՎ վարակի, վահանաձև գեղձի և լյարդի հիվանդությունների, դեղորայքային ազդեցությունների և աուտոիմուն պաթոլոգիաների գնահատումը, եթե դրանք դեռ չեն իրականացվել [23]:

Ֆիզիկալ հետազոտության տվյալների և սերոլոգիական թեստերի վերլուծությունը կարևոր նշանակություն ունի շարակցական հյուսվածքի հիվանդությունների հայտնաբերման համար, քանի որ դրանցով պայմանավորված ԹՅ-ի ժամանակ առաջացած ԹՅ-ն իրենից ներկայացնում է եզակի խնդիր: Կլինիցիստները պետք է գնահատեն հեմոդինամիկ տվյալները աջ սրտի կաթետերիզացիայի միջոցով, ինչպես նաև կատարեն ռադիոլոգիական և թոքերի ֆունկցիոնալ հետազոտություններ՝ տարբերակելու թոքային հիպերտենզիայի 3-րդ խումբը 1-ից, հատկապես ԹՅ-ի ֆունկցիոնալ: Ընդհանուր առմամբ, PVR-ի բարձր մակարդակը՝ ՅՇ-ով և թոքերի ֆունկցիոնալ հետազոտություններով գնահատված (թեթև աստիճանի ռեստրիկցիա), կարող է հուշել ԹՅ-ի 1-ին խմբի մասին: Այս հիվանդները ավելի հաճախ բուժվում են թոքային վազոդիլատատորներով [23, 37]: Միևնույն ժամանակ, PH-ILD-ն հանդիսանում է յուրահատուկ ֆիզիոլոգիական խնդիր, որի ժամանակ թոքային վազոդիլատատորների կիրառումը տարբերվում է այլ ձևերի ԹՅ-ի բուժումից: Այս դեղամիջոցների օգտագործումը կարող է բերել հիպօքսեմիայի խորացման և խախտել V/Q հարաբերակցությունը՝ հատկապես ֆիբրոզով ախտահարված հատվածներում [7, 48]:

Այս գործընթացի նկատմամբ հետաքրքրությունն առաջացել է մի քանի ուսումնասիրությունների արդյունքում, որոնցից մեկում համեմատվել են ներերակային էպոպրոստենոլը և սիլդեսնաֆիլը PH-ILD ունեցող հիվանդների շրջանում:

Ուսումնասիրության ընթացքում նկատվել է, որ էպոպրոստենոլի ներերակային կիրառումից հետո զարգացել է հիպօքսեմիա [40]:

Սկզբնական հետաքրքրություն է նկատվել Էնդոթելինի ռեցեպտորների անտագոնիստների նկատմամբ PH-ILD-ի բուժման շրջանակներում, սակայն համապատասխան ուսումնասիրությունները հանգեցրել են հիասթափեցնող արդյունքների:

Մասնավորապես, *bosentan*-ի կիրառումը 16-շաբաթյա բուժումից հետո չի բերել թոքային հեմոդի-

նամիկայի, շնչառական սիմպտոմների կամ թոքերի ֆունկցիայի բարելավման [7, 9]: Մի այլ՝ ARTEMIS-PH (*Study of Ambrisentan in Subjects With Pulmonary Hypertension Associated With Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) հետազոտությունում *Ambrisentan*-ը նշանակվել է թոքային ինտերստիցիալ ֆիբրոզի պատճառով առաջացած ԹՅ-ի դեպքում, սակայն հետազոտությունն ընդհատվել է, քանի որ մեկ այլ փորձարկման (Ներառելով ԻԹՖ առանց ԹՅ-ի) ընթացքում արձանագրվել է հիվանդության պրոգրեսիվման ռիսկի բարձրացում և հոսպիտալիզացիայի անհրաժեշտություն՝ շնչառական համակարգի դեկոմպենսացիայի հետևանքով [12, 52]:

Թեև որևէ պրոսպեկտիվ հետազոտություն չի ցույց տվել PH-ILD-ի բուժման արդյունավետ արդյունքներ ֆոսֆոդիետաթերապիայի (PDE-5) կիրառման դեպքում, մի շարք հետազոտություններ նշում են դրական արդյունք:

Մասնավորապես, STEP-IPF (*Sildenafil Trial of Exercise Performance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) հետազոտության շրջանակներում սիլդենաֆիլը չի բերել 6MWD զգալի բարելավման, սակայն արձանագրվել են մի շարք երկրորդային ցուցանիշների բարելավում՝ այդ թվում թթվածնի սատուրացիայի և DLCO-ի [38]:

COMPERA (*Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension*) ալտերնատիվ ռեգիստրի տվյալներով՝ PH-ILD-ով հիվանդների շրջանում արձանագրվել է 6MWD-ի և ֆունկցիոնալ դասի բարելավում, ընդ որում՝ այս հիվանդների 88%-ը ստացել են PDE-5 պաշարիչներով բուժում [7, 19]:

Նույն խմբում նկատվել է նաև ապրելիության բարելավում: Սիլդենաֆիլի կիրառումը հանգեցրել է V/Q հարաբերակցության բարելավման, ինչը վկայում է, որ դեղամիջոցը նախընտրում է դիլատացնել լավ օդափոխվող թոքային հատվածների անոթները [40]: Վերջին տարիներին անցկացված երկու ուսումնասիրություններում սիլդենաֆիլի համակցված կիրառումը հակաֆիբրոտիկ դեղամիջոցների՝ Նինտենդանիբի և պիրֆենիդոնի հետ, համեմատվել է միայն հակաֆիբրոտիկ մոնոթերապիայի հետ: Չնայած այդ համակցված բուժումը չի բերել կլինիկական ելքի ակնհայտ բարելավման, INSTAGE (*Efficacy and Safety of Nintedanib Co-administered with Sildenafil in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients with Advanced Lung Function Impairment*) հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ սիլդենաֆիլի համակցումը նինտենդանիբի հետ հանգեցրել է BNP-ի մակարդակի կայունացման [3, 36]: Վերջին մետասանալիզում, որը ներառել է չորս ուսումնասիրություն ԻԹՖ-ով հիվանդների շրջանում,

նշվել է սիլդենաֆիլի կիրառման դեպքում մահացության նվազում, ինչը վիճակագրորեն հաստատված չէ [7, 47]:

Ընդհանրացնելով՝ առկա տվյալները վկայում են, որ սիլդենաֆիլը անվտանգ է և կարող է ապահովել որոշակի դրական ազդեցություն PH-ILD ունեցող հիվանդների շրջանում:

Այնուամենայնիվ, այս եզրահանգումները պետք է հաստատվեն ավելի մեծածավալ, պրոսպեկտիվ ուսումնասիրություններով:

Առկա հետազոտություններն ունեն որոշակի սահմանափակումներ՝ ներառյալ ԹՅ-ի ախտորոշման մեթոդաբանական տարբերությունները, հիվանդների սակավ քանակը, ինչպես նաև ԹՅ առանց ԹՅ ունեցող պացիենտների ներառումը:

Վազոդիլատատորներով բուժման տվյալները PH-ILD-ով հիվանդների մոտ ներկայումս սահմանափակ են, և դեռևս բացակայում է հստակորեն հաստատված բուժման մոտեցումը [7]:

### Թերապևտիկ նոր մոտեցում

INCREASE (*Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease*) հետազոտությունը արձանագրել է PH-ILD-ով բուժառուների շրջանում՝ ինհալացիոն տրեպրոստինիլի կիրառմամբ դրական արդյունքներ: Այս հետազոտությունում օրը չորս անգամ տրվող ինհալացիոն տրեպրոստինիլը, որը պրոստագլիկլինի անալոգ է և նպաստում է թոքային անոթների տեղային վազոդիլատացիային, համեմատվել է պլացեբոյի հետ:

Արդյունքները ցույց են տվել 6MWD-ի զգալի բարելավում տրեպրոստինիլով բուժված հիվանդների շրջանում՝ 16 շաբաթյա թերապիայից հետո [59]: Բացի դրական ազդեցությունից ֆունկցիոնալ ցուցանիշների վրա, տրեպրոստինիլի կողմնակի ազդեցությունները հիմնականում համեմատելի են եղել պլացեբոյի խմբի հետ: Միակ հաճախ արձանագրվող անցանկալի ազդեցությունը եղել է կոկորդի և բերանըմպանային ցավը, որն ավելի հաճախ դիտվել է տրեպրոստինիլ ստացած հիվանդների շրջանում [7, 59]: Բացի այդ, INCREASE հետազոտությունը արձանագրել է նաև կենսական տարողության բարելավում տրեպրոստինիլով բուժվածների շրջանում, որը հատկապես ընդգծված է եղել ԻԹՖ հիվանդների շրջանում [43]: Հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ mPAP > 17 մմ ս.ս., կարող է կապ ունենալ մահացության բարձրացման հետ՝ մինչև 45,5% [18]:

Հաշվի առնելով այդ փաստը՝ Humbert, M և et al առաջարկում են, PH-ILD ախտորոշված բուժառուներին (mPAP > 25 մմ ս.ս.) դիտարկել դեղորայքային բուժման

համար [23, 53]:

Այս պահին առկա միակ դեղամիջոցը, որի արդյունավետությունն ու անվտանգությունը հաստատված են ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններով՝ ինհալացիոն տրեպրոստինիլն է, որն առաջարկվում է որպես առաջին գծի թերապիա այս խմբի պացիենտների համար [23, 59]: Բուժման ընթացքում տրեպրոստինիլի դեղաչափը պետք է տիտրվի՝ հաշվի առնելով դեղամիջոցի առավելագույն թույլատրելի չափաբաժինը՝ 64 մկգ ինհալացիայով, օրական 4 անգամ (չոր փոշիով ինհալատորով), ինչը կապահովի կլինիկական էական բարելավում [59]:

Այնուամենայնիվ, պետք է ուշադրություն դարձնել հնարավոր կողմնակի ազդեցություններին (հիպոտենզիա, բրոնխոսպազմ, արյունահոսության վտանգ՝ պայմանավորված թրոմբոցիտային ագրեգացիայի խանգարմամբ), որոնք կարող են սահմանափակել բարձր դոզաների կիրառումը [7, 59]: Թերապևտիկ մոտեցումները պետք է անհատականացվեն՝ ելնելով հիվանդի կլինիկական վիճակից, դեկոմպենսացիայի ռիսկից և բուժման ակնկալվող ազդեցությունից:

Չնայած մոնոթերապիան բավարար է որոշ հիվանդների համար, սակայն բարձր PVR-ի դեպքում, կարող է անհրաժեշտ լինել հավելյալ դեղորայքի համակցում: Մի շարք հիվանդներ կարող են անտանելիություն ցուցաբերել ինհալացիոն տրեպրոստինիլի օգտագործումից, այս պարագայում ավտերնատիվ բուժում պետք է դիտարկել: Երկրորդ գծի թերապիայի ընտրությունը բավականին սահմանափակ է: COMPERA ռեգիստրի և STEP-IPF հե-

տազոտության արդյունքները վկայում են, որ սիլդեսնաֆիլը կարող է ապահովել դրական ազդեցություն մի շարք պացիենտների մոտ [19, 64]:

Բացի թոքային վազոդիլատացիայից, PH-ILD-ի արդյունավետ կառավարումը պահանջում է հիմքում ընկած թոքային պաթոլոգիայի վերահսկում և հիպօքսեմիային նպաստող գործոնների շտկում [23]:

Չիպօքսեմիան հանգստի պայմաններում գնահատվում է  $PaO_2 < 60$  մմ ս.ս. կամ  $SpO_2 < 92\%$  ցուցանիշներով, և նման դեպքերում ցուցված է երկարաժամկետ օքսիգենոթերապիա՝ HPVC-ի և PVR-ի կարգավորման նպատակով [13, 56]:

Պացիենտներին նաև խորհուրդ է տրվում ռեսպիրատոր ինֆեկցիաների կանխարգելիչ պատվաստումներ՝ գրիպի, պնևմոկոկային և COVID-19 վարակների դեմ [15, 35, 61]: ԹԻՅ-ի դեպքում անհրաժեշտ է սկսել հակաֆիբրոտիկ բուժում նինտենդանիբով կամ պիֆենիդոնով՝ կանխելու հիվանդության հարաճումը [14, 29]: PH-ILD ունեցող բոլոր պացիենտները պետք է ուղղորդվեն մասնագիտացված կենտրոններ, որոնք հագեցած են համապատասխան սարքավորումներով՝ ճիշտ ախտորոշման, հսկողության, կլինիկական փորձարկումներին մասնակցության և անհրաժեշտության դեպքում թոքային տրանսպլանտացիայի իրականացման համար [23]:

ԹԻՅ-ի առկայությունը ԹԻՅ-ով հիվանդների շրջանում դիտարկվում է որպես ցուցում ներամզվելու տրանսպլանտացիայի ցանկում, հատկապես եթե հիվանդությունը շարունակում է պրոգրեսիվել՝ չնայած ինտենսիվ բուժմանը [7, 36]:

## ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Andersen, C.U.; Mellekjær, S.; Nielsen-Kudsk, J.E.; Bendstrup, E.; Simonsen, U.; Hilberg, O. Diagnostic and prognostic role of biomarkers for pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Respir. Med.* **2012**, *106*, 1749–1755. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- Bax, S.; Jacob, J.; Ahmed, R.; Bredy, C.; Dimopoulos, K.; Kempny, A.; Kokosi, M.; Kier, G.; Renzoni, E.; Molyneaux, P.L.; et al. Right Ventricular to Left Ventricular Ratio at CT Pulmonary Angiogram Predicts Mortality in Interstitial Lung Disease. *Chest* **2020**, *157*, 89–98. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- Behr, J.; Nathan, S.D.; Wuyts, W.A.; Mogulkoc Bishop, N.; Bouros, D.E.; Antoniou, K.; Guiot, J.; Kramer, M.R.; Kirchgaessler, K.U.; Bengus, M.; et al. Efficacy and safety of sildenafil added to pirfenidone in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis and risk of pulmonary hypertension: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir. Med.* **2021**, *9*, 85–95. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Braganza, M.; Shaw, J.; Solverson, K.; Vis, D.; Janovcik, J.; Varughese, R.A.; Thakrar, M.V.; Hirani, N.; Helmersen, D.; Weatherald, J. A Prospective Evaluation of the Diagnostic Accuracy of the Physical Examination for Pulmonary Hypertension. *Chest* **2019**, *155*, 982–990. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Bristow, M.R.; Minobe, W.; Rasmussen, R.; Larrabee, P.; Skerl, L.; Klein, J.W.; Anderson, F.L.; Murray, J.; Mestroni, L.; Karwande, S.V.; et al. Beta-adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms. *J. Clin. Invest.* **1992**, *89*, 803–815. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Chaouat, A.; Naeije, R.; Weitzenblum, E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur. Respir. J.* **2008**, *32*, 1371–1385. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- Collum, S.D.; Molina, J.G.; Hanmandlu, A.; Bi, Y.; Mertens, T.C.J.; Karmouty-Quintana, H. Adenosine and pulmonary hypertension—A translational review. *Cells* **2023**, *12*, 2394. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- Colombat, M.; Mal, H.; Groussard, O.; Capron, F.; Thabut, G.; Jebrak, G.; Brugière, O.; Dauriat, G.; Castier, Y.; Lesèche, G.; et al. Pulmonary vascular lesions in end-stage idiopathic pulmonary fibrosis: Histopathologic study on lung explant specimens and correlations with pulmonary hemodynamics. *Hum. Pathol.* **2007**, *38*, 60–65. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Corte, T.J.; Keir, G.J.; Dimopoulos, K.; Howard, L.; Corris, P.A.; Parfitt, L.; Foley, C.; Yanez-Lopez, M.; Babalis, D.; Marino, P.; et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2014**, *190*, 208–217. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Corte, T.J.; Wort, S.J.; Wells, A.U. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: A review. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* **2009**, *26*, 7–19. [[Google Scholar](#)]
- Cottin, V. Treatment of pulmonary hypertension in interstitial lung disease: Do not throw out the baby with the bath water. *Eur. Respir. J.* **2013**, *41*, 781–783. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Cottin, V.; Price, L.C.; Valenzuela, C. The unmet medical need of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* **2018**, *51*, 1702596. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Farber, H.W.; Badesch, D.B.; Benza, R.L.; Elliott, C.G.; Frantz, R.P.; McGoon, M.D.; Selej, M.; Zhao, C.; Frost, A.E. Use of supplemental oxygen in patients with pulmonary arterial hypertension in REVEAL. *J. Heart Lung Transplant.* **2018**, *37*, 948–955. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- Flaherty, K.R.; Wells, A.U.; Cottin, V.; Devaraj, A.; Walsh, S.L.F.; Inoue, Y.; Richeldi, L.; Kolb, M.; Tetzlaff, K.; Stowasser, S.; et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381*, 1718–1727. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Galiè, N.; Hoeper, M.M.; Humbert, M.; Torbicki, A.; Vachiery, J.L.; Barbera, J.A.; Beghetti, M.; Corris, P.; Gaine, S.; Gibbs, J.S.; et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* **2009**, *34*, 1219–1263. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- Galiè, N.; McLaughlin, V.V.; Rubin, L.J.; Simonneau, G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur. Respir. J.* **2019**, *53*, 1802148. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ghofrani, H.A.; Wiedemann, R.; Rose, F.; Schermuly, R.T.; Olschewski, H.; Weissmann, N.; Gunther, A.; Walrath, D.; Seeger, W.; Grimminger, F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: A randomised controlled trial. *Lancet* **2002**, *360*, 895–900. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- Hamada, K.; Nagai, S.; Tanaka, S.; Handa, T.; Shigematsu, M.; Nagao, T.; Mishima, M.; Kitaichi, M.; Izumi, T. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* **2007**, *131*, 650–656. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Hoeper, M.M.; Behr, J.; Held, M.; Grunig, E.; Vizza, C.D.; Vonk-Noordegraaf, A.; Lange, T.J.; Claussen, M.; Grohé, C.; Klose, H.; et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0141911. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Hoeper, M.M.; Bogaard, H.J.; Condliffe, R.; Frantz, R.; Khanna, D.; Kurzyna, M.; Langleben, D.; Manes, A.; Satoh, T.; Torres, F.; et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2013**, *62* (Suppl. S25), D42–D50. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Hoeper, M.M.; Halank, M.; Wilkens, H.; Günther, A.; Weimann, G.; Gebert, I.; Leuchte, H.H.; Behr, J. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: A pilot trial. *Eur. Respir. J.* **2013**, *41*, 853–860. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- Houston, B.A.; Brittain, E.L.; Tedford, R.J. Right Ventricular Failure. *N. Engl. J. Med.* **2023**, *388*, 1111–1125. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Humbert, M.; Kovacs, G.; Hoeper, M.M.; Badagliacca, R.; Berger, R.M.F.; Brida, M.; Carlsen, J.; Coats, A.J.S.; Escribano-Subias, P.; Ferrari, P.; et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.* **2022**, *43*, 3618–3731. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- Keir, G.J.; Wort, S.J.; Kokosi, M.; George, P.M.; Walsh, S.L.F.; Jacob, J.; Price, L.; Bax, S.; Renzoni, E.A.; Maher, T.M.; et al. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: Limitations of echocardiography compared to cardiac catheterization. *Respirology* **2018**, *23*, 687–694. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- King, C.S.; Brown, A.W.; Shlobin, O.A.; Weir, N.; Libre, M.; Franco-Palacios, D.; Ahmad, S.; Nathan, S.D. Prevalence and impact of WHO group 3 pulmonary hypertension in advanced idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* **2018**, *52*, 1800545. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- King, C.S.; Nathan, S.D. Practical considerations in the pharmacologic treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **2015**, *21*, 479–489. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- King, C.S.; Shlobin, O.A. The Trouble With Group 3 Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease: Dilemmas in Diagnosis and the Conundrum of Treatment. *Chest* **2020**, *158*, 1651–1664. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- King, T.E., Jr.; Behr, J.; Brown, K.K.; du Bois, R.M.; Lancaster, L.; de Andrade, J.A.; Stähler, G.; Leconte, I.; Roux, S.; Raghu, G. BUILD-1: A randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2008**, *177*, 75–81. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- King, T.E., Jr.; Bradford, W.Z.; Castro-Bernardini, S.; Fagan, E.A.; Glasspole, I.; Glassberg, M.K.; Gorina, E.; Hopkins, P.M.; Kardatzke, D.; Lancaster, L.; et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *370*, 2083–2092. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- King, T.E., Jr.; Brown, K.K.; Raghu, G.; du Bois, R.M.; Lynch, D.A.; Martinez, F.; Valeyre, D.; Leconte, I.; Morganti, A.; Roux, S.; et al. BUILD-3: A randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2011**, *184*, 92–99. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- Klinger, J.R. Group III Pulmonary Hypertension: Pulmonary Hypertension Associated with Lung Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatments. *Cardiol. Clin.* **2016**, *34*, 413–433. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lettieri, C.J.; Nathan, S.D.; Barnett, S.D.; Ahmad, S.; Shorr, A.F. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* **2006**, *129*, 746–752. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lettieri, C.J.; Nathan, S.D.; Browning, R.F.; Barnett, S.D.; Ahmad, S.; Shorr, A.F. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* **2006**, *100*, 1734–1741. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

34. Madamanchi, C.; Alhosaini, H.; Sumida, A.; Runge, M.S. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int. J. Cardiol.* **2014**, *176*, 611–617. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
35. Moth, L.; Fitzgerald, C.; Marino, P.; Osman, L.; McDonnell, L.; Hogg, L.; Shannon, H. Pulmonary rehabilitation in patients with group 3 pulmonary hypertension: Evaluation of clinical outcomes, adherence and safety. *Eur. Respir. J.* **2019**, *54* (Suppl. S63), PA522. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
36. Nathan, S.D. Nintedanib and Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Echoes of the Past, Lessons for the Future. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2019**, *200*, 1459–1461. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
37. Nathan, S.D.; Barbera, J.A.; Gaine, S.P.; Harari, S.; Martinez, F.J.; Olschewski, H.; Olsson, K.M.; Peacock, A.J.; Pepke-Zaba, J.; Provencher, S.; et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur. Respir. J.* **2019**, *53*, 1801914. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
38. Nathan, S.D.; Behr, J.; Collard, H.R.; Cottin, V.; Hoeper, M.M.; Martinez, F.J.; Corte, T.J.; Keogh, A.M.; Leuchte, H.; Mogulkoc, N.; et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): A randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir. Med.* **2019**, *7*, 780–790. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
39. Nathan, S.D.; Noble, P.W.; Tuder, R.M. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: Connecting the dots. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2007**, *175*, 875–880. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
40. Nathan, S.D.; Shlobin, O.A.; Ahmad, S.; Koch, J.; Barnett, S.D.; Ad, N.; Burton, N.; Leslie, K. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* **2008**, *76*, 288–294. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
41. Nathan, S.D.; Shlobin, O.A.; Ahmad, S.; Urbanek, S.; Barnett, S.D. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* **2007**, *131*, 657–663. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
42. Nathan, S.D.; Shlobin, O.A.; Barnett, S.D.; Saggarr, R.; Belperio, J.A.; Ross, D.J.; Ahmad, S.; Saggarr, R.; Libre, E.; Lynch, J.P., 3rd; et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* **2008**, *102*, 1305–1310. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
43. Nathan, S.D.; Waxman, A.; Rajagopal, S.; Case, A.; Johri, S.; DuBrock, H.; De La Zerda, D.J.; Sahay, S.; King, C.; Melendres-Groves, L.; et al. Inhaled treprostinil and forced vital capacity in patients with interstitial lung disease and associated pulmonary hypertension: A post-hoc analysis of the INCREASE study. *Lancet Respir. Med.* **2021**, *9*, 1266–1274. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Nowak, J.; Hudzik, B.; Jastrzabowski, D.; Niedziela, J.T.; Rozentryt, P.; Wojarski, J.; Ochman, M.; Karolak, W.; Żegleń, S.; Gierlotka, M.; et al. Pulmonary hypertension in advanced lung diseases: Echocardiography as an important part of patient evaluation for lung transplantation. *Clin. Respir. J.* **2018**, *12*, 930–938. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
45. Oliveira, R.K.; Pereira, C.A.; Ramos, R.P.; Ferreira, E.V.; Messina, C.M.; Kuranihi, L.T.; Gimenez, A.; Campos, O.; Silva, C.M.; Ota-Arakaki, J.S. A haemodynamic study of pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur. Respir. J.* **2014**, *44*, 415–424. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
46. Perez, V.A.; Haddad, F.; Zamanian, R.T. Diagnosis and management of pulmonary hypertension associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Pulm. Circ.* **2012**, *2*, 163–169. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
47. Pitre, T.; Khalid, M.F.; Cui, S.; Zhang, M.C.; Husnudinov, R.; Mah, J.; Helmci, W.; Su, J.; Guy, B.; Scallan, C.; et al. Sildenafil for idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* **2022**, *73–74*, 102128. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
48. Prins, K.W.; Duval, S.; Markowitz, J.; Pritzker, M.; Thenappan, T. Chronic use of PAH-specific therapy in World Health Organization Group III Pulmonary Hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Pulm. Circ.* **2017**, *7*, 145–155. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
49. Prins, K.W.; Rose, L.; Archer, S.L.; Pritzker, M.; Weir, E.K.; Kazmirczak, F.; Misialek, J.R.; Thenappan, T. Disproportionate Right Ventricular Dysfunction and Poor Survival in Group 3 Pulmonary Hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2018**, *197*, 1496–1499. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
50. Prins, K.W.; Rose, L.; Archer, S.L.; Pritzker, M.; Weir, E.K.; Olson, M.D.; Thenappan, T. Clinical Determinants and Prognostic Implications of Right Ventricular Dysfunction in Pulmonary Hypertension Caused by Chronic Lung Disease. *J. Am. Heart Assoc.* **2019**, *8*, e011464. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
51. Raghu, G.; Amatto, V.C.; Behr, J.; Stowasser, S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: A systematic literature review. *Eur. Respir. J.* **2015**, *46*, 1113–1130. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
52. Raghu, G.; Behr, J.; Brown, K.K.; Egan, J.J.; Kawut, S.M.; Flaherty, K.R.; Martinez, F.J.; Nathan, S.D.; Wells, A.U.; Collard, H.R.; et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: A parallel, randomized trial. *Ann. Intern. Med.* **2013**, *158*, 641–649. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Rahaghi, F.F.; Kolaitis, N.A.; Adegunsoye, A.; de Andrade, J.A.; Flaherty, K.R.; Lancaster, L.H.; Lee, J.S.; Levine, D.J.; Preston, I.R.; Safdar, Z.; et al. Screening Strategies for Pulmonary Hypertension in Patients With Interstitial Lung Disease: A Multidisciplinary Delphi Study. *Chest* **2022**, *162*, 145–155. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
54. Rose, L.; Prins, K.W.; Archer, S.L.; Pritzker, M.; Weir, E.K.; Misialek, J.R.; Thenappan, T. Survival in pulmonary hypertension due to chronic lung disease: Influence of low diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide. *J. Heart Lung Transplant.* **2019**, *38*, 145–155. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
55. Simonneau, G.; Montani, D.; Celermajer, D.S.; Denton, C.P.; Gatzoulis, M.A.; Krowka, M.; Williams, P.G.; Souza, R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* **2019**, *53*, 1801913. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
56. Sugarman, J.; Weatherald, J. Management of Pulmonary Hypertension Due to Chronic Lung Disease. *Methodist. Debaque Cardiovasc. J.* **2021**, *17*, 124–133. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
57. Swigris, J.J.; Olson, A.L.; Shlobin, O.A.; Ahmad, S.; Brown, K.K.; Nathan, S.D. Heart rate recovery after six-minute walk test predicts pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* **2011**, *16*, 439–445. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
58. Tuder, R.M. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Cell Tissue Res.* **2017**, *367*, 643–649. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
59. Waxman, A.; Restrepo-Jaramillo, R.; Thenappan, T.; Ravichandran, A.; Engel, P.; Bajwa, A.; Allen, R.; Feldman, J.; Argula, R.; Smith, P.; et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 325–334. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
60. Weill, D.; Benden, C.; Corris, P.A.; Dark, J.H.; Davis, R.D.; Keshavjee, S.; Lederer, D.J.; Mulligan, M.J.; Patterson, G.A.; Singer, L.G.; et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* **2015**, *34*, 1–15. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
61. Wieteska-Milek, M.; Szmit, S.; Florczyk, M.; Kuśmierczyk-Droszcz, B.; Ryczek, R.; Kurzyna, M. COVID-19 Vaccination in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Safety Profile and Reasons for Opting against Vaccination. *Vaccines* **2021**, *9*, 1395. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
62. Wijeratne, D.T.; Lajkosz, K.; Brogly, S.B.; Loughheed, M.D.; Jiang, L.; Housin, A.; Barber, D.; Johnson, A.; Doliszny, K.M.; Archer, S.L. Increasing Incidence and Prevalence of World Health Organization Groups 1 to 4 Pulmonary Hypertension: A Population-Based Cohort Study in Ontario, Canada. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* **2018**, *11*, e003973. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
63. Yagi, M.; Taniguchi, H.; Kondoh, Y.; Ando, M.; Kimura, T.; Kataoka, K.; Furukawa, T.; Suzuki, A.; Johkoh, T.; Hasegawa, Y. CT-determined pulmonary artery to aorta ratio as a predictor of elevated pulmonary artery pressure and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* **2017**, *22*, 1393–1399. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)
64. Zisman, D.A.; Schwarz, M.; Anstrom, K.J.; Collard, H.R.; Flaherty, K.R.; Hunninghake, G.W. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* **2010**, *363*, 620–628. [\[Google Scholar\]](#) [\[CrossRef\]](#)

## РЕЗЮМЕ

## ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Минасян А.М., Мелоян С.В., Акобян Ш.М.

ЕГМУ, Кафедра внутренних болезней (пульмонология и нефрология)

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, интерстициальные заболевания легких, легочная гипоксическая вазоконстрикция, катетеризация правых отделов сердца.

Легочная гипертензия (ЛГ) — это прогрессирующее и изнуряющее состояние, которое часто осложняет интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), ЛГ при ИЗЛ (ЛГ-ИЗЛ), классифицируемую как группа 3 ЛГ, согласно рекомендациям ESC/ERS. Патогенез данного состояния является многофакторным и включает хроническую альвеолярную гипоксемию, гипоксическую вазоконстрикцию, ремоделирование сосудов и влияние воспалительных медиаторов, что в конечном итоге приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления и нагрузке на правое сердце.

Последние достижения в диагностике — включая эхокардиографию, КТ органов грудной клетки и биомаркеры, такие как NT-proBNP — улучшили раннее выявление ЛГ-ИЗЛ. Уровень NT-proBNP ниже 95 нг/л позволяет с высокой точностью (до 99%) исключить наличие ЛГ. Кроме того, функциональные легочные тесты, особенно диффузионная спо-

собность легких по угарному газу (DLCO), предоставляют ценную диагностическую и прогностическую информацию и рассматриваются как предикторы смертности при ЛГ-ИЗЛ, в отличие от стандартной спирометрии.

Хотя ранее считалось, что применение легочных вазодилататоров малоэффективно при ЛГ-ИЗЛ, новые данные изменили эту точку зрения. Так, исследование INCREASE показало, что ингаляционный трепростинил существенно улучшает толерантность к физической нагрузке и гемодинамические показатели у пациентов с ЛГ-ИЗЛ. Кроме того, данные из регистра COMPERA и исследований, таких как STEP-IPF, способствуют лучшей стратификации пациентов и выбору терапии.

Данный обзор обобщает современные знания о патофизиологии, диагностике и лечении ЛГ-ИЗЛ, подчеркивая ценность неинвазивных методов и новых терапевтических подходов. Эти достижения дают клиницистам практические рекомендации для улучшения качества жизни пациентов с этим сложным заболеванием.

## SUMMARY

## PULMONARY HYPERTENSION IN INTERSTITIAL LUNG DISEASE: PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Minasyan A.M., Meloyan S.V., Hakobyan Sh.M.

YSMU, Department of Internal Medicine (Pulmonology and Nephrology)

**Keywords:** pulmonary hypertension, interstitial lung disease, hypoxic pulmonary vasoconstriction, right heart catheterization.

Pulmonary hypertension (PH) is a progressive and debilitating condition that commonly complicates interstitial lung disease (ILD), forming a clinical entity known as PH-ILD, categorized under Group 3 PH by ESC/ERS guidelines. Its pathogenesis is multifactorial, involving chronic alveolar hypoxemia, hypoxic vasoconstriction, vascular remodeling, and inflammatory mediators, ultimately leading to increased pulmonary vascular resistance and right heart strain.

Recent advancements in diagnostic strategies—including echocardiography, CT scan and biomarkers such as NT-proBNP—have improved early recognition of PH-ILD. NT-proBNP levels below 95 ng/L can help rule out PH with up to 99% predictive value. Moreover, pulmonary function testing, particularly DLCO, offers valuable diagnostic and prognostic information, serving

as a mortality predictor in PH-ILD, unlike standard spirometry.

Although past studies suggested limited benefit of pulmonary vasodilators in PH-ILD, newer evidence has reshaped clinical perspectives. The INCREASE trial demonstrated that inhaled treprostinil significantly improved exercise tolerance and pulmonary hemodynamics in PH-ILD patients. Additionally, data from the COMPERA registry and trials like STEP-IPF provide insight into patient stratification and response to therapy.

This review summarizes current knowledge on the pathophysiology, diagnosis, and treatment of PH-ILD, emphasizing the value of non-invasive tools and emerging therapies. These advancements offer clinicians practical frameworks to improve outcomes and quality of life for patients with this challenging condition.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2025.40-47>

ՀՏԴ՝ 615.035.8

# ԴԵՂԵՐԻ ՖԱՐՄԱԿՈԳԵՆՈՄԻԿԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՆՀԱՏԱԿԱՆԱՑՎԱԾ ԴԵՂԱԲՈՒԺՄԱՆ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՈՒՄ

Փաշայան Մ.Մ.<sup>1,3</sup>, Սարգսյան Թ.Ֆ.<sup>2,3</sup>, Միրզոյան Ն.Ռ.<sup>1</sup>, Բաղդասարյան Մ.Գ.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ԵՊԲՀ, կլինիկական ֆարմակոլոգիայի ամբիոն

<sup>2</sup> ԵՊԲՀ, բժշկական գենետիկայի և մոլեկուլային ախտորոշման ամբիոն

<sup>3</sup> Բժշկական գենետիկայի և առողջության առաջնային պահպանման կենտրոն

Ստացված է՝ 25.06.2025, գրախոսված է՝ 11.07.2025, ընդունված է՝ 30.10.2025

**Բանալի բառեր՝** ֆարմակոգենետիկա, անհատականացված բժշկություն, պոլիմորֆիզմ, ֆարմակոգենետիկ, ցիտոքրոմ P450 ֆերմենտներ, ֆենտոնիպ:

Մարդու գենոմի ամբողջական հետազոտության նախագիծը և բժշկության ոլորտում արհեստական բանականության արագ ներդրումը սկիզբ դրեցին կլինիկական պրակտիկայում ֆարմակոգենոմիկայի և անհատականացված բժշկության զարգացմանը:

Անհատականացված բժշկությունը (Personalized Medicine), որը նաև հայտնի է որպես ճշգրիտ բժշկություն (Precision medicine) անունով, դեղաբուժման և առողջապահության մոտեցում է, որում հաշվի են առնվում բուժառուների գեների, միջավայրի և ապրելակերպի անհատական առանձնահատկությունները: Դեղերի ռացիոնալ ընտրության մեջ անհատականացված բժշկությունը կարևոր դեր ունի՝ հնարավորություն տալով բժիշկներին ընտրելու բուժառուի համար ամենից արդյունավետ դեղերը, նվազագույնի հասցնելու անբարենպաստ ազդեցությունները և բարելավելու բուժման ընդհանուր արդյունքները:

Ֆարմակոգենոմիկան անհատականացված բժշկության հիմքն է, որը համատեղում է գենետիկական և ֆարմակոլոգիան՝ անհատականացված դեղաբուժում ապահովելու համար: Այն ուսումնասիրում է, թե ինչպես են գենոմի մի քանի տարբերակներ ազդում դեղի արձագանքի վրա կամ արտացոլում է գենետիկական տարբերակների և գեների արտահայտման պրոֆիլների համակցությունը: Չնայած մի շարք արդյունավետ դեղերի, որոնք բարելավել են որոշ վտանգավոր հիվանդությունների բուժման

արդյունքները, ժամանակակից բժշկությունը կանգնած է զգալի մարտահրավերների առաջ: Օրինակ՝ վիճակագրությունը ցույց է տալիս, որ ԱՄՆ-ում դեղերի միայն մոտ 50%-ն է դրսևորում ակնկալվող բուժիչ արդյունավետություն [1]:

Բացի դրանից, դեղերի անբարենպաստ ազդեցությունները, որոնցից մի քանիսը կարող են հանգեցնել առողջական լուրջ խնդիրների, կազմում են բոլոր հոսպիտալացումների միջև 7%-ը, որոնց տարեկան արժեքը կազմում է 136 միլիարդ դոլար: Չարմանալի փաստ է, որ դեղերի անբարենպաստ ռեակցիաները (ADR) աշխարհում մահացության չորրորդ հիմնական պատճառն են [16]:

Ֆարմակոգենետիկան կազմում է անհատականացված բժշկության մեծ մասը, քանի որ այն փոխակերպում է բժշկությունը՝ հնարավորություն տալով մեզ հարմարեցնել բուժումը՝ ըստ յուրաքանչյուր բուժառուի անհատական գենետիկական կառուցվածքի [23]:

Բուժման արդյունքի և անբարենպաստ ազդեցությունների փոփոխականության լավագույն կանխատեսողներն են ԴՆԹ-ի տարբերակները գեներում, որոնք կոդավորում են դեղերի մետաբոլիզմի ֆերմենտները, փոխադրող սպիտակուցները, ընկալիչները (դեղերի թիրախները), մարդու լեյկոցիտային հակածինը (HLA), որոշ ցիտոկիններ և այլ սպիտակուցներ: Այս հիմնական գեների և ֆերմենտների ըմբռնումը չափազանց կարևոր է դեղաբուժումն օպտիմալացնելու և անհատականացված բուժման մոտեցումներ մշակելու համար: CYP450 մետաբոլիզմի գենոտիպային թեստավորումը կարող է կանխատեսել ցածր մետաբոլիզմ ունեցող անհատներին կամ այս ֆերմենտներով մետաբոլիզացվող դեղերի նկատմամբ կայուն (ռեզիստենտ) անհատներին՝ ճանապարհ հարթելով դեղերի ավելի արդյունավետ և անվտանգ կիրառման համար [20]:

Բուժման արդյունավետությունը բարելավելու

## \* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՏԵ

Մ.Մ. Փաշայան

ԵՊԲՀ, կլինիկական ֆարմակոլոգիայի ամբիոն

Հասցե՝ ԳՂ, Երևան, 0025, Կոթյունի 2

Էլ. փոստ՝ mariapashayan@yahoo.com

Հեռ.՝ (+374) 41 21 43 81

համար Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium-ը (CPIC), Dutch Pharmacogenetics Working Group-ը (DPWG) և Pharmacogenomics Knowledge Implementation-ը (PharmGkb) ազատորեն հասանելի են դարձնում ապացույցների վրա հիմնված, վերանայված և թարմացված ֆարմակոգենոմիկական գործնական ուղեցույցները յուրաքանչյուր բուժառուի համար [4]:

«Ֆարմակոգենոմիկա» (Pharmacogenomics) տերմինը, որը հաճախ գործածվում է իր նախորդի՝ «ֆարմակոգենետիկա» տերմինի հետ փոխադարձաբար, պայմանականորեն սահմանվել է որպես ուսումնասիրություն այն մասին, թե ինչպես է մարդու գենետիկական կառուցվածքն ազդում դեղերի արդյունավետության և կամ անվտանգության վրա:

1959 թվականին Ֆրիդրիխ Ֆոգելը առաջին անգամ առաջարկեց «ֆարմակոգենոմիկա» տերմինը, որով հաստատում էր Էլիոթ Ուեսելի և Ջորջ Փեյջի կարևոր դարակազմիկ հետազոտությունների արդյունքներն այն մասին, որ անտիպիրինի ֆարմակոկինետիկական հատկանիշները շատ ավելի նման են մոնոգոգոտ երկվորյակների, քան երկզիգոտ երկվորյակների հատկանիշներին:

Ֆարմակոգենոմիկան (կրճատ PGx) սահմանվում է նաև որպես գենոմային տեխնոլոգիաների ուսումնասիրություն, որը հնարավորություն է տալիս հայտնաբերելու և մշակելու նոր դեղեր, ինչպես նաև բարելավելու առանձին բուժառուներին նշանակվող դեղերի դեղաչափերի ընտրությունը՝ առավելագույնի հասցնելով բուժման արդյունավետությունը և նվազեցնելով դեղերի անբարենպաստ, վտանգավոր ազդեցությունները:

Ֆարմակոգենետիկական հետազոտության նպատակը. որոշելով անհատի գենոտիպը՝ կանխատեսել նրա ֆենոտիպը, նրան նշանակվող դեղերն ընդունելուց առաջ որոշել նյութափոխանակության ինտենսիվության աստիճանը, անբարենպաստ ազդեցությունների վտանգը, որոշել դեղաչափը փոխելու կամ դեղը այլ ուղիով նյութափոխանակվող դեղով փոխարինելու անհրաժեշտությունը: Եթե բուժառուն չի կարող կիրառել դեղը իր գենետիկական պրոֆիլի պատճառով, կամ այն չափազանց վտանգավոր է իր համար, ապա դեղը պետք է փոխարինվի նման ազդեցությամբ մեկ այլ դեղով, որը տարատեսակ գենի պոլիմորֆ ֆերմենտի սուբստրատ չէ [30]:

2003 թվականին Ալեն Ռոուզը նշել է. «Դեղերի ճշող մեծամասնությունը՝ ավելի քան 90%-ը, գործում է միայն մարդկանց 30-50%-ի դեպքում»: Վերջին վերլուծությունը ցույց է տվել, որ ԱՄՆ-ում ամենաբարձր

եկամուտ բերող տասը դեղերի նկատմամբ 24-ից 3 մարդ չի արձագանքել [20]:

Դեղերի արդյունավետության կամ անվտանգության տատանումները վնասակար ազդեցություն են ունենում բուժառուի բուժման արդյունքների վրա և հանգեցնում ռեսուրսներով սահմանափակված առողջապահական համակարգերի ծախսերի ավելացմանը: Ակնհայտ է, որ գենետիկական գործոններում հաշվի չի առնվում ողջ փոփոխականությունը, և գենետիկական ներդրումը տատանվում է ոչ միայն առանձին դեղերի, այլև անհատների միջև: Կլինիկական տեսանկյունից ֆարմակոգենոմիկայի նպատակն է հեռանալ ներկայիս «մեկ դեղը համապատասխանում է բոլորին» կամ «մեկ դեղաչափը համապատասխանում է բոլորին» ձևակերպումներից: Այժմ ռազմավարությունն առավելապես դեղերի և դեղաչափի անհատականացված ընտրության մեջ է, այսինքն՝ տվյալ անհատի համար նշանակել ճիշտ դեղ՝ ճշգրիտ դեղաչափով [22,35]:

Ֆարմակոգենոմիկան զգալի առաջընթաց է գրանցում առողջապահության ոլորտում՝ բարելավելով բուժառուի խնամքի ստանդարտները և ճանապարհի հարթելով անհատականացված բուժման ուղեցույցների համար: Բացահայտելով անհատականացված բժշկության ներուժը՝ ֆարմակոգենոմիկան նոր հնարավորություններ է առաջադրում՝

- ◆ դեղերի արդյունավետության մեծացում,
- ◆ դեղերի անբարենպաստ ազդեցությունների նվազեցում,
- ◆ դեղաչափի օպտիմալացում,
- ◆ դեղերի հնարավոր փոխազդեցությունների բացահայտում:

Կլինիկական գործունեության մեջ ֆարմակոգենոմիկայի (PGx) ինտեգրման գործում իրենց համապարփակ կլինիկական ուղեցույցների մշակման շնորհիվ մեծ դեր ունեն կարգավորող գործակալությունները [27]: Կարգավորող մարմինները, ինչպիսիք են ԱՄՆ սննդի և դեղերի վարչությունը (FDA) և Եվրոպական դեղերի գործակալությունը (EMA), կարևոր դեր ունեն PGx-ի մասին տեղեկատվությունը գնահատելու և կարգավորելու գործում: EMA-ն կենսամարկերների կամ PGx վերլուծությունների համատեղ մշակման ուղեցույցներ է տրամադրում՝ ընդգծելով PGx վերլուծությունների համապատասխանությունն ու հուսալիությունը: Գիտակցելով այս տեղեկատվության կարևորությունը՝ FDA-ն այժմ ներկայացնում է ասոցացված 517 գեն-դեղերի ցանկ, որոնք ներառված են դեղերի պիտակավորման մեջ, իսկ FDA-ի ֆարմակոգենետիկ աղյուսակում ներառված են դեղերի և

## Աղյուսակ 1

FDA-ի ցուցակում ընդգրկված որոշ դեղերի փոխազդեցության օրինակներ (մի հատված), որոնց արդյունավետության փոփոխությունները պայմանավորված են համապատասխան գեների պոլիմորֆիզմով

Գենետիկական տարբերակներ	Դեղեր
TPMT	Mercaptopurine, Thioguanine, Azathioprine
CYP2D6	Codeine, Tramadol, Եռացիկլ հակադեպրեսանտներ
CYP2C19	Եռացիկլ հակադեպրեսանտներ, Clopidogrel, Voriconazole
VKORC1	Warfarin
CYP2C9	Warfarin, Phenytoin
HLA-B	Alopurinol, Carbamazepine, Abacavir, Phenytoin
CFTR	Ivacaftor
DPYD	Fluorouracil, Capecitabine (Xeloda), Tegafur
G6PD	Rasburicase
UGT1A1	Irinotecan, Atazanavir
SLCO1B1	Simvastatin, Rosuvastatin, Atorvastatin
IFNL3 (IL28B)	Peg-Interferon
CYP3A5	Tacrolimus

գեների 121 փոխազդեցությունները, որոնք հասանելի են թե՛ բժիշկներին, թե՛ բուժառուներին [28]:

Գործնական բժշկության մեջ ֆարմակոգենետիկական թեստերի կիրառման խոչընդոտներից մեկը գենետիկական լաբորատոր արդյունքների վերլուծության (ինտերպրիտացիա) և նրանց կիրառության դժվարությունն է: Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC), Pharmacogenomics Knowledge Base-ը (PharmGKB), Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) կազմակերպությունները մշակել են համապարփակ կլինիկական ուղեցույցներ, որոնցում գնահատում են 100-ից ավելի ֆարմակոգենետիկ կլինիկական նշանակությունը [4,31]: The Pharmacogene Variation (PharmVar) կոնսորցիումը կենտրոնացված ահռելի բազա է, որտեղ հավաքվում և պահպանվում են ֆարմակոգենետիկ փոփոխականության, նոր տարբերակների և նրանց նոր նշանակության վերաբերյալ բոլոր տվյալները: Այս բոլոր կազմակերպություններն անընդհատ փոխհամագործակցության մեջ են և կարգավորվում են FDA-ի կողմից: CPIC-ը հաշվի է առնում միայն ապացուցված տվյալները, երբ առաջնահերթություն է տալիս կլինիկորեն կիրառելի գեների/դեղերի զույգերին [25] (աղ. 1):

### Դեղերի նյութափոխանակության մեջ ներգրավված հիմնական գեները և ֆերմենտները

Դեղերն օրգանիզմում ներծծման, տարաբաշխման, կենսաձևափոխման և արտազատման գործընթացում անցնում են բջջաթաղանթներով: Թաղանթային սպիտակուցները կարող են կատարել ընկալիչների, իոնային մղանցքերի, փոխադրիչների գործառույթներ և

դեղերի համար դառնալ թիրախ: Սպիտակուցները կողմնորոշ գեների գենետիկական պոլիմորֆիզմները կարող են հանգեցնել դեղերի դեղաբանական ազդեցության փոփոխություններին: Դեղերի ներծծման, տարաբաշխման, նյութափոխանակության և հեռացման մեջ ներգրավված ֆարմակոգենետիկ տարբերակները կարող են փոխել դեղերի ֆարմակոկինետիկական ուղղվածությունը: Մարդու գենոմը բաղկացած է սպիտակուցը կողմնորոշ 19000-21000 գեներից, որոնց ներսում կարող են առաջանալ մի քանի տեսակի փոփոխություններ (պոլիմորֆիզմներ):

Գենետիկական պոլիմորֆիզմները (տարբերակները) ԴՆԹ-ի այն փոփոխություններն են, որոնք առաջանում են մարդկանց ավելի քան 1%-ի դեպքում: Ամենատարածվածը մեկ նուկլեոտիդային պոլիմորֆիզմ է (SNP), ըստ որի ԴՆԹ-ում փոփոխվում է ազոտային հիմքերի մեկ զույգը: Պոլիմորֆիզմի այլ տեսակներն են՝ ինսերցիան (insertion), դելեցիան (deletion) և պատճենների քանակների փոփոխականությունը (Copy number variations) և այլն: Գենետիկական գործոնների ազդեցությունը դեղաբուժման վրա տարբեր կերպ է դրսևորվում: Այս տարբերությունները կարող են պատճառ դառնալ, որ որոշ մարդկանց շրջանում ավելի արագ կամ դանդաղ կենսաձևափոխվեն դեղերը՝ ներգործելով դեղերի արդյունավետության վրա:

Դեղերի կամ քսենոբիոտիկների նյութափոխանակության մեջ ներգրավված ֆերմենտները դասակարգվում են որպես I կամ II փուլի ֆերմենտներ: I փուլի ֆերմենտները մասնակցում են դեղերի օքսիդացման, վերականգման և հիդրոլիզի ռեակցիաներին՝ մեծացնելով դեղերի լուծելիությունը և դուրսբերումը օրգանիզմից: Դեղերի նյութափոխանակության II

փուլին մասնակցում են ցիտոզոլային ֆերմենտները (տրանսֆերազներ՝ գլուկուրոնիլտրանսֆերազ, սուլֆոտրանսֆերազ, ագետիլտրանսֆերազ), որոնք կատալիզում են սինթետիկ՝ կոնյուգացիոն ռեակցիաները [18]:

Դեղերի կենսափոխակերպման առաջին փուլում ներգրավված ֆերմենտների ամենակարևոր ընտանիքը ցիտոքրոմ P450 գերընտանիքն է (CYP450): Այս ֆերմենտները պատասխանատու են դեղերի մոտ 90%-ի նյութափոխանակության համար և կատալիզում են նյութափոխանակության բազմաթիվ ռեակցիաներ, ընդ որում՝

- ◆ մեկ ցիտոքրոմը կարող է նյութափոխանակության ենթարկել տարբեր քիմիական կառուցվածք ունեցող մի քանի դեղեր,
- ◆ միևնույն դեղը կարող է նյութափոխանակության ենթարկվել տարբեր օրգաններում տարբեր CYP450-ներով:

Դեղերի նյութափոխանակության մեջ ներգրավված յուրաքանչյուր ֆերմենտ կողմնորոշված է հատուկ գենով, որն արտահայտվում է հատուկ ֆունկցիոնալ բնութագրով և վերջնական սպիտակուցի ֆերմենտային ակտիվությամբ: Գեները ժառանգվում են զույգ ալելներով: Ժառանգված ալելների համակցությունները կարող են լինել հոմոզիգոտ կամ հետերոզիգոտ: Չույգ ալելների համակցությունը կազմում է գենոտիպը, օրինակ՝ CYP2C9 գենում ալել \*1 (ժառանգված մորից) և ալել \*2 (ժառանգված հորից) կազմում են հետերոզիգոտ \*1/\*2 գենոտիպը: Պոպուլյացիայի մեջ ամենատարածված ալելը \*1 ալելն է (wild type)՝ Նորմալ տեսակ, մինչդեռ մյուս ալելները՝ \*2, \*3 և այլն, իրենց նուկլեոտիդային հաջորդականությամբ պոլիմորֆիզմներով ալելներ են, որոնք հանգեցնում են փոփոխված ֆունկցիոնալ ակտիվության (սվազած կամ Նույնիսկ առանց ակտիվության) [15,29]:

Գենոտիպից բխող տեսանելի կամ ենթադրվող կլինիկական դրսևորումն արտահայտվում է ֆենոտիպով: Ֆարմակոգենոմիկայում դեղի ֆենոտիպը արտահայտվում է օրգանիզմում դեղի նյութափոխանակության ակտիվությամբ: Ըստ դեղը նյութափոխանակության ենթարկելու ունակության՝ այս ֆերմենտների գենետիկական պոլիմորֆիզմները կապվում են նյութափոխանակության մի քանի տեսակի ֆենոտիպերի հետ: \*1/\*1-ին համապատասխանում է ֆիզիոլոգիապես Նորմալ կամ ընդարձակ ֆենոտիպը (Normal/Extensive metabolizer՝ NM/EM), արտացոլում է դեղի ֆիզիոլոգիապես Նորմալ կենսափոխարկեպումը, այսինքն՝ Նախադեղը Նորմալ ձևափոխվում է իր ակտիվ տեսակին՝ առաջացնելով ակտիվ մետաբոլիտների

անհրաժեշտ քանակություն: Միջին ակտիվությամբ կամ առանց ֆերմենտային ակտիվության նյութափոխանակիչները (metabolizer) համապատասխանաբար լինում են միջին (intermediate metabolizer) կամ վատ նյութափոխանակիչ (poor metabolizer) ֆենոտիպով և հանգեցնում օրգանիզմում դեղի սուբստրատի վատ մետաբոլիզմին և կուտակմանը: Ուլտրա արագ (UM) կամ գերարագ մետաբոլիզմի ֆենոտիպը հանգեցնում է դեղի սուբստրատի արագացված տրոհմանը և դուրսբերմանը: Փորձագետների կողմից առաջարկվել է հաշվարկել մետաբոլիզմի ակտիվության արագության (Activity Score) գործակիցը՝ ալելի պարզեցնելով գենոտիպի տվյալներից ֆենոտիպը որոշելու գործընթացը: Գենոտիպի ակտիվության արագությունը (AS) երկու ալելների ֆունկցիոնալ արժեքների գումարն է: Յուրաքանչյուր ալելին, պայմանավորված ֆունկցիոնալ կարգավիճակով, տրվում է 0 (առանց ֆունկցիայի), 0,5 (սվազած ֆունկցիա) կամ 1 (Նորմալ ֆունկցիա), օրինակ՝ AS = 0-0,5 որպես PM է համարվում, AS = 1-1,5՝ IM, 2-2,5 որպես NM, AS ≥ 3 ունեցողները՝ որպես UM նյութափոխանակիչներ: Վատ մետաբոլիզմով կամ ակտիվության ցածր ֆունկցիայով (LoF) անհատները կարող են նվազեցնել դեղի արդյունավետությունը և մեծացնել անբարենպաստ ազդեցությունների զարգացման վտանգը [34]:

#### Կլինիկական նշանակության գեների (ֆարմակոգենների) դասակարգումը

Մարդու գենոմը կողավորում են առնվազն 57 CYP գեներ, որոնք ներառված են 18 ընտանիքներում և 43 ենթաընտանիքներում: Կլինիկական կարևորագույն նշանակություն ունեցող դեղամիջոցների մոտավորապես 80%-ի նյութափոխանակության համար պատասխանատու են CYP1, CYP2 և CYP3 ընտանիքները: CYP-ները հիմնականում գործում են լյարդում, բայց հայտնաբերվել են նաև երիկամներում, մակերիկամներում, աղեստամոքսային ուղիում և մաշկում: Առնվազն վեց ֆերմենտներ կողավորված են տարբեր ֆարմակոգեններով, հատկապես կարևոր են CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 և CYP3A5, որոնք մասնակցում են 80-90% դեղերի մետաբոլիզմին (սկ. 2):

Կլինիկական նշանակության գեները (ֆարմակոգենները) տարբեր կերպ են ներազդում դեղերի ֆարմակոկինետիկայի վրա: Որոշ գեներ ապահովում են Նախադեղերից ակտիվ դեղերի վերափոխման պրոցեսը, մյուսները պատասխանատու են դեղերի թունայնությունը գնահատելու կամ դեպի լյարդ տեղափոխելու համար և այլն:

### Դեղերի նյութափոխանակության առաջին փուլում ներգրավված գեները

CYP 3A4 գենի ֆերմենտները մետաբոլիզմի են ենթարկում բոլոր դեղերի 50%-ից ավելին: Այն լյարդի, աղիքների հիմնական ցիտոքրոմն է և կազմում է ցիտոքրոմների ընդհանուր քանակի 60%-ը: Նրա ակտիվությունը խթանում են ֆենոբարբիտալը (Phenobarbital), ֆենիտոինը (Phenytoin), ռիֆամպիցինը (Rifampicin), գլուկոկորտիկոիդները և այլն: Իսկ CYP 3A4-ի արգելակիչներն են՝ կլարիթրոմիցինը (Clarithromycin), էրիթրոմիցինը (Erythromycin), դիլտիազեմը (Diltiazem), իտրակոնազոլը (Itraconazole), կետոկոնազոլը (Ketoconazole), ռիտոնավիրը (Ritonavir), վերապամիլը (Verapamil), թուրինջի հյուսքը և այլն:

CYP3A5 գենի ֆերմենտը մասնակցում է տարբեր դեղերի նյութափոխանակությանը, այդ թվում՝ տակրոլիմուսի (Tacrolimus), ատորվաստատինի (Atorvastatin), ցիկլոսպորինի (Cyclosporine), սիրոլիմուսի (Sirolimus), սակվինավիրի (Saquinavir), միդազոլամի (Midazolam), վինկրիստինի (Vincristine) և այլն:

Տակրոլիմուսի դեղաչափը որոշելու համար ֆարմակոգենետիկ թեստերի վերաբերյալ ուղեցույցները հրապարակվել են երիկամի, սրտի, թոքի կամ արյունաստեղծ ցողունային բջիջների փոխպատվաստում արած բուժառուների համար [3]: Տակրոլիմուսի մետաբոլիզմին մասնակցում են և՛ CYP3A4, և՛ CYP3A5 գեները, սակայն օրգանիզմում տակրոլիմուսի խտությունը մեծապես պայմանավորված է CYP3A5 գենի գենոտիպով, որը պայմանավորում է դեղի ֆենոտիպային փոփոխականությունը տվյալ անհատի դեպքում: Երիկամի, սրտի և թոքերի փոխպատվաստում անցած բուժառուների դեպքում CYP3A5\*1/\*1(NM) կամ CYP3A5\*1/\*3 (IM) առաջացնում է տակրոլիմուսի զգալիորեն ավելի ցածր խտություն՝ CYP3A5\*3/\*3 գենոտիպ ունեցողների հետ համեմատած:

Այն բուժառուները, ովքեր ունեն տվյալ դեղի նորմալ (NM) կամ միջին մետաբոլիզմի (IM) ֆենոտիպ, պետք է ընդունեն տակրոլիմուսի ավելի մեծ դեղաչափ՝ դեղի թերապևտիկ կոնցենտրացիային հասնելու համար: CPIC-ը խորհուրդ է տալիս ստանդարտ դեղաչափից 1,5-2 անգամ ավելի մեծ դեղաչափ, բայց ոչ ավելի, քան օրական 0,3 մգ/կգ՝ հաշվի առնելով անոթասեղմիչ, հիպերտոնիկ և նեֆրոտոքսիկ ռիսկը, որը կարող է առաջանալ տակրոլիմուսի գերդոզավորման դեպքում [31, 33]:

CYP2D6 գենը պատասխանատու է լյարդի հիմնա-

կան ֆերմենտներից CYP2D6 ցիտոքրոմային ֆերմենտի սինթեզի համար, որը մասնակցում է օրգանիզմում քսենոբիոտիկների նյութափոխանակությանը և պատասխանատու է դեղերի 25%-ի նյութափոխանակության համար (ափիոնային ցավազրկողներ, հակադեպրեսանտներ, հակաուռուցքային, հակաառիթմիկ դեղեր, բետա ադրենոպաշարիչներ և այլն): CYP2D6-ը ամենապոլիմորֆ գենն է, և նրա պոլիմորֆիզմը կարող է առաջացնել դեղերի տոքսիկություն՝ պայմանավորված թույլ մետաբոլիզմով և արյան մեջ մեծ դեղաչափերի կուտակումով: Իսկ այն օրգանիզմներում, որտեղ դեղն արագ կամ գերարագ է նյութափոխանակվում CYP2D6-ով, դեղի ազդեցությունը արագ նվազում է ակտիվ մետաբոլիտների արագ դուրսբերման պատճառով: CYP2D6-ի գենին հատուկ է ֆենոկոնվերսիայի երևույթը, որի դեպքում դեղերի փոխազդեցության արդյունքում նորմալ մետաբոլիզմը (NM) վերափոխվում է թույլ մետաբոլիզմի (PM): Պետք է նշել, որ սպիտակամորթների 7%-ը պոլիմորֆ ալելի կրողն է, որոնք նպաստում են ֆերմենտների ամբողջական կամ մասնակի ապաակտիվացմանը [4, 21, 29]:

CYP2C19 գենը պատասխանատու է հիմնականում հակաազդեցանատային դեղերի, եռացիկլ հակադեպրեսանտների, սերոտոնինի հետզավթման ընտրողական արգելակիչների, պրոտոնային պոմպի արգելակիչների նյութափոխանակության և ֆարմակոկինետիկայի համար: Միջին և ցածր նյութափոխանակության համար պատասխանատու CYP2C19 իզոֆերմենտային գեների ալելների տարածվածությունը տարբեր ռասայական խմբերի ներկայացուցիչների դեպքում տարբեր է, օր.՝ ասիական երկրների պոպուլյացիայի դեպքում այն կազմում է մոտ 30%: Ուշագրավ է, որ CYP2C19 ալելը փոփոխում է այդ մարդկանց զգայունությունը տվյալ դեղերի նկատմամբ: Դեղերի նյութափոխանակության կարգավիճակը որոշելը նպաստում է ավելի արդյունավետ բուժմանը՝ առանց անբարենպաստ ազդեցությունների [5]:

CYP2C19 գենի տարբերակները շատ կարևոր կլինիկական նշանակություն ունեն, մասնավորապես կլոպիդոգրելի (Clopidogrel) նյութափոխանակության ակտիվությունը որոշելու համար, քանի որ այն նախադեղ է և իր ակտիվ տեսակին է վերածվում լյարդում CYP2C19 ֆերմենտի անմիջական մասնակցությամբ: Կլոպիդոգրելը կենսաձևափոխվում է 2 ուղիներով՝ 1) էսթերազների միջոցով ոչ ակտիվ կարբոքսիլաթթվի ածանցյալի ձևավորմամբ (85%), 2) ցիտոքրոմ P450 համակարգի՝ հիմնականում CYP2C19-ի, մասնակի՝ CYP1A2 և CYP2B6 իզոֆերմենտների միջոցով: Կլոպիդոգրելի ակտիվ մետաբոլիտի ֆարմակոկինետի-

կան և հակաթրոմբոցիտային ազդեցությունները *ex vivo* ուսումնասիրելիս տարբերվում են՝ պայմանավորված CYP2C19 իզոֆորմների գենոտիպով: CYP2C19\*1 գենի ալելը լիովին համապատասխանում է ֆունկցիոնալ նյութափոխանակությանը (NM), մինչդեռ CYP2C19\*2 և CYP2C19\*3 գենների ալելները ոչ ֆունկցիոնալ են: CYP2C19\*2 և CYP2C19\*3 գենների ալելները սպիկամորթերի՝ Caucasian (85%) և մոնղոլիդ ռասաների (99%) ներկայացուցիչների մեծամասնության դեպքում նյութափոխանակության նվազեցման պատճառ են դառնում: Այն անձինք, որոնք վատ նյութափոխանակիչներ են, պետք է ունենան վերը թվարկված երկու ֆունկցիայի կորստի գենային ալելները (\*1/\*2, \*2/\*2, \*3/\*3, \*2/\*3): CYP2C19\*17 գենոտիպն ապահովում է կլոպիդոգրելի արագ կամ գերարագ մետաբոլիզմը, որը կարող է հանգեցնել ակտիվ մետաբոլիտների արագ առաջացմանը և արագ դուրսբերմանը, ուստի կլոպիդոգրելը հնարավոր է երկար չպահպանի իր ազդեցությունը, իսկ երբեմն դառնա արյունահոսության զարգացման պատճառ [26]:

Քանի որ պրոտոնային պոմպի արգելակիչները և հակադեպրեսանտների մեծ մասը նույնպես նյութափոխանակվում են (մետաբոլիզվում) CYP2C19 ֆերմենտով (ԱՂ.2), ուստի կլոպիդոգրելի հետ համատեղ կիրառումը կարող է նվազեցնել վերջինիս բուժիչ արդյունավետությունը [10]:

VKORC1 (Vitamin K Epoxy Reductase), CYP2C9 և CYP4F2: VKORC1 գենը կոդավորում է վիտամին K ցիկլի առանցքային ֆերմենտը (Vitamin K epoxy reductase), որը պատասխանատու է վիտամին K էպօքսիդի ոչ ակտիվ տեսակի կենսաբանորեն ակտիվ ձևի վերածելու համար: Վերջինս էլ այնուհետև կատալիզում է մակարոնիան II, VII, IX և X գործոնների ակտիվացումը: VKORC1 գենը թիրախային կոնվերտացիայի շարքի հակամակարոնիչ է դեղերի ազդեցության համար, որոնցից ամենակիրառելիս վարֆարինն է (Warfarin): Վերջինս (վիտամին K-ի ներհակորդները) անուղղակի հակամակարոնիչ է, այն արգելակում է վիտամին K էպօքսիդ ռեդուկտազ ֆերմենտը և կանխում լարդում վիտամին K կախյալ մակարոնիան գործոնների ակտիվացումը, ուստի կիրառվում է կաթվածները, սրտամկանի ինֆարկտը, և երակային թրոմբոէմբոլիան կանխարգելելու և բուժելու նպատակով: Վարֆարինի թերապևտիկ շատ փոքր ինդեքս ունենալու պատճառով երբեմն հնարավոր չի լինում որոշել վերջինիս դեղաչափն այնպես, որ հնարավոր լինի խուսափել կամ արյունահոսությունից, կամ թրոմբոզներից: VKORC1 գենի պոլիմորֆիզմներով է պայմանավորված վարֆարինի և թիրախի փո-

խազդեցությունը: Հայտնի են VKORC1 գենի կլինիկական նշանակության երկու պոլիմորֆիզմներ՝ G1639A-ն (rs9923231) և C1173T-ն (rs9934438), որոնք փոփոխում են վարֆարինի ազդեցությունը թիրախի վրա և նպաստում են թերապևտիկ արձագանքի փոփոխականությանը: G1639 ալելն առկա է VKORC1 \*1, \*3 և \*4 հապլոտիպերում և պայմանավորված է վարֆարինի ստանդարտ դեղաչափմամբ, իսկ 1639A ալելն առկա է VKORC1 \*2 հապլոտիպում, և ավելի զգայուն է դարձնում վարֆարինի նկատմամբ օրգանիզմի պատասխան ռեակցիան: Այս դեպքերում անբարենպաստ ազդեցություններից խուսափելու համար անհրաժեշտ է լինում կիրառել դեղի ավելի փոքր դեղաչափ [8]:

Վարֆարինի նյութափոխանակության մեջ ներառված են նաև ոչ պակաս կարևոր CYP2C9 (10% մասնակցություն) և CYP4F2 (5% մասնակցություն) ցիտոքրոմային ֆերմենտները, որոնց պոլիմորֆիզմը փոխում է վարֆարինի նյութափոխանակությունը և դրա հետ մեկտեղ բուժիչ ազդեցությունը: CYP2C9-ը մասնակցում է անմիջապես S-վարֆարինի նյութափոխանակությանը, իսկ CYP4F2-ը վիտամին K հիդրօքսիֆիլոնային տեսակը ձևափոխում է վիտամին K-ի և հեռացնում այն վիտամին K-ի ցիկլից: Մինչ այժմ հայտնաբերվել են CYP2C9-ի 61 պոլիմորֆ ալելներ, որոնք պայմանավորված են կետային մուտացիաներով: Բացի նորմալ տեսակի ալելից (CYP2C9 \*1), երկու ամենակարևոր պոլիմորֆիզմներն են \*2 և \*3 ալելները, որոնք կոդավորում են ֆերմենտի շատ ցածր ակտիվությունը, այսինքն՝ PM (poor metabolism) ֆենոտիպը [2,9]:

Վարֆարինով հակամակարոնիչ թերապիայի ժամանակ դեղաչափավորումը կարգավորելու հարցում հաշվի են առնվում CYP2C9-ի (10% մասնակցություն) և VKORC1-ի (25% փոփոխականություն) գենետիկական պոլիմորֆիզմներով պայմանավորված ֆենոտիպերը, ինչպես նաև այլ ոչ գենետիկական գործոններ՝ INR-ը, անհատի տարիքը, սեռը, քաշը, մսնդակարգի առանձնահատկությունները, այլ դեղերի համատեղ կիրառումը և այլն [12]:

### Դեղերի նյութափոխանակության երկրորդ փուլում ներգրավված գեները

UGT1A1 (Uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase 1 polypeptid A1) ֆերմենտը ներգրավված է որոշ դեղերի՝ իրինոտեկան (Irinotecan), ատազանավիր (Atazanavir), լեոթիրոքսին (L-thyroxin), պարացետամոլ (Paracetamol) և որոշ էնդոքրինոտիկների, մասնավորապես բիլիռուբինի նյութափոխանակության մեջ: UGT1A1-ի պոլիմորֆիզմներն առաջացնում են նշված դեղերի բուժիչ ազդեցության

փոփոխություն, վտանգավոր տոբաքսիկ անբարենպաստ ազդեցություններ: UGT1A1 գենի պրոմոտորային հատվածում սովորաբար առկա է UGT1A1\*1 ալելը (wild type), իսկ UGT1A1\*28-ի առկայությունը հանգեցնում է ֆերմենտի ֆունկցիոնալ ակտիվության նվազման: Եվրոպայի ազգաբնակչության 40%-ն ունի UGT1A1\*1 ալելի հոմոզիգոտ նորմալ գենոտիպ, իսկ 16%-ը՝ UGT1A1\*28 ալելի հոմոզիգոտ ռիսկային գենոտիպ: UGT1A1\*28 ալելի հոմոզիգոտ գենոտիպով անհատների շրջանում հայտնաբերվում է Ժիլբերի աուտոսոմ-ռեցեսիվ ճանապարհով ժառանգվող համախտանիշը (բարորակ ընտանեկան հիպերբիլիռուբինեմիա), որի դեպքում արձանագրվում է UGT1A1 ֆերմենտի անբավարար քանակություն (մինչև 30%): Ժիլբերի համախտանիշը դրսևորվում է Եվրոպայի ազգաբնակչության 5-10%-ի դեպքում [17]:

Ֆարմակոգենետիկական տեսանկյունից UGT1A1\*28-պաթոգեն ալելը կարևոր է որոշել այն բուժառուների դեպքում, որոնք ստանում են իրինոտեկան (Irinotecan) քիմիաթերապևտիկ դեղը, քանի որ նրա ակտիվ մետաբոլիտի անբավարար արտազատման պատճառով կարող է մեծանալ նեյտրոպենիայի և փորլուծության զարգացման վտանգը: Ասիայի պոպուլյացիայի 10%-ի դեպքում հայտնաբերվում է UGT1A1\*6 տարբերակը, որը նույնպես ասոցացվում է իրինոտեկանի տոքսիկության զարգացման հետ: Այն անհատները, որոնք հետերոզիգոտ կամ հոմոզիգոտ են \*6 ալելի համար, կարող են ունենալ նեյտրոպենիայի և փորլուծության ավելի մեծ վտանգ, քան UGT1A1\*1/\*1 գենոտիպով (նորմալ մետաբոլիզմ) անհատները [29]:

### Դեղերի դեղաչափերը որոշելու և գենոտոքսիկության կանխարգելման մեջ ներգրավված գեներ

DPYD գենը կոդավորում է DPD (Dihydropyrimidine dehydrogenase) ֆերմենտը, որը պատասխանատու է ֆտորոպիրիմիդինների՝ 5-ֆտորուրացիլի (5-FU), կապեցիտաբինի (Capecitabine), տեգաֆուրի (Tegafur) նյութափոխանակության համար: Այս խմբի դեղերը սովորաբար կիրառվում են տարբեր քաղցկեղները, այդ թվում հաստ աղիքի և կրծքագեղձի քաղցկեղը բուժելու նպատակով [11]:

Այնուամենայնիվ, ֆտորոպիրիմիդինների կիրառումը բուժառուների մոտավորապես 30%-ի դեպքում կարող է առաջացնել գենոտոքսիկություն, մասնավորապես լորձաթաղանթի բորբոքում, միելոսուպրեսիա և անհանգիստ ոտքերի համախտանիշ: Չազվադեպ՝ բուժառուների մինչև 1%-ի դեպքում դրանք կարող են հանգեցնել բուժմամբ պայմանավորված մահվան ելքի [2-6]: Կլինիկա-

կան տեսանկյունից նշանակություն ունեն DPYD\*2A (rs3918290, c.1905+1G>A, IVS14 +1G>A), c.2846A>T (rs67376798, D949V), DPYD\*13 (rs55886062, c.1679T >G, I560S) և c.1236G>A (rs56038477, E412E, հապլոտիպում B3) պոլիմորֆիզմները: DPYD\*2A և \*13 տեսակներն առաջացնում են ծանր նեյտրոպենիա 5-ֆտորուրացիլ (5-FU) ընդունող բուժառուների 55%-ի դեպքում: DPD-ի ամբողջական անբավարարությունն ավելի քիչ է տարածված՝ անձանց 0,1%-ի դեպքում [29, 30]:

Չյուսիսային Ամերիկայի և Եվրոպայի ազգաբնակչության մոտավորապես 3-5%-ի մոտ հայտնաբերվում է DPD-ի մասնակի անբավարարություն, որը նորմալ նյութափոխանակությամբ անձանց համեմատ բնութագրվում է DPD ֆերմենտային ակտիվության մոտ 50%-ով նվազմամբ: DPD ակտիվություն ընդհանրապես չունեցող անձանց դեպքում կապեցիտաբինը և 5-ֆտորուրացիլը (5-FU) հակացուցված են:

Վերջին ժամանակներում DPYD-ի ուղեցույցներում «նորմալ», «միջանկյալ» և «վատ» նյութափոխանակիչների փոխարեն գործածվում են ակտիվության միավորները (AS), որոնցում DPYD\*2A և \*13 ալելներն ունեն 0 միավոր, իսկ c.2846G>A և c.1236G>A ալելները՝ 0,5: Եթե երկու ալելների համակցված ակտիվության միավորը 1,0–1,5 է, ապա CPIC-ի ուղեցույցներում (2018թ. թարմացումներում) առաջարկվում է 25-50%-ով դեղաչափը նվազեցնել՝ տոքսիկ դրսևորումներից խուսափելու համար [20]:

TPMT (Thiopurine methyl transferase) գենի պոլիմորֆիզմը (TPMT\*8 թույլ ֆունկցիոնալությամբ ալել) կարող է թիոպուրինային շարքի դեղերի (Azathioprine, 6-mercaptopurine, 6-thioguanine) գենոտոքսիկության պատճառ դառնալ, որի արդյունքում անհրաժեշտ է լինում փոխել դեղի դեղաչափը կամ այլընտրանքային բուժում նշանակել [25,29]:

### Գեներ, որոնք պատասխանատու են դեղերի նկատմամբ գերզգայունության ռեակցիայի առաջացման համար

HLA (Human Leucocyte Antigen) գեները մարդու լեյկոցիտների հակաձևային սպիտակուցներն են, որոնք օգնում են օրգանիզմին ճանաչելու սեփական և օտար սպիտակուցները և պայմանավորված են որոշ դեղերից առաջացած գերզգայունության ռեակցիաներով: HLA-ները կոդավորվում են HLA գեներով, որոնք ամենապոլիմորֆ գեներն են մարդու օրգանիզմում: Չետազոտվածներից ամենից կարևոր կլինիկական նշանակություն ունեն HLA-B\*5701, HLAB\*15:02 և

HLA-A\*31:01 տեսակները, որոնցով պայմանավորված են որոշ դեղերի գերզգայունության ռեակցիաների զարգացումը:

HLA-B\*5701 տարբերակը պայմանավորված է աբակավիր (Abakavir) հակառետրովիրուսային (ARV) դեղի նկատմամբ գերզգայունությամբ: HLA-B\*5701-ի մուտացիայի դրական արդյունքի դեպքում անհատը պետք է շրջանցի աբակավիր կամ այն պարունակող որևէ այլ դեղի կիրառումը: Խորհուրդ է տրվում մինչև բուժումը սկսելը իրականացնել գենետիկական սթրինինգ՝ գերզգայունությունը որոշելու համար [6]:

HLA-B\*15:02 և HLA-A\*31:01 տարբերակները պայմանավորված են կարբամազեպինի (Carbamazepine) և օքսիկարբամազեպինի (Oxcarbamazepine) գերզգայունության ռեակցիաներով: Կարբամազեպին ընդունող բուժառուների դեպքում HLA-A\*31:01 տարբերակի առկայությունը պայմանավորում է այս դեղերից ծանր ռեակցիաների առաջացումը, որոնք կարող են վտանգել կյանքը, օր.՝ Սթիվենս-Ջոնսոնի համախտանիշը, տոքսիկ էպիդերմալ նեկրոլիզը և դեղորայքային ցանր՝ եոզինոֆիլիայով և համակարգային ախտանիշներով [24]: Կարբամազեպինը ընդգրկված է FDA-ի զգուշացումների “warming box”-ում, որով նախազգուշացվում է HLA-B\*15:02 դրական բուժառուներին չկիրառել նշված դեղը, քանի դեռ արդյունավետությունը ակնհայտորեն չի գերազանցում վտանգը: Խորհուրդ է տրվում զգուշություն ցուցաբերել նաև HLA-A\*31:0-ով դրական բուժառուների դեպքում: HLA-B\*15:02/HLA-A\*31:01 դեղ-գեն զույգերն ունեն CPIC-ի (A) և PharmGKB-ի (1A) կողմից ապացուցողականության ամենաբարձր մակարդակը: CPIC-ի ուղեցույցները խորհուրդ են տալիս խուսափել կարբամազեպին կիրառելուց, եթե դրական են եկել նշված երկու տարբերակները, և խուսափել օքսկարբամազեպին կիրառելուց, եթե դրական է միայն HLA-B\*15:02-ի տարբերակը [14]:

### Դեղերը փոխադրող գեներ (SLCO1B1, ABCB1, ABCG2)

SLCO1B1 (Solute carrier organic anion transporter family member 1B1) գենը տարբեր կյուբերի փոխադրումն ապահովող ֆերմենտների սինթեզի պատասխանատուն է, որոնց անբավարարությունը հանգեցնում է արյան մեջ որոշ դեղերի, օրինակ՝ ստատինների մեծ քանակությամբ կուտակմանը և նրանցով պայմանավորված անբարենպաստ ազդեցության զարգացմանը (մկանախտ, ռամբոլոմիոլիզ և այլն) [7]:

ABCB1 (ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1) գենը կոդավորում է հիմնականում տրանսմեմբրա-

նային P-գլիկոպրոտեինի՝ կրծքագեղձի քաղցկեղի ռեզիստենտականության սպիտակուցը (BCRP): P-գլիկոպրոտեինը պատասխանատու է կրծքագեղձի քաղցկեղի քիմիաթերապիայի ընթացքում բազմադեղորայքային ռեզիստենտականության համար: ABCB1-ը՝ որպես ABC-տեղափոխող սպիտակուցների ընտանիքի անդամ, մասնակցում է նաև օրգանիզմում այլ կյուբերի (լիպիդներ, ստերոիդներ, բիոլոգիկներ և այլն) և դեղերի (Clopidogrel, Dabigatran, Rivaroxaban և այլն) փոխադրմանը և օրգանիզմից դուրսբերման գործընթացին:

ABCG2 (ATP binding cassette subfamily G member 2) գենը ABC ընտանիքի փոխադրող գեների մեկ այլ սպիտակուցների սինթեզի պատասխանատուն է, որոնք մոլեկուլները տեղափոխում են բջջաթաղանթներով: ABCG2 սպիտակուցը նույնպես մասնակցում է որոշ դեղերի (օր.՝ ռոզուվաստատին) բջիջներից տեղափոխման գործընթացին: Այն նաև որոշ քիմիաթերապիայի դեղեր հեռացնում է օրգաններից և հյուսվածքներից, որը հնարավորություն է տալիս, որ այս դեղերն ունենան իրենց նախատեսված ազդեցությունը և ժամանակին դուրս մղվեն օրգանիզմից [7, 16]:

Հիմնվելով նշված գեների կլինիկական մեծ նշանակության վրա՝ CPIC-ը 80-ից ավելի դեղերի համար մշակել են մոտ 28 ուղեցույցներ՝ ֆարմակոգենետիկական հետազոտությունները կլինիկայում ներդնելու համար [25] (աղ. 2):

Այս հիմնական գեների և ֆերմենտների ըմբռնումը չափազանց կարևոր է իմանալու համար, թե ինչպես են գենետիկական պոլիմորֆիզմներն ազդում դեղերի ներծծման, տարաբաշխման, կյուբափոխանակության և դուրսբերման վրա: Գենետիկական թեստավորումն առանցքային նշանակություն ունի այս պոլիմորֆիզմները հայտնաբերելու, դեղաբուժումը օպտիմալացնելու և անհատականացված բուժման մոտեցումներ մշակելու համար: Դեղամիջոցների անհատական ազդեցությունը պայմանավորված է ոչ միայն գենետիկական գործոններով, այլև տարիքով, սեռով, ազգային պատկանելիությամբ, ռասայով, առողջական վիճակով, ուղեկցող հիվանդությունների առկայությամբ, սննդակարգով, այլ դեղերով միաժամանակյա բուժմամբ և այլն [35]:

Ֆարմակոգենետիկայի տվյալների կիրառումը կլինիկական պրակտիկայում վերջին երկու տասնամյակների ընթացքում հիմնված է գենետիկական տարբերակները գնահատելու համար մշակված նոր տեխնոլոգիաների վրա: Տարիների ընթացքում առաջադեմ և բարդ տեխնոլոգիաները հնարավորություն ընձեռեցին նույնականացնելու գենոմային

**Աղյուսակ 2**

Կլինիկական ամենամեծ կարևորություն ունեցող գեն-դեղ կույզերի օրինակներ (ըստ CPIC-ի հանրությանը հասանելի տվյալների)

Գեների դասակարգումը	Ֆարմակոգենները	Դեղերը	Ազդեցությունը
<p>1. Դեղերի նյութափոխանակության առաջին փուլում ներգրավված գեներ՝ ցիտոքրոմ P450 ֆերմենտները</p> <p>Գենային տարբերակներ, որոնք փոփոխում են դեղերի արդյունավետությունը և անվտանգությունը</p>	<b>CYP2C9</b>	Phenytoin Warfarin Celecoxib Flurbiprofen Ibuprofen Lornoxicam	Գենոտիպը կարող է ազդել դեղերի սուբստրատի նյութափոխանակության վրա:
	<b>CYP2C19</b>	Clopidogrel Omeprazole Esomeprazole Lansoprazole Pantoprazole Fluoxetine, Citalopram Escitalopram Paroxetine Sertraline Amitriptyline Desipramine Diazepam Clobazam Voriconazole	
	<b>CYP2D6</b>	Metoprolol Carvedilol Doxepin Atomoxetine Codeine, tramadol Fluvoxamine, Paroxetine Ondansetron, Tropisetron Tamoxifen	
	<b>CYP3A4</b> <b>CYP3A5</b>	Atorvastatin Sildenafil Tacrolimus	
	<b>CYP4F2</b>	Warfarin	
2. Դեղերի նյութափոխանակության երկրորդ փուլում ներգրավված գենները	<b>UGT1A1</b>	Atazanavir Irinotecan	հիպերբիլիռուբինեմիայի առաջացման վտանգ
3. Դեղերի դեղաչափերը որոշելու և գենոտոքսիկոզային կանխարգելման մեջ ներգրավված գեներ	<b>TPMT/</b> <b>NUDT15</b>	Azathioprine Mercaptopurine Thioguanine	արդյունավետություն և անվտանգություն
	<b>DPYD</b>	Capecitabine Tegafur Fluorouracil	դեղի տոքսիկոզային մեծ վտանգ
4. Դեղերը փոխադրող գեներ: Դեղերի անցանկալի ռեակցիայի կանխարգելում:	<b>SLCO1B1</b>	Simvastatin Atorvastatin Rosuvastatin Fluvastatin Pravastatin	ստատին-կախյալ մկանախտի զարգացման վտանգ, ռամբոլմիոլիզ
5. Դեղ-թիրախ փոխազդեցության մեջ ներգրավված գեներ	<b>VKORC1</b>	Warfarin	Վարֆարինի սկզբնական դեղաչափի կարգավորում: Թրոմբոզների, արյունահոսությունների մեծ վտանգ:
	<b>CFTR</b>	Ivacaftor	ցիստիկ ֆիբրոզի բուժման արդյունավետություն
	<b>PCSK9</b>	Alirocumab (Praluent) Evolocumab (Repatha)	ընտանեկան հիպերխոլեստերինեմիայի թիրախային բուժում

Գեների դասակարգումը	Ֆարմակոգեները	Դեղերը	Ազդեցությունը
6. Գեներ, որոնք պատասխանատու են դեղերի նկատմամբ գերզգայունության ռեակցիայի առաջացման համար	HLA-A	(Ox)carbamazepine	անցանկալի վտանգավոր ռեակցիայի առաջացում, ինչպիսիք են Սթիվեն-Ջոնսոնի համախտանիշը և տոքսիկ էպիդերմալ նեկրոլիզը (SJS/TEN)
	HLA-B	(Ox)carbamazepine Abacavir* Phenytoin Allopurinol	Սթիվեն-Ջոնսոնի համախտանիշի և տոքսիկ էպիդերմալ նեկրոլիզի (SJS/TEN) զարգացման վտանգ
	IFNL3	Peginterferon-alfa2A, 2B Ribavirin	արդյունավետություն
	G6PD	Rasburicase	տոքսիկության վտանգ, հեմոլիզի առաջացում
	mtRNR1	Ամինոգլիկոզիդներ	տոքսիկություն՝ լսողության կորուստ

հատվածները, որոնք պայմանավորված են տարբեր անձանց դեպքում դեղերի արձագանքման փոփոխականությամբ: Մեկ նուկլեոտիդային պոլիմորֆիզմի (SNPs) կամ մեկ նուկլեոտիդային տարբերակների (SNV) պանելային թեստը մնում է ամենամատչելի և ամենահաճախ կիրառվող տեխնոլոգիաներից մեկը: Այնուամենայնիվ, նրանով չեն հայտնաբերվում հազվադեպ և կառուցվածքային տարբերակները: SNV պանելային հետազոտություններում ներկայումս կիրառվում են ավելի կատարելագործված միկրոմատրիցային մեթոդները, որոնք ավելի մեծ հնարավորություն ունեն գենոմային փոփոխականություններն ուսումնասիրելու համար: Ի հավելումս զանգվածային սպեկտրոմետրիայի՝ սովորաբար հաջորդականությունը որոշելու համար կիրառվում են պոլիմերազային շղթայական ռեակցիան (PCR) և նանոսֆերաների հետ համակցված ֆլուորեսցենցիային կամ քեմիլումինեսցենցիային մեթոդները: Ամբողջ գենոմի սեկվինավորման (WGS) կամ ամբողջ էկզոմի սեկվինավորման (WES) տեխնոլոգիայով կարելի է ստանալ առեղծվածի գենետիկական տեղեկատվություն և հայտնաբերել այնպիսի գենային փոփոխություններ, որոնք այլ մեթոդներով հնարավոր չէ հայտնաբերել [33]:

Ներկայումս հասանելի են մի շարք պատրաստի կիրառման թիրախային գենային պանելներ, որոնք ունեն նախապես ընտրված գենետիկական տարբերակներ՝ հիմնված դեղերի համապատասխանությունն ապացուցված լինելու վրա [13]:

Ֆարմակոգենետիկական թեստն իրականացվում է տարբեր մեթոդների կիրառմամբ: Հետազոտելու համար տարբեր կենսամուշններից (երակային արյուն, թուք և բերանի խոռոչի էպիթել) կատարվում է ԴՆԹ-ի անջատում, և համապատասխան մեթոդի ընտրությամբ իրականացվում է լաբորատոր թեստավորումը [25]:

Որոշ ֆարմակոգենետիկական թեստերի դեպքում ներկայումս շատ կիրառելի և մատչելի են նաև տնային պայմաններում իրականացվող թեստային փաթեթները: Համապատասխան լաբորատորիայից բուժառույթի տուն են ուղարկվում թեստերը, իսկ հավաքված նմուշն այնուհետև իրենց աշխատողի միջոցով ուղարկվում է լաբորատորիա հետազոտելու համար [31,33]:

Չնայած վերոնշյալ առավելություններին՝ կան նաև տարբեր խնդիրներ, որոնք սահմանափակում են ֆարմակոգենետիկական թեստերի կիրառումը: Անհրաժեշտ են ստանդարտավորված համաձայնության ընթացակարգեր և կանոնադրություններ՝ անսպասելի կամ անհայտ արդյունքները (տվյալները) ճիշտ մեկնաբանելու համար: Այս խնդիրների լուծումը չափազանց կարևոր է, որ ֆարմակոգենետիկական դառնա առողջապահության առօրյա մաս:

**Եզրակացություն**

Այսպիսով, ֆարմակոգենետիկական թեստավորումն առանցքային դեր ունի անհատականացված բժշկության մեջ: Այն ուսումնասիրում է, թե ինչպես են ֆարմակոգենետիկական ազդում տվյալ օրգանիզմում դեղերի արձագանքի վրա, այսինքն՝ ֆարմակոկինետիկայի և ֆարմակոդինամիկայի վրա: Գենոտիպավորումը բացահայտում է կոնկրետ գենետիկական փոփոխություններ՝ մեկ նուկլեոտիդի պոլիմորֆիզմներ, որոնք փոխում են դեղերի նյութափոխանակության ուղին: Սակայն ոչ բոլոր փոփոխություններն ունեն ֆարմակոգենետիկական ազդեցություն, այսինքն՝ ոչ բոլոր տարբերակներն են փոփոխում դեղի նյութափոխանակությունը: Գենետիկական փոփոխություններով պայմանավորվում է ֆենոտիպավորումը, որով ստուգվում է, թե որքան լավ են տվյալ անհատի դեպքում ֆերմենտները մետաբոլիզմի ենթարկում

դեղերը: Այսինքն՝ այն ցույց է տալիս, թե որքան լավ է մարդը կարողանում յուրացնել որոշակի դեղեր: Մարդու գենոտիպը և նրանով պայմանավորված ֆենոտիպավորումն օգնում են բժիշկներին ավելի արդյունավետ բուժման ընտրություն կատարելու և բարելավելու բուժառույի ինսամբը բուժման ընթացքում:

Գենոմիկայի տվյալների հասանելիությունն այսօր մեծ ազդեցություն է թողնում դեղերի հայտնաբերման և մշակման գործընթացի վրա: Գենոմիկայի տվյալներն օգնում են որոշելու դեղերի մշակման վաղ փուլերում անվտանգության աստիճանը՝ բացահայտելով վտանգները, որոնք հնարավոր չէ հայտնաբերել նախակլինիկական թունաբանական ուսումնասիրությունների միջոցով: Ֆարմակոգենոմիկան անհատականացված կամ ճշգրիտ բժշկության միայն մեկ բաղադրիչն է: Անհրաժեշտ են մոլեկուլարաբիոլոգիայի ալգորիթմեր, որոնք ներառում են և՛ կլինիկական (օրինակ՝ տարիքը, սեռը և մարմնի քաշը), և՛ գենետիկական գործոնները, ինչպես նաև այլ օմիկ կենսամարկերներ: Նման մոլեկուլարաբիոլոգիայի ալգորիթմերի զարգացումը, անկասկած, կիսբանվիթվային գործիքների կիրառմամբ, որոնք մշակվել են բուժման ոլորտում զարգացող թվային արդյունաբերությամբ:

Ֆարմակոգենոմիկայի կլինիկական ներդրումը պետք է ապահովել բոլոր առողջապահական հաստատություններում, և պետք է կենտրոնանալ այն դեղերի վրա, որոնք ունեն գործող տեղեկատվություն: Որպես մոդել կարելի է սկսել փոքր թվով դեղ-գեն գույգերով և աստիճանաբար հասցնել համապարփակ

ծառայության:

Սակայն վերջին ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ ֆարմակոգենետիկական թեստավորման իրականացումը սահմանափակ է շատ երկրներում (դեղ-գեն գույգերի հետազոտման միայն փոքր քանակն է ներդրված): Սա պայմանավորված է կլինիկական պրակտիկայում նրա ոչ լիարժեք ընդգրկմամբ և բուժաշխատողների տեղեկատվության պակասով: Ֆարմակոգենետիկական տվյալների ինտեգրումը կլինիկայում այսօր շատ անհրաժեշտ է, քանի որ սա ի վերջո բարելավում է բուժառույի բուժման արդյունքները՝ առանց վնասելու նրան: Ֆարմակոգենետիկական թեստերը մինչև 30% կարող են նվազեցնել բուժառույների հոսպիտալացումը, քանի որ ֆարմակոգենոմիկան օգնում է կանխատեսելու և կանխելու դեղի անբարենպաստ ազդեցությունները՝ բուժումը դարձնելով ավելի անվտանգ:

Ֆարմակոգենոմիկան այժմ կիրառվում է բժշկության համարյա բոլոր ոլորտներում, սակայն մարդու կյանքի համար ամենանախաժեշտ հիմնական կիրառումը ներառում է հետևյալ ոլորտները՝ ուռուցքաբանություն, սրտաբանություն, հոգեբուժություն:

Ֆարմակոգենոմիկայի բնագավառի առաջիկա ուղղումը բախվում է բազմաթիվ մարտահրավերների, սակայն այդ մարտահրավերներն անհաղթահարելի չեն, և դրանց հաղթահարումը համաձայնեցված հետազոտական ջանքերի միջոցով կհանգեցնի մարդու առողջությունը բարելավելու բազմաթիվ հնարավորությունների:

## ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Abubakar A, Bentley O. Precision medicine and pharmacogenomics in community and primary care settings. *Pharm Today*. 2018;24(2):55-68.
2. Aithal G. P., Day C.P., Kesteven P.J., Daly A. K. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *The Lancet*, 1999;353(9154):717-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)04474-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04474-2).
3. Birdwell K.A, Decker B, Barbarino J.M, Peterson J.F. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP3A5 Genotype and Tacrolimus Dosing, *Clinical pharmacology and Therapeutics*, 2015;98, 19-24.
4. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®) <https://cpic-gx.org/guidelines>.
5. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(3):317-23. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.105>.
6. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(2):302-309. <https://doi.org/10.1002/cpt.2008>.
7. Cooper-DeHoff R.M, Niemi M, Ramsey L.B, Luzum J.A, Tarkiainen E.K, Straka R.J, et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and statin-associated musculoskeletal symptoms. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(5):1007-21. <https://doi.org/10.1002/cpt.2557>.
8. Dean L. Warfarin therapy and the genotypes CYP2C9 and VKORC. *Medical Genetics Summaries*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84174/>.
9. Elizabeth A. S, Tayyaba I. K, Wynne H.A., Avery P, Monkhouse L., et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*. 2005;106(7), 2329-33. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1108>.
10. FDA Table of Pharmacogenomics Biomarkers in Drug Labeling <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>.
11. Froehlich TK, et al. Clinical importance of risk variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene for the prediction of early-onset fluoropyrimidine toxicity. *Int J Cancer*. 2015;136(3):730-9.
12. Finkelman BS, Gage BF, Johnson JA, Brensinger CM, Kimmel SE. Genetic warfarin dosing: tables versus algorithms. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5):612-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.08.643>.
13. Gershon E. S., Alliey-Rodriguez N., Grennan K. Ethical and public policy challenges for pharmacogenomics. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014;16(4), 567-574. doi: 10.31887/DCNS.2014.16.4/egershon.
14. Genin E, Chen DP, Hung SI, Sekula P, Schumacher M, Chang PY, et al. HLA-A\*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous

- ous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2014;14(3):281-8. <https://doi.org/10.1038/tpj.2013.40>.
15. Klomp SD, Manson ML, Guchelaar HJ, Swen JJ. Phenoconversion of cytochrome P450 metabolism: a systematic review. *J Clin Med.* 2020;9(9):2890. <https://doi.org/10.3390/jcm9092890>.
  16. Lynch T, Price A. The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects. *Am Fam Physician.* 2007;76(3):391-396. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2007/0801/p391.html>
  17. Miteva-Marcheva N. N. Ivanov H. Y. , Dimitrov D. K. , Stoyanova V. K. Application of pharmacogenetics in oncology. *Biomarker Research.* 2020;8: 32. <https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-020-00213>
  18. Miners J.O., Birkett D. J. An enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45: 525-38. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1998.00721.x>
  19. Mingzhe Zhao , Jingsong Ma , Mo Li , Yingtian Zhang , Bixuan Jiang. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int J Mol Sci.* 2021 26;22(23):12808. doi: 10.3390/ijms222312808. <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/23/12808>
  20. Malki MA, Pearson ER. Drug-drug-gene interactions and adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J.* 2020;20(3):355-66. <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0122-0>.
  21. Noushin S. K., Hudson G., Mills G., Ramesh S., Varney L., Cotic M. A systematic review of pharmacogenetic testing to guide antipsychotic treatment. *Nature Mental Health.* 2024;2, 616-626 <https://www.nature.com/articles/s44220-024-00240-2>
  22. Primorac D., Höppner W., *Pharmacogenomics in Clinical Practice*, Hamburg, (eBook), Springer, 2024. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-45903-0>.
  23. Pirmohamed M. Pharmacogenomics: current status and future perspectives, *Nature reviews genetics.* 2023;7, 350-362.
  24. Phillips EJ, Sukasem C, Whirl-Carrillo M, Müller DJ, Dunnenberger HM, Chantaratita W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for HLA genotype and use of carbamazepine and oxcarbazepine: 2017 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(4):574-81. <https://doi.org/10.1002/cpt.1004>.
  25. Ross S., Anand Sonia S., Joseph Ph., Paré G. Promises and challenges of pharmacogenetics: an overview of study design, methodological and statistical issues. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2012, 51(1). doi: 10.1258/cvd.2012.012001.
  26. Sim S. C., Risinger C., Dahl M. , Akillu E., Christensen M., Bertilsson L., Ingelman-Sundberg M. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79(1):103-13. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.10.002>
  27. Spear B. B., Heath-Chiozzi M., Huf J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol. Med.* 2001;7, 201-204 .
  28. Schork N. J. Personalized medicine: time for one-person trials. *Nature* 520, 2015, 609-611
  29. Thorn CF, Klein TE, Altman RB. PharmGKB: the pharmacogenomics knowledge base. *Methods Mol Biol.* 2013;1015, 311-320. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-435-7\\_20](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-435-7_20).
  30. Ventola C.L., Role of Pharmacogenomic Biomarkers in Predicting and Improving Drug Response: Part 1: The Clinical Significance of Pharmacogenetic Variants. 2013;38(9), 545-551, 558-560.
  31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3828931/>
  32. Ventola C.L. Pharmacogenomics in Clinical Practice: Reality and Expectations. 2011Jul;36(7):412-416,419-422, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3171815/>.
  33. van Schaik RH. CYP450 pharmacogenetics for personalizing cancer therapy. *Drug Resist Updat.* 2008;11(3):77-98.
  34. Volker M. Lauschke, Lili Milani, Magnus Ingelman-Sundberg. Pharmacogenomic Biomarkers for Improved Drug Therapy—Recent Progress and Future Developments. *The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal.* 2028;20(4) <https://link.springer.com/article/10.1208/s12248-017-0161-x>.
  35. Westervelt P, Cho K, Bright DR, Kisor DF. Drug-gene interactions: inherent variability in drug maintenance dose requirements. *P T.* 2014;39(9):630-7.
  36. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(4), 414-417. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.96>.

## РЕЗЮМЕ

## ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОГЕНОМИЧЕСКИХ АНАЛИЗОВ В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Пашаян М.М.<sup>1,3\*</sup>, Саркисян Т.Ф.<sup>2,3</sup>, Мирзоян Н.Р.<sup>1</sup>, Багдасарян М.Г.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>ЕГМУ, Кафедра клинической фармакологии

<sup>2</sup>ЕГМУ, Кафедра медицинской генетики и молекулярной диагностики

<sup>3</sup>Центр медицинской генетики и первичной охраны здоровья

**Ключевые слова:** фармакогенетика, полиморфизм, фармакоген, цитохром P450 фермент, фенотип.

Персонализированная медицина, также известная как прецизионная медицина, — это подход к медицине и здравоохранению, который учитывает индивидуальные особенности генов, окружающей среды и образа жизни пациентов. Персонализированная медицина играет важную роль в рациональном выборе лекарств, позволяя врачам выбирать наиболее эффективные препараты для пациента, минимизировать побочные эффекты и улучшать общие результаты лечения.

Фармакогеномика — основа персонализированной медицины, которая объединяет генетику и фармакологию для предоставления персонализированной лекарственной терапии. Она изучает, как множественные варианты генома влияют на реакцию на лекарства или отражают комбинацию генетических вариантов и профилей экспрессии генов. Не-

смотря на ряд эффективных лекарств, которые улучшили результаты лечения некоторых серьезных заболеваний, современная медицина сталкивается со значительными проблемами. Удивительно, что побочные реакции на лекарства являются четвертой по значимости причиной смерти во всем мире. Фармакогеномика — важная часть персонализированной медицины, поскольку она трансформирует медицину, позволяя нам адаптировать лечение к индивидуальному генетическому составу каждого пациента.

Клиническое внедрение фармакогеномики должно быть обеспечено во всех медицинских учреждениях и должно быть сосредоточено на препаратах, для которых доступна практическая информация. В качестве модели можно начать с небольшого количества пар «препарат-ген» и постепенно масштабировать до комплексной услуги.

## SUMMARY

## THE IMPORTANCE OF PHARMACOGENOMIC ANALYSES IN PERSONALISED USE OF MEDICINES

Pashayan M.M.<sup>1,3</sup>, Sarkisian T.F.<sup>2,3</sup>, Mirzoyan N.R.<sup>1</sup>, Baghdasaryan M.G.

<sup>1</sup>YSMU, Department of Clinical Pharmacology

<sup>2</sup>YSMU, Department of Medical Genetics and Molecular Diagnostics

<sup>3</sup>Center for Medical Genetics and Primary Health Care

**Keywords:** *pharmacogenetics, personalized medicine, polymorphism, pharmacogenes, cytochrome P450 enzymes, phenotype.*

Personalized medicine, also known as precision medicine, is a modern approach to healthcare that considers individual variations in genes, environment, and lifestyle. By tailoring medical treatment to the unique characteristics of each patient, personalized medicine enhances the ability of healthcare providers to select the most effective therapies, reduce adverse drug reactions, and improve overall treatment outcomes.

At the heart of personalized medicine lies pharmacogenomics, a field that merges pharmacology and genomics to understand how genetic variations affect an individual's response to drugs. By analyzing multiple gene variants and expression profiles, pharmacogenomics enables the customization of drug therapy to optimize efficacy and safety.

Despite the availability of numerous effective drugs for treating complex diseases, modern medicine still faces major chal-

lenges—one of the most alarming being the high incidence of adverse drug reactions, which are the fourth leading cause of death globally. This underscores the urgent need for more precise and individualized treatment approaches.

Pharmacogenomics, a core component of precision medicine, plays a crucial role in this transformation by allowing clinicians to tailor drug therapy based on a patient's genetic profile. This not only minimizes harmful side effects but also increases the likelihood of successful treatment.

To effectively implement pharmacogenomics in clinical practice, healthcare systems should begin with a focused approach—targeting drugs with well-established, actionable gene-drug interactions. Starting with a limited number of high-impact drug-gene pairs and gradually expanding to a more comprehensive service is a practical and scalable strategy for integrating personalized medicine into routine care.

## β-КАРИОФИЛЛЕН – РЕГУЛЯТОР ПРОЦЕССОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ТКАНЯХ

Арутюнян К.Р., Абрамян Э.Т., Худавердян Д.Н., Тер-Маркосян А.С.  
ЕГМУ, кафедра физиологии

Получена: 06.10.2025, рецензирована: 24.10.2025, принята: 30.10.2025

**Ключевые слова:** алармины иммунитета, β-кариофиллен, миокард, нервная ткань, ионные каналы.

Многие патологии различных органов и тканей сопровождаются развитием воспалительного процесса. Сердечно-сосудистые патологии являются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, серьезно влияют на качество жизни пациентов и несут огромное экономическое и социальное бремя [40]. На протяжении многих десятилетий проблема развития сердечных патологий, несмотря на оптимальную стратегию лечения, остается лидирующей. Проблема усугубляется еще и тем, что патология развивается как самостоятельно, так и может быть сопутствующим фактором многих заболеваний (почечная и легочная недостаточность, сахарный диабет, бактериальные и вирусные заболевания и пр.). Провоспалительные факторы являются аларминами иммунитета и запускают каскад защитных реакций врожденного и адаптивного иммунитета, но их неконтролируемый выброс вызывает «цитокиновый шторм» и приводит к гибели клеток [1, 2, 22, 23]. Под действием провоспалительных факторов - HMGB1, S100/A8-A9, HSP60, TNF, IL и пр., относящихся к группе DAMPs (damage-associated molecular patterns) и липополисахаридов бактериального происхождения (LPS), относящихся к группе PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), в клетках миокарда происходят различные морфогистологические изменения, вызывающие некроз, пироптоз, апоптоз, митохондриальный стресс и т.д. [17, 35, 37, 47].

Одним из аларминов иммунитета является HMGB1, влияние которого на разные клетки (альвеолоциты, кардиомиоциты, гепатоциты, макрофаги, микрофаги) зависит от его концентрации и локализации

(внутриклеточное, внеклеточное) [12]. HMGB1 обладает мультифункциональным действием на сердечную мышцу: с одной стороны, алармин вовлекается в процессы модуляции воспалительного процесса в миокарде, а с другой - является мощным провоспалительным цитокином, ускоряющим ишемическое повреждение ткани (Janus face) [32]. Связываясь с рецептором конечных продуктов гликирования (RAGE), алармин провоцирует воспалительную реакцию в сердечной ткани, фиброз и гибель клеток миокарда, а длительная активация HMGB1-RAGE оси при миокардитах и кардиомиопатиях приводит к развитию хронической сердечной недостаточности [5]. Подавление секреции HMGB1 имеет важное значение для предотвращения развития воспалительных реакций в сердечной мышце и уменьшения ареала инфарктной зоны [6].

В настоящее время известно множество агентов (лекарственные препараты, гормоны, биологически активные вещества, витамины), влияющих на синтез и секрецию аларминов, на их связывание с рецепторами, а также на модуляцию воспалительного процесса и т.д. [3, 5, 37]. Одним из таких веществ является β-кариофиллен (β-Caryophyllene), входящий в группу фитоканнабиоидов [8, 22].

Целью настоящей работы является анализ источников мировой литературы, проливающих свет на механизмы действия β-кариофиллена в различных органах и тканях, с особым акцентом на его действие на сердечную мышцу, учитывая вышеотмеченную серьезность проблемы сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире.

**Роль β-кариофиллена в активации иммунной защиты в тканях.** β-кариофиллен экстрагируется из душицы обыкновенной (*Origanum Vulgare* L.) флоры Армении [22]. Его действие на клетки-мишени опосредуется посредством селективного связывания с CB<sub>1</sub> и CB<sub>2</sub> рецепторами [14]. Активация CB<sub>2</sub> рецепторов β-кариофилленом имеет важное значение в подавлении развития воспалительных процессов в нервной ткани, в предотвращении остеопороза, атеросклероза и т.д. [8, 14, 22, 42]. Экспериментально выявлен эффект

### \* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

К.Р. Арутюнян

ЕГМУ, кафедра физиологии

Адрес: РА, Ереван, 0025, ул. Корюна, 2

Эл. почта: knarikharutunyan@yahoo.com

Тел.: (+374) 93 79 02 82

подавления активности остеокластов и стимуляция формирования костного матрикса  $\beta$ -кариофилленом при остеопорозе [41].  $\beta$ -кариофиллен обладает противоопухолевым действием, которое связано с блокированием ангиогенеза в ареале раковых клеток [7], улучшает фенотип модельных животных (с болезнями Альцгеймера, Паркинсона, атеросклерозом и пр.) [13, 33, 42].

$\beta$ -кариофиллен обладает широким спектром действия на сердечную ткань [25, 26, 28, 30, 34, 45]. Препарат предотвращает повреждение митохондрий и гипертрофию миокарда при изопротеренол-индуцированном инфаркте [38, 45], лимитирует размеры инфарктной зоны путем подавления активности TLR-4 рецепторов [28, 44], обладает противовоспалительным действием в условиях LPS-индуцированного сепсиса [10, 11]. Пероральное введение  $\beta$ -кариофиллена снижает индекс атерогенности и коронарного риска у крыс с гиперхолестеринемией [4], уменьшает синтез липопероксидов при окклюзии каротидной артерии [30].  $\beta$ -кариофиллен обладает отрицательным инотропным и вазодилататорным эффектом [34], улучшает параметры ЭКГ после развития инфаркта миокарда [44], восстанавливает структуру перикарда при острых перикардитах [25], а также увеличивает экспрессию CB<sub>2</sub> рецепторов в инфарктной зоне и подавляет кардиотоксичность доксорубина [21].

Показано участие  $\beta$ -кариофиллена в модуляции воспалительной реакции и иммунного ответа при COVID-19 инфекции [16]. Активация CB<sub>2</sub> рецепторов  $\beta$ -кариофилленом при COVID-19 инфекции оказывает многополярное действие на развитие воспалительного процесса: лимитация продукции и активации цитокинов, хемокинов, адгезирующих молекул, подавление инфильтрации макрофагов, взаимодействие нейтрофилов и аттрактантов и т.д. [24]. Исходя из этого, препарат был рекомендован в стратегии лечения инфекции COVID-19 [15, 24].

В основе противовоспалительного эффекта  $\beta$ -кариофиллена на нервную ткань лежит его способность снижать экспрессию IL-1 $\beta$ /IL-6/TNF- $\alpha$  путем подавления HMGB1/TLR-4/RAGE-оси [43] и предотвращать острое повреждение миокарда за счет ингибирования сигнальных путей HSP-60/TLR/MyD88/NF $\kappa$ B [44, 46, 47].

Антиоксидантное и антигипертрофическое действие  $\beta$ -кариофиллена на сердечную ткань связано с активацией CB<sub>2</sub> рецепторов и модуляцией TLR-4 рецепторов [20, 28, 44]. Показано ингибирующее дей-

ствие  $\beta$ -кариофиллена на продукцию IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF в легочной ткани при LPS-индуцированном сепсисе [47]. Дискутируется феномен подавления активности миелопероксидазы в ишемической зоне мозга и уменьшение секреции HMGB1 моноцит-макрофагами при внутрижелудочковом введении каннабиноидов [15]. Есть мнение, что  $\beta$ -кариофиллен улучшает биохимические показатели сердца - лактат-дегидрогеназы, креатинфосфокиназы, тропонина и других маркеров - при инфаркте миокарда [44].

Однако, некоторые авторы [13, 19, 31] все же высказывают определенное сомнение относительно однозначности благотворного влияния каннабиноидов на сердечную мышцу. Так, например, усиленный выброс эндоканнабиноидов, активирующий CB1 рецепторы, может привести к развитию кардиомиопатий и хронической сердечной недостаточности при диабете, ожирениях и атеросклерозе. Более того, экспериментально показано, что ингибирование CB1 рецепторов, наоборот, усиливает активность факторов роста клеток и митотических протеинкиназ, которые способствуют ремоделированию сердечной мышцы при его повреждении хронической левожелудочковой перегрузкой [19]. Кроме того, высокие дозы (более 5000 мг/кг массы животного)  $\beta$ -кариофиллена являются токсичными [13], поскольку ингибируют активность печеночных ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты [26].

**Участие различных клеточных структур в механизме действия  $\beta$ -кариофиллена.** Ионные и клеточно-молекулярные механизмы действия  $\beta$ -кариофиллена более изучены в клетках нервной ткани (нейроны, нейроглия). Его эффекты на указанные клетки не всегда связаны с активацией G-протеина и не всегда специфичны с точки зрения активации CB<sub>1</sub> или CB<sub>2</sub> рецепторов [39]. Связываясь с CB<sub>2</sub> рецепторами,  $\beta$ -кариофиллен модулирует как потенциал-зависимые, так и лиганд-чувствительные (ГАМК-, серотонин- и глицинергические) Na<sup>+</sup>-, Ca<sup>2+</sup>- и K<sup>+</sup>-каналы [18], ингибирует аденилатциклаза-cAMP ось, усиливает проницаемость L-Ca<sup>2+</sup> каналов и ускоряет деполяризующие токи в пре- и постсинаптических мембранах нейронов [10]. Одновременно, кариофиллен уменьшает высвобождение провоспалительных факторов - HMGB1, интерлейкинов, фактора некроза опухолей и пр. и улучшает митохондриальное дыхание в нервных клетках [38]. В то же время, спазмолитический эффект на гладкую мускулатуру дыхательного тракта реализуется путем блокирования  $\beta$ -кариофилленом

потенциал-зависимых  $Ca^{2+}$  каналов [29]. Интересные данные приведены в литературе [36] относительно вазодилатирующего влияния  $\beta$ -кариофиллена на гладкую мускулатуру сосудов: кратковременное действие опосредуется усилением выхода  $K^+$  и последующей гиперполяризацией, а длительное (двухчасовая экспозиция) – уменьшением входа  $Ca^{2+}$  из цитозоля. Однако, по мнению некоторых авторов [27], дозозависимая элевация каннабиноидами уровня  $Ca^{2+}$  в лимфоцитах скорее зависит от его накопления в цитозоле, чем от усиления кальциевого тока через каналы плазматической мембраны. Регуляция кальциевого тока каннабиноидами уменьшает кальциевую перегрузку митохондрий, блокирует синтез ROS (reactive oxygen species), стабилизирует мембрану нервных клеток и предотвращает их дальнейший апоптоз [38].

Несмотря на обширный литературный материал относительно противовоспалительного, антиоксидантного и регенерирующего влияния  $\beta$ -кариофиллена на нервную, легочную и костную ткани [20, 38, 43-45, 47], ионные механизмы его действия на сердечную ткань недостаточно изучены. Немногочисленные данные свидетельствуют о подавлении  $L$ - $Ca^{2+}$  каналов каннабиноидами, что приводит к укорочению длительно-

сти их потенциала действия в изолированных клетках желудочков сердца и улучшает показатели (PR, QRS, ST) ЭКГ [9, 18]. Показана способность каннабиноидов ингибировать потенциал-зависимые быстрые  $Na^+$  каналы, быстрые и медленные  $K^+$  каналы, регулировать функции  $Na^+/Ca^{2+}$  обменника в митохондриях, тем самым модулируя сократимость кардиомиоцитов [9].

**Закключение.** Исходя из вышеизложенного, предполагается, что  $\beta$ -кариофиллен обладает довольно широким спектром действия на различные ткани (сердечную, нервную, легочную) и используется в качестве противовоспалительного, антиоксидантного и регенеративного реагента, но механизм его влияния на синтез и секрецию аларминов иммунитета (HMGB1, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF, HSP60) требует более тщательного исследования. Предположительно, исследования по выявлению ионных ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cl^-$ ) и клеточно-структурных механизмов (cAMP, протеинкиназ,  $Na^+$ - $K^+$ -АТФ-азы, и пр.), которые могут быть вовлечены в реализацию эффектов  $\beta$ -кариофиллена, являются актуальными и будут способствовать более целенаправленному использованию данного препарата в клинической, и в частности, кардиологической практике.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Adeghate E.A., Eid N., Singh J. Mechanisms of COVID-19-induced heart failure: a short review. *Heart Fail Rev.* 2021, v.26(2): 363-369. doi: 10.1007/s10741-020-10037-x.
2. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Alblihed M., Cruz-Martins N., Batiha G.E.-S. COVID-19 and risk of acute ischemic stroke and acute lung injury in patients with type II diabetes mellitus: the anti-inflammatory role of metformin. *Front. Med.* 2021, 8: Article 110. doi: 10.3389/fmed.2021.644295.
3. Bai Y.J., Li Y.M., Hu S.M., Zou Y.G., An Y.F., Wang L.L., Shi Y.Y. Vitamin D supplementation reduced blood inflammatory cytokines expression and improved graft function in kidney transplant recipients. *Front. Immunol.* 2023, 14: Article 1152295. doi: 10.3389/fimmu.2023.1152295.
4. Baldissera M.D., Souza C.F., Grando T.H., Stefani L.M., Monteiro S.G.  $\beta$ -caryophyllene reduces atherogenic index and coronary risk index in hypercholesterolemic rats: The involvement of cardiac oxidative damage. *Chem. Biol. Interact.* 2017, 270: 9–15. doi: 10.1016/j.cbi.2017.04.008.
5. Bangert A., Andrassy M., Müller A.M. et al. Critical role of RAGE and HMGB1 in inflammatory heart disease. *Immunology and Inflammation.* 2015, v.113(2): 155-164. <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1522288113>.
6. Chen L., Long X., Xu Q., Tan J., Wang G., Cao Y. et al. Elevated serum levels of S100A8/A9 and HMGB1 at hospital admission are correlated with inferior clinical outcomes in COVID-19 patients. *Cell Mol. Immunol.* 2020, 17: 992-994. doi: 10.1038/s41423-020-0492.
7. Dahham S.S., Tabana Y., Asif M., Ahmed M., Babu D., Hassan L.E., Ahamed M.B., Sandai D., Barakat K., Siraki A. et al.  $\beta$ -Caryophyllene Induces Apoptosis and Inhibits Angiogenesis in Colorectal Cancer Models. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22: Article 10550. <https://doi.org/10.3390/ijms221910550>.
8. De Petrocellis L., Di Marzo V. Role of endocannabinoids and endovanilloids in  $Ca^{2+}$  signaling. *Cell Calcium.* 2009, v.45(6): 611-624. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2009.03.003>.
9. Dziemitko S., Harasim-Symbor E., Chabowski A. How do phytocannabinoids affect cardiovascular health? An update on the most common cardiovascular diseases. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2023, v.14: 1-18. doi: 10.1177/20406223221143239.
10. Espinosa-Juárez J.V., Arrieta J., Briones-Aranda A., Cruz-Antonio L., López-Lorenzo Y., Sánchez-Mendoza M.E. Synergistic Antinociceptive Effect of  $\beta$ -Caryophyllene Oxide in Combination with Paracetamol, and the Corresponding Gastroprotective Activity. *Biomedicines.* 2024, v.12(5): Article 1037. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051037>.
11. Espinoza-Gutiérrez H.A., López-Salido S.C., Flores-Soto M.E., Tejada-Martínez A.R., Chaparro-Huerta V., Viveros-Paredes J.M. Angiotensinergic effect of  $\beta$ -Caryophyllene on Lipopolysaccharide-induced systemic inflammation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2024, 719: Article 150081. doi: 10.1016/j.bbrc.2024.150081.
12. Foglio E., Pellegrini L., Russo M.A., Limana F. HMGB1-Mediated Activation of the Inflammatory-Reparative Response Following Myocardial Infarction. *Cells.* 2022, v.11(2): Article 216. doi: 10.3390/cells11020216.
13. Francomano F., Caruso A., Barbarossa A., Fazio A., La Torre C., Ceramella J., Mallamaci R., Saturnino C., Iacopetta D., Sinicropi M.S.  $\beta$ -Caryophyllene: A Sesquiterpene with Countless Biological Properties. *Appl. Sci.* 2019, v.9(24), Article 5420. <https://doi.org/10.3390/app9245420>.
14. Gertsch J., Leonti M., Raduner S., Racz L., Chen J.Z., Xie X.Q., Altmann K.H., Karsak M., Zimmer A. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008, v.105(26): 9099-9104. doi: 10.1073/pnas.0803601105.
15. Hayakawa K., Mishima K., Irie K., Hazekawa M., Mishima S., Fujioka M., Orito K., Egashira N., Katsurabayashi S., Takasaki K., Iwasaki K., Fujiwara M. Cannabidiol prevents a post-ischemic injury progressively induced by cerebral ischemia via a high-mobility group box 1-inhibiting mechanism. *Neuropharmacology.* 2008, v.55(8): 1280-1286. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.06.040.
16. Jha N.K., Sharma C., Hashiesh H.M., Arunachalam S., Meeran M.N., Javed H., Patil C.R., Goyal S.N., Ojha S.  $\beta$ -Caryophyllene, A Natural Dietary CB2 Receptor

- Selective Cannabinoid can be a Candidate to Target the Trinity of Infection, Immunity, and Inflammation in COVID-19. *Front. Pharmacol.* 2021, 12: Article 590201. doi: 10.3389/fphar.2021.590201.
17. Kang R., Chen R., Zhang Q., Hou W., Wu S., Fan X., Yan Z., Sun X., Wang H., Tang D. HMGB1 in health and disease. 2014, 40: Article 533. <https://academicworks.medicine.hofstra.edu/publications/533>.
  18. Le Marois M., Ballet V., Sanson C., Maizières M.A., Carriot T., Chantoiseau C., Partiseti M., Bohme G.A. Cannabidiol inhibits multiple cardiac ion channels and shortens ventricular action potential duration in vitro. *Eur. J. Pharmacol.* 2020, 5; v.886(5): Article 173542. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173542>.
  19. Liao Y., Bin J., Luo T., Zhao H., Ledent C., Asakura M., Xu D., Takahima S., Kitakaze M. CB1 cannabinoid receptor deficiency promotes cardiac remodeling induced by pressure overload in mice. *Int. J. Cardiol.* 2013, v.167(5): 1936-1944. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.033.
  20. Mamdouh H.H., Sheikh A., Meeran M.F.N., Saraswathamma D., Jha N.K., Sadek B., Adeghate E., Tariq S., Al Marzooqi S., Ojha S.  $\beta$ -Caryophyllene, a Dietary Phytocannabinoid, Alleviates Diabetic Cardiomyopathy in Mice by Inhibiting Oxidative Stress and Inflammation Activating Cannabinoid Type-2 Receptors. *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* 2023, v.6(8):1129-1142. doi: 10.1021/acspsci.3c00027.
  21. Meeran, M.F.N., Adeghate E., Ojha S.  $\beta$ -Caryophyllene, A Natural Bicyclic Sesquiterpene Attenuates Doxorubicin-Induced Chronic Cardiotoxicity via Activation of Myocardial Cannabinoid Type-2 (CB2) Receptors in Rats. *Chem.-Biol. Interact.* 2019, 304: 158-167. doi:10.1016/j.cbi.2019.02.028.
  22. Moghrovyan A., Parseghyan L., Sevoyan G., Darbinyan A., Sahakyan N., Gaboyan M., Karabekian Z., Voskanyan A. Antinociceptive, anti-inflammatory, and cytotoxic properties of *Origanum vulgare* essential oil, rich with  $\beta$ -caryophyllene and  $\beta$ -caryophyllene oxide. *Korean J. Pain.* 2022, v.35(2): 140-151. doi: 10.3344/kjp.2022.35.2.140.
  23. Moreira F.R.R., D'arc M., Mariani D. et al. Epidemiological dynamics of SARS-CoV-2 VOC Gamma in Rio de Janeiro, Brazil. *Virus Evol.* 2021, v.7(2): veab087. doi:10.1093/ve/veab087.
  24. Muthuramalingam P., Karthika C., Gowrishankar S., Pandian S.K., Ramesh M., Chen J.T. Global Multi-Omics and Systems Pharmacological Strategy Unravel the Multi-Targeted Therapeutic Potential of Natural Bioactive Molecules Against COVID-19: An In Silico Approach. *Genomics.* 2020, 112: 4486-4504. doi:10.1016/j.ygeno.2020.08.003.
  25. Naya N., Nirar A., Kim M. et al. Beta-caryophyllene reduces pericardial inflammation in a mouse model of acute pericarditis. *JACC.* 2023, v.81 (8 Supplement): 809. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(23\)01253-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(23)01253-6)
  26. Nguyen L.T., Myslivečková Z., Szoťáková B., Špičáková A., Lněničková K., Ambrož M., Kubíček V., Krasulová K., Anzenbacher P., Skálová L. The inhibitory effects of  $\beta$ -caryophyllene,  $\beta$ -caryophyllene oxide and  $\alpha$ -humulene on the activities of the main drug-metabolizing enzymes in rat and human liver in vitro. *Chem. Biol. Interact.* 2017, 278: 123-128. doi: 10.1016/j.cbi.2017.10.021.
  27. Olivas-Aguirre M., Torres-López L., Valle-Reyes J.S., Hernández-Cruz A., Pottosin I., Dobrovinskaya O. Cannabidiol directly targets mitochondria and disturbs calcium homeostasis in acute lymphoblastic leukemia. *Cell Death Dis.* 2019, v.10(10): Article 779. doi: 10.1038/s41419-019-2024-0.
  28. Pacher P., Haskó G. Endocannabinoids and cannabinoid receptors in ischaemia-reperfusion injury and preconditioning. *Br. J. Pharmacol.* 2008, v.153(2): 252-262. doi: 10.1038/sj.bjp.0707582.
  29. Pinho-da-Silva L., Ceccatto V.M., Coelho-de-Souza A.N., Santos Cruz J., Leal-Cardoso J.H. Trans-Caryophyllene, A Natural Sesquiterpene, Causes Tracheal Smooth Muscle Relaxation through Blockade of Voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> Channels. *Molecules.* 2012, 17: 11965-11977. doi:10.3390/molecules171011965
  30. Poddighe L., Boi M., Lisai S., Murru E., Muredda L., Collu M. et al. Acute Administration of Beta-Caryophyllene Prevents Endocannabinoid System Activation during Transient Common Carotid Artery Occlusion and Reperfusion. *Lipids Health Dis.* 2018, 17: 23. doi:10.1186/s12944-018-0661-4.
  31. Rajesh M., Bátkai S., Kechrid M., Mukhopadhyay P., Lee W.S., Horváth B., Holovac E., Cinar R., Liaudet L., Mackie K., Haskó G., Pacher P. Cannabinoid 1 receptor promotes cardiac dysfunction, oxidative stress, inflammation, and fibrosis in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes.* 2012, v.61(3): 716-727. doi: 10.2337/db11-0477.
  32. Rauti A., Di Maggio S., Scavello F., D'Ambrosio A., Bianchi M.E., Capogrossi M.C. The Janus face of HMGB1 in heart disease: a necessary update. *Cell Mol. Life Sci.* 2019, v.76(2): 211-229. doi: 10.1007/s00018-018-2930-9.
  33. Saturnino C., Iacopetta D., Sinicropi M.S., Rosano C., Caruso A., Caporale A., Marra N., Marengo B., Pronzato M.A., Parisi O.I. et al. N-Alkyl Carbazole Derivatives as New Tools for Alzheimer's Disease: Preliminary Studies. *Molecules.* 2014, 19: 9307-9317.
  34. Sench O., Vierling W., Brandt W., Reiter M. Effects of inhibition of calcium and potassium currents in guinea-pig cardiac contraction: comparison of  $\beta$ -caryophyllene oxide, eugenol, and nifedipine. *British Pharm.* 2000, v.131(6): 1089-1096 <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703673>.
  35. Shah M., He Z., Rauf A., Beikoghli Kalkhoran S., Heiestad C.M., Stenslökken K.O., Parish C.R., Soehnlein O., Arjun S., Davidson S.M., Yellon D. Extracellular histones are a target in myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2022, v.118(4): 1115-1125. doi: 10.1093/cvr/cvab139.
  36. Stanley C.P., Hind W.H., O'Sullivan S.E. Is the cardiovascular system a therapeutic target for cannabidiol? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013, v.75(2): 313-22. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04351.x.
  37. Takahashi T., Shishido T., Kinoshita D. et al. Cardiac Nuclear High-Mobility Group Box 1 Ameliorates Pathological Cardiac Hypertrophy by Inhibiting DNA Damage Response. *J. Am. Coll. Cardiol. Basic Trans. Science.* 2019, v.4 (2): 234-247. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.11.011>.
  38. Ullah H., Di Minno A., Santarcangelo C., Khan H., Daglia M. Improvement of Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction by  $\beta$ -Caryophyllene: A Focus on the Nervous System. *Antioxidants (Basel).* 2021, v.10(4): Article 546. doi: 10.3390/antiox10040546.
  39. Watkins A.R. Cannabinoid interactions with ion channels and receptors. *Channels (Austin).* 2019, v.13(1): 162-167. doi: 10.1080/19336950.2019.1615824.
  40. World Heart Report. 2023. <https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/World-Heart-Report-2023.pdf>
  41. Yamaguchi M., Levy R.M. Beta-Caryophyllene promotes osteoblastic mineralization, and suppresses osteoclast genesis and adipogenesis in mouse bone marrow cultures in vitro. *Exp. Ther. Med.* 2016, 12: 3602-3606.
  42. Yang J., Yang J., Ding J.W., Chen L.H., Wang Y.L., Li S., Wu H. Sequential expression of TLR4 and its effects on the myocardium of rats with myocardial ischemia-reperfusion injury. *Inflammation*, 2008, 315: 304-312. doi: 10.1007/s10753-008-9079-x.
  43. Yang M., Lv Y., Tian X., Lou J., An R., Zhang Q., Li M., Xu L., Dong Z. Neuroprotective Effect of  $\beta$ -Caryophyllene on Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury via Regulation of Necroptotic Neuronal Death and Inflammation: In Vivo and in Vitro. *Front. Neurosci.* 2017, 11: Article 583. doi: 10.3389/fnins.2017.00583.
  44. Younis N.S., Mohamed M.E.  $\beta$ -Caryophyllene as a Potential Protective Agent Against Myocardial Injury: The Role of Toll-Like Receptors. *Molecules.* 2019, v.24(10): Article 1929. doi: 10.3390/molecules24101929.
  45. Yovas A., Stanely S.P., Ponnian S.M.P. Protective effects of  $\beta$ -caryophyllene on mitochondrial damage and cardiac hypertrophy pathways in isoproterenol-induced myocardial infarcted rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2023, 952: Article 175785. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.175785.
  46. Zhai C.L., Zhang M.Q., Zhang Y., Xu H.X., Wang J.M., An G.P., Wang Y.Y., Li L. Glycyrrhizin protects rat heart against ischemia-reperfusion injury through blockade of HMGB1-dependent phosphoJNK/Bax pathway. *Acta Pharmacol. Sin.* 2012, v.33(12): 1477-1487. PubMed: 23064724.
  47. Zhang Y., Zhang H., Li Y., Wang M., Qian F.  $\beta$ -Caryophyllene attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibition of the MAPK signaling pathway. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2021, 73, 10: 1319-1329. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgab074>

## ԱՍՓՈՓՈՒՄ

**β-ԿԱՐԻՓՖԻԼԵՆԸ ՈՐՊԵՍ ԶՅՈՒՍՎԱԾՔՆԵՐՈՒՄ ԲՈՐԲՈՔԱՅԻՆ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՆԵՐԻ ԿԱՐԳԱՎՈՐՈՒՉ**

Հարությունյան Բ.Ռ., Աբրահամյան Յ.Տ., Խուդավերդյան Դ.Ն., Տեր-Մարկոսյան Ա.Ս.  
ԵՊԲՀ, ֆիզիոլոգիայի ամբիոն

**Բանալի բառեր՝** իմունային պարմիններ, β-կարիոֆիլեն, միոկարդ, նյարդային հյուսվածք, իոնային անցուղիներ:

Յուրահատուկ իմունային սպիտակուցները՝ իմունիտետի պարմինները, նախաբորբոքային գործոններ են և վնասված հյուսվածքներում (ինֆեկցիաներ, այրվածք, մեխանիկական կամ հիպօքսիկ վնասվածք) խթանում են պաշտպանական մեխանիզմները: Ալարմինների չկառավարվող արտազատումը իր հերթին հանգեցնում է բջիջների լրացուցիչ քայքայման: β-կարիոֆիլենը պատկանում է ֆիտոկանաբիոիդների խմբին և ունի հակաբորբոքային, հակաուռուցքային, հակաապոպտոզային, հակաաթերոգեն և այլ ազդեցություններ:

Ալարմինների սինթեզի և արտազատման յուրահատուկ և արդյունավետ կարգավորումը, դրանց ընկալիչների և ազդանշանային ուղիների կարգավորումը β-կարիոֆիլենով կարող է ունենալ կարևոր նշանակություն տարբեր հյուսվածքներում, այդ թվում նաև միոկարդում, բորբոքային գործընթացների բուժման ռազմավարություններում: Այդ տեսանկյունից β-կարիոֆիլենի ազդեցության բջջային-կառուցվածքային և իոնային մեխանիզմների ուսումնասիրությունը կօգնի մեծացնելու կլինիկայում դրա՝ որպես դեղամիջոց կիրառման հնարավորությունը:

## SUMMARY

**β-CARYOPHYLLENE - A REGULATOR OF INFLAMMATORY PROCESSES IN TISSUES**

Harutyunyan K.R., Abrahamyan H.T., Khudaverdyan D.N., Ter-Markosyan A.S.  
YSMU, Department of Physiology

**Keywords:** *immune alarmins, β-caryophyllene, myocardium, nerve tissue, ion channels.*

Immune-specific proteins – alarmins of immunity - are pro-inflammatory factors and initiate defense mechanisms in damaged tissues (infections, burns, mechanical or hypoxic trauma). In turn, uncontrolled release of alarmins also leads to additional cell destruction. β-caryophyllene, belonging to the group of phytocannabinoids, has anti-inflammatory, anti-tumor, anti-apoptotic, anti-atherogenic, and other effects. Specific and effective

regulation of the synthesis and release of alarmins, control of their receptors and signaling pathways by β-caryophyllene may be of great importance in the strategy of treating inflammatory processes in various tissues, including myocardium. From this point of view, the study of the ionic and cell-structural mechanisms in the implementation of β-caryophyllene effects will help increase the possibility of its medicinal use in clinical practice.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2025.40-65>

ՀՏԴ՝ 616.893-053.8

# ՄԻԿՐՈԳԼԻԱՅԻ ԵՎ ՄՈՆՈՑԻՏՆԵՐԻ ԴԵՐՈ ԱԼՑՅԵՅՄԵՐԻ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ՉԱՐԳԱՑՄԱՆ ԵՎ ՆԵՅՐՈՐԴՐՈՔՄԱՆ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՆԵՐՈՒՄ

Կարապետյան Գ.Ա.

Նեյրոգիտության լաբորատորիա, «ԶՈՐԵՅՆ» Կենտրոն, ԵՊԲՀ

Ստացված է՝ 20.10.2025, գրախոսված է՝ 27.10.2025, ընդունված է՝ 30.10.2025

**Բանալի բառեր՝** Ալցհեյմերի հիվանդություն, միկրոգլիա, մոնոցիտներ, նեյրոբորբոքում:

Ալցհեյմերի հիվանդությունը (ԱՀ) ամենատարածված նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունն է, որը տարեցների շրջանում ճանաչողական խանգարումների հիմնական պատճառն է: Գնահատական խանգարումներ ունեցող հիվանդների 60-80%-ի մոտ ախտորոշվում է ԱՀ [1]: Այն առաջին անգամ նկարագրել է գերմանացի բժիշկ Ալոիս Ալցհեյմերը 1906 թվականին: Հիշողության կորստի և անձի փոփոխությունների դրվագներից տառապող Օգյուստ Դետերի ուղեղի պաթոմորֆոլոգիական հետազոտության ժամանակ գիտնականը հայտնաբերել է ամիլոիդային կուտակումների և զանգվածային նեյրոնային դեգեներացիայի առկայություն և դիտարկված փոփոխությունները բնութագրել է որպես ուղեղի կեղևի լուրջ հիվանդություն [24]: ԱՀ-ն հիմնական կլինիկական դրսևորումներն են՝ ճանաչողական անկումը, նյարդահոգեբուժական ախտանիշները և առօրյա գործողությունների ինքնուրույն կատարման անկարողությունը: ԱՀ-ի բնորոշ ախտաբանական փոփոխություններն են արտաբջջային β-ամիլոիդի (Aβ) կուտակումները (ծերունական վահանիկներ) և ներբջջային հիպերֆոսֆորիլացված տաու սպիտակուցից առաջացած նյարդաթելային հանգույցները, որոնք ԱՀ-ն հիմնական բիոմարկերներն են [24]:

## Նպատակը

Տվյալ ակնարկում փորձ է կատարվել պարզաբանելու միկրոգլիայի և մոնոցիտների դերը Ալցհեյմերի հիվանդության զարգացման գործընթացում:

### \* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

Գ.Ա. Կարապետյան

Նեյրոգիտության լաբորատորիա, «ԶՈՐԵՅՆ» Կենտրոն, ԵՊԲՀ

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոթյունի 2

Էլ. փոստ՝ googakarapetyan@gmail.com

Հեռ.՝ (+374) 93 86 06 48

**β-ամիլոիդի ձևավորումն ու պրոցեսինգը ԱՀ-ի զարգացման ընթացքում**

Առողջ օրգանիզմում β-ամիլոիդը ջրում լուծվող փոքր պեպտիդ է: Այն առաջանում է նատիվ ամիլոիդ նախորդող սպիտակուցից (APP)՝ α-սեկրետազի, β-սեկրետազի և γ-սեկրետազի մասնակցությամբ [24]: APP-ն մոտավորապես 770 ամինաթթվային գլիկոպրոտեին է, որն առկա է մարմնի բազմաթիվ բջիջների, այդ թվում՝ նեյրոնների բջջային թաղանթներում [24]: Ամիլոիդոգեն ուղիով APP-ի քայքայումը կատարվում է β-սեկրետազով և γ-սեկրետազով, որի արդյունքում առաջանում են Aβ պեպտիդներ, մինչդեռ ոչ ամիլոիդոգեն ուղիում α-սեկրետազով և γ-սեկրետազով քայքայումը չի հանգեցնում Aβ պեպտիդների առաջացմանը: Առողջ օրգանիզմում APP-ն մշակվում է ոչ ամիլոիդոգեն ուղիով, և մարդու ուղեղում պահպանվում է Aβ առաջացման ու հեռացման հավասարակշռությունը [14]: α-սեկրետազը ճեղքում է APP-ն Aβ դոմենի ներսում, որի արդյունքում առաջանում են լուծվող sAPPα և C83 C-ծայրային հատվածը: Նեյրոնային ակտիվությունը և մուսկարինային ագետիվիտիվային ընկալիչների ակտիվացումը մեծացնում են sAPPα սինթեզը՝ այդպիսով նպաստելով ոչ ամիլոիդոգեն ուղու [14]: C83 հատվածը հետագայում կտրատվում է γ-սեկրետազով՝ առաջացնելով P3 պեպտիդ: Ամիլոիդոգեն ուղու դեպքում APP-ն ճեղքվում է β-սեկրետազով՝ առաջացնելով C99 C-ծայրային հատվածը և լուծելի sAPPβ հատվածը: sAPPβ հատվածն արտազատվում է արտաբջջային մատրիքս, մինչդեռ C99 հատվածը հետագայում ճեղքվում է γ-սեկրետազով՝ առաջացնելով 43, 45, 46, 48, 49 և 51 ամինաթթուներով Aβ պեպտիդներ: Այս պեպտիդները հետագայում ճեղքվում են՝ առաջացնելով մարդու ուղեղում առկա հիմնական Aβ պեպտիդները՝ 40 և 42 [14]:

## Տաու սպիտակուցը ԱՀ-ի զարգացման ընթացքում

Տաու սպիտակուցը նեյրոններում հայտնաբերված միկրոֆիլոպոլակների հետ ասոցացված (MAP) հիմնա-

կան սպիտակուցներից մեկն է [14]: Տաու սպիտակուցի հիմնական գործառնությունը միկրոխողովակների կառուցվածքի պահպանումն ու միավորումն է: Միկրոխողովակները կազմում են ցիտոկմախքի մաս և կարևոր են բջիջների կառուցվածքը և ձևը պահպանելու համար, ինչպես նաև մասնակցում են ներբջջային տեղափոխմանը, բջջի բաժանվելուն և շարժվելուն: Ներկայումս հայտնի են տաու սպիտակուցի վեց իզոտեսակներ (ON3R, ON4R, 1N3R, 1N4R, 2N3R, 2N4R): Այս սպիտակուցի ֆոսֆորիլացումն անհրաժեշտ է տուբուլինի հետ նրա փոխադեղացության և միկրոխողովակների միավորումը խթանելու ու պահպանելու համար, սակայն ԱՅ-ն դեպքում տաու սպիտակուցի բորլոր 6 իզոտեսակները հիպերֆոսֆորիլացվում են՝ ձևավորելով նեյրոֆիբրիլյար հանգույցներ: Հիպերֆոսֆորիլացումից հետո կատարվում են տաու սպիտակուցի կոնֆորմացիոն փոփոխություններ և կրճատում [14]:

ԱՅ ունեցող հիվանդների ուղեղում տաու սպիտակուցն առկա է օլիգոմերային, ֆիբրիլացված և լուծելի վիճակում [20]: Հիպերֆոսֆորիլացված տաու սպիտակուցի 40%-ը չի առաջացնում նեյրոֆիբրիլյար հանգույցներ և առկա է ցիտոզոլում [20]: Հիպերֆոսֆորիլացված տաու սպիտակուցը, որը չի առաջացնում նեյրոֆիբրիլյար հանգույցներ, խթանում է միկրոխողովակների կառուցվածքը և միավորումը [14]: Այն մեկուսացնում է նորմալ տաու սպիտակուցը և այլ նեյրոնային միկրոխողովակների հետ ասոցացված սպիտակուցները, ինչպիսիք են MAP1 A/B-ն և MAP2-ը: Նեյրոֆիբրիլյար վահանիկներ առաջացնող տաու սպիտակուցները ֆունկցիոնալ չեն և որևէ դեր չունեն միկրոխողովակների կառուցվածքի և հավաքման պահպանման գործում [14]:

Հաշվի առնելով ամիլոիդային վարկածը ԱՅ զարգացման մեջ՝ ակներև է, որ վերջինիս կանխարգելման և բուժման համար անհրաժեշտ է կամ կանխել վահանիկի առաջացումը, կամ հեռացնել, մաքրել առաջացած վահանիկները: Այս համատեքստում կարևորվում է գլխավոր բջիջների, մասնավորապես միկրոգլիայի դերը՝ ուղեղում ամիլոիդային վահանիկներից «մաքրվելու» գործընթացում:

### Միկրոգլիա. ծագումը և հիմնական գործառնությունը

Միկրոգլիան՝ որպես առանձին բջջային տեսակ, հայտնաբերվել է իսպանացի նյարդաբան Պիո դել Ռիո Յորտեգայի կողմից 1919 թվականին [19]: Երկար ժամանակ համարվում էր, որ միկրոգլիան ունի նեյրոէկտոդերմալ ծագում, ինչպես ԿԼՅ-ում առկա մյուս գլխավոր բջիջներն ու նեյրոնները, սակայն

այժմ հաստատված է, որ միկրոգլիան մակրոֆագ է: Մակրոֆագերը իմունային համակարգի մաս են, որոնք մշտապես բնակվում են ԿԼՅ-ում [19]: Միկրոգլիայի նախածինները միելոիդ նախորդներն են, որոնք սպառվում են ծնվելուց առաջ, և արյունաստեղծ ցողունային բջիջները, որոնք կայուն են և պահպանում են վերջնական լիմֆոիդ և միելոիդ արյունաստեղծումը ողջ չափահասության ընթացքում [19]: Մկների դեպքում միկրոգլիան առաջանում է դեղնուցապարկում սաղմնային 7.25 օրվա (E7.25) ընթացքում, ավելի վաղ քան այլ գլխավոր բջիջները: Ենթադրվում է, որ դրանք ունեն նաև պարզունակ էրիթրոպոեզի ներուժ [8]: Այս վաղ էրիթրոիդային, միելոիդ նախորդներից ստացված նախամակրոֆագերը ներթափանցում են ուղեղի հյուսվածք անոթային համակարգի միջոցով, բայց առանց մոնոցիտային միջանկյալի [8]:

ԿԼՅ-ում միկրոգլիան, պերիվասկուլյար և մենինգեալ մակրոֆագերը, ինչպես նաև էրիթրոիդ միելոիդ նախորդներից ստացված հյուսվածքային մակրոֆագերի մեծ մասը պահպանվում են ողջ չափահասության ընթացքում՝ առանց հեմատոպոեզի ցողունային բջիջներից ստացված բջիջների զգալի ազդեցության: Շրջանառվող հեմատոպոեզի ցողունային բջիջներից ստացված մակրոֆագերի նախորդների՝ դասական մոնոցիտների ներգրավվածությունը պայմանավորված է ուղեղում բորբոքումով [8]: Մոնոցիտներից ստացված բջիջները աստիճանաբար փոխարինում են սաղմնային մակրոֆագերին ընտրված պատնեշային հյուսվածքներում, ինչպիսիք են մաշկը և աղիքները, ինչպես նաև որոշակի նյարդերի և անոթների հատվածներում [8]: Չարգացող և վաղ հետծննդյան ուղեղում միկրոգլիան տարբերվում է չափահաս միկրոգլիայից նրանով, որ այն չունի բնորոշ ճյուղավորված ելուններ, որոնք հնարավորություն են տալիս վերջինիս սկանավորելու շրջապատը: Սաղմնային և շատ վաղ հետծննդյան շրջանում բջիջներն ունեն շարժուն ամեոբոիդ ձև, որը վկայում է բջիջների ակտիվացման մասին: Մինչև հետծննդյան առաջին շաբաթը միկրոգլիան ավելի պրոլիֆերատիվ է, քան չափահաս ուղեղի միկրոգլիան [8]:

Սեկվենավորման տեխնոլոգիաների խոշոր առաջընթացը ցույց է տվել, որ միկրոգլիան ոչ միայն ԿԼՅ պաթոլոգիաների պասիվ դիտորդ է, այլև հիվանդությունների որոշիչ գործոն: Գենոմի լայն ասոցիացիայի ուսումնասիրությունների (GWAS) միջոցով բացահայտված ԿԼՅ խանգարումների բազմաթիվ ռիսկի գեներ, այդ թվում՝ Ալցիեյմերի հիվանդությունը, Պարկինսոնի հիվանդությունը,

շիզոֆրենիան, աուտիզմը և բազմակի սկլերոզը, էքսպրեսվում են միկրոգլիայով [19]:

Միկրոգլիալ պատասխանն իրականացվում է իմունային PRRs-ի (pattern recognition receptors) միջոցով, որոնց շարքին են դասվում TLRs (Toll-like receptors), NLRs (NOD-like Receptors), RAGE (Receptor for Advanced Glycation End-products), scavenger, ֆորմիլ պեպտիդային և Fc ընկալիչները [4]: Միկրոգլիայի բջիջները երբեք չեն «հանգստանում». անընդհատ սկանավորելով ուղեղը՝ հայտնաբերում են ուղեղային հոմեոստազի ցանկացած փոփոխություն: Միկրոգլիայի երկու հիմնական ֆենոտիպերն են M1-ը և M2-ը, որտեղ M1-ն ունի պրոբոբոբային ֆենոտիպ, իսկ M2-ը մասնակցում է բորբոբման լուծարմանը [21]: M1 միկրոգլիան կարևոր դեր ունի ադապտիվ և բնածին իմունային պատասխանի առաջացման գործում՝ օտարածին միկրոբոբանիզմների դեմ պայքարելու համար: Այնուամենայնիվ, ախտաբանական պայմաններում միկրոգլիայի կայուն ակտիվացումը պայմանավորված է նեյրոտոքսիկությամբ, օքսիդատիվ սթրեսով և նեյրոբոբոբմամբ [21]:

M2 միկրոգլիայի կողմից հակաբոբոբային և նեյրոտրոֆիկ նյութերի արտազատումը հաճախ պայմանավորված է իմունաբանական լուծարմամբ և հյուսվածքների վերականգնմամբ: M2 ֆենոտիպերը բաժանվում են երեք տեսակի՝ M2a, M2b և M2c, որոնք ունեն ընդհանուր կենսաբիոլոգիական գործառնություններ, բայց տարբերվում են խթանման ակտիվացման, մարկերների էքսպրեսիայի և ազդման եղանակներով: Այս երկու M1 և M2 վիճակներում կա շարունակական դինամիկ անցում, որը պայմանավորված է ներգրավված, կարգաբերող մեխանիզմներով և վնասի տևողությամբ [28]:

### Միկրոգլիայի ներգրավվածությունը ԱՅ-ում

Միկրոգլիան ակտիվանում է միևնույն ԱՅ-ի ախտանիշների դրսևորումը: Այն կատարում է կանխարգելիչ գործողություններ՝ ներառյալ ԱՅ-ի հեռացումը, տաու սպիտակուցի հիպերֆոսֆորիլացման արգելակումը և նեյրոտրոֆիկ գործոնների արտադրությունը, որոնք հետաձգում են ԱՅ-ի ախտանիշների սկիզբը [19]: Այնուամենայնիվ, հիվանդության զարգացմանը զուգընթաց միկրոգլիայի շարունակական խթանումն առաջացնում է նեյրոդեգեներացիա: ԱՅ-ն վերահսկում է միկրոգլիայի մի շարք գործողություններ՝ ներառյալ թեմոատրակցիան, խթանումը և աճը որպես պաշտպանության առաջին արձագանք՝ ԱՅ-ի հետագա կուտակումը կանխելու նպատակով [19]: ԱՅ-ի կապը միկրոգլիայի տարբեր

ընկալիչների հետ՝ ներառյալ TREM2-ը (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2), TLR-ները, CD36-ը, A1 դասի կլանող ընկալիչները (SR-A1) և RAGE-ը, միջնորդում է ԱՅ ֆագոցիտոզը/էնդոցիտոզը միկրոգլիայում: Ակտիվացվող ընկալիչի ճշգրիտ տեսակը և ԱՅ-ի կառուցվածքը ազդում են միկրոգլիայի ընդհանուր ռեակցիայի վրա [19]:

Տարիքին զուգընթաց միկրոգլիայի ծերացումը կարող է միկրոգլիան ավելի զգայուն դարձնել բորբոբային ազդակների նկատմամբ և վատթարացնել Ալցհեյմերի հիվանդությունը [19]: Ուղեղի արագ փոփոխվող միջավայրում միկրոգլիայի ֆենոտիպերի ճշգրիտ տարբերակումը կարևոր է ԱՅ-ի ախտաբանական զարգացումը ուսումնասիրելու համար: ԱՅ-ն ժամանակ ուղեղի հոմեոստազը խաթարվում է, որն ուղեկցվում է ուղեղի միկրոմիջավայրի և գլխալ բջիջների հատկությունների փոփոխություններով, միկրոգլիան հիմնականում ցուցաբերում է ակտիվացված հակաբոբոբային ֆենոտիպ M2, որը բնութագրվում է հակաբոբոբային ցիտոկինների, այդ թվում՝ տրանսֆորմացնող աճի գործոն-β (TGF-β), ինտերլեյկինների (IL-4, IL-10 և IL-13) արտազատմամբ և ֆագոցիտոզի ուժգնացմամբ: Երկարատև բորբոբման ժամանակ միկրոգլիան փոխակերպվում է ակտիվացված պրոբոբոբային ֆենոտիպ M1-ի, որը հանգեցնում է բորբոբմանը և պրոբոբոբային ցիտոկինների, այդ թվում՝ TNF-α, IL-4, IL-6, IL-12 և IL-18 կոնցենտրացիաների ավելացմանը՝ ուղեկցվելով ֆագոցիտոզի խանգարմամբ: Միևնույն ժամանակ միկրոգլիալ բջիջների մարմինները մեծանում են, ելուտները կարճանում են, և նրանց ուրվագիծը փոխվում է կլորի [5]: ԱՅ-ի զարգացմանը զուգահեռ նյարդաբոբոբումն ուժգնանում է: Մասնավորապես նեյրոբոբոբման մակարդակը հասնում է առաջին գագաթնակետին ԱՅ-ի վաղ զարգացման ընթացքում, որը պայմանավորված է սկզբնական հակաբոբոբային արձագանքով, իսկ հետո՝ երկրորդ գագաթնակետին՝ թեթև ճանաչողական խանգարման (MCI) փուլից դեմենցիայի փուլ անցման ընթացքում, որը ենթադրում է միկրոգլիայի փոփոխություն դեպի պրոբոբոբային ֆենոտիպ [5]: Երկայնական ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ ԱՅ-ի սկզբնական փուլերում միկրոգլիայի ակտիվացումը պայմանավորված է վնասի վերականգնման հետ, մինչդեռ ուշ սկսվող ԱՅ-ի դեպքում միկրոգլիան կարող է վնասակար լինել՝ արտադրելով պրոբոբոբային մոլեկուլներ, որոնք առաջացնում են նեյրոնների վնասում [5]: Վերջերս նկարագրված մուգ միկրոգլիան (ՄՄ) ֆենոտիպ է, որը հայտնի է նաև որպես «դիստրոֆիկ» միկրոգլիա անունով, որը նախորդում է

տաու պաթոլոգիայի տարածմանը [22]:

### Մոնոցիտներ. ծագումը և հիմնական գործառույթը

Մոնոցիտները շրջանառվող կարճատև միելոիդ իմունային բջիջներ են, որոնք կարող են խթանել բորբոքումը և դրսևորվել որպես հյուսվածքային մակրոֆագերի նախորդներ [29]: Մոնոցիտներն առաջանում են ոսկրածուծում հեպատոպոետիկ ցողունային բջիջներից և հասունանալուց հետո անցնում են արյան մեջ [29]: Տարբերակում են դասական և ոչ դասական մոնոցիտներ: Թե՛ մարդկանց և թե՛ կենդանիների շրջանում դասական մոնոցիտները սովորաբար ներթափանցում են բորբոքային օջախ, իսկ ոչ դասականները՝ կարող են հայտնվել չբորբոքված հյուսվածքում [7, 18]: Բացի դրանից ոչ դասական մոնոցիտների արյան մեջ գտնվելու ժամանակահատվածը ավելի երկար է, քան դասականներինը [18]: Հյուսվածք մտնելուց հետո մոնոցիտները կարող են վերածվել մակրոֆագերի ենթատեսակների, որոնց մեջ դասական մակրոֆագերն ուժգնացնում են բորբոքումը և նպաստում պաթոգենի ոչնչացմանը, մինչդեռ ոչ դասական մակրոֆագերը կանխում են բորբոքումը և նպաստում հյուսվածքների վերակառուցմանը [29]:

Մոնոցիտները հաճախ ուղեղ են ներգրավվում մի շարք ուղեղային խանգարումների դեպքում: Այնուամենայնիվ, մոնոցիտների դերը չի կարելի պարզապես ներկայացնել որպես օգտակար կամ վնասակար: Այն էականորեն պայմանավորված է հիվանդության տեսակով և հիվանդության զարգացման փուլերով [29]: Թե՛ նորմալ, թե՛ ախտաբանական պայմաններում ուղեղը մոնոցիտներ է հավաքում ուղեղի արյան անոթների մեջ, և այդ մոնոցիտները հետագայում ներթափանցում են ուղեղի հյուսվածք: Մոնոցիտները և նրանցից տարբերակվող մակրոֆագերը կարող են օգնել հյուսվածքների վերակառուցմանը և վերականգնմանը պաթոլոգիկ պայմաններում, կամ եթե գործընթացն անվերահսկելի է, կարող են բորբոքային վնաս հասցնել ուղեղի հյուսվածքին և նեյրոններին [29]:

### Միկրոգլիայի ներգրավվածությունը ԱԶ-ում

ԱԶ-ի զարգացումն առաջացնում է բորբոքում և խթանում է էլեկոցիտների, այդ թվում՝ մոնոցիտների, հավաքումը [11]: Բորբոքումն առաջացնում է էնդոթելի ակտիվացում և մոնոցիտների հավաքում [15]: Ալցիեյմերի հիվանդությամբ ուղեղում այս մոնոցիտները կարող են վերածվել մակրոֆագերի, որոնք կարևոր են ծերունական վահանիկների առաջացումը սահմանափակելու համար [15]:

Ալցիեյմերի հիվանդությամբ ուղեղում ոսկրածուծի

բջիջների հավաքման դերը ուսումնասիրելու համար օգտագործվել են ոսկրածուծում GFP-էքսպրեսող քիմերիկ մկներ [15]: ԱԶ-ի APP/PS1-dE9 մկան մոդելը ցույց է տվել GFP-դրական բջիջների ավելի շատ հավաքում վերահսկիչ խմբի մկների համեմատ, որը ենթադրում է, որ ԱԶ-ն կարող է խթանել ոսկրածուծից ստացված էլեկոցիտների հավաքումը [15]: Ցույց է տրվել նաև, որ այս մկների GFP-դրական բջիջների քանակը, որոնք ամեռած են, զգալիորեն ավելացել է վերահսկիչ խմբի համեմատ տարեց մկների ուղեղում, բայց ոչ երիտասարդ մկների համեմատ [23]: Մոնոցիտների քեմոկին CCL2-ի էքսպրեսիան նույնպես բարձր է ԱԶ ունեցող ուղեղներում: CCL2-ի CCR2 ընկալիչի բացակայությունը հանգեցնում է մոնոցիտների կուտակման նվազմանը և պայմանավորված է ուղեղի Aβ մակարդակի բարձրացմամբ [11]: Մեկ այլ հետազոտությամբ ցույց է տրվել, որ ԱԶ ունեցող մկները, որոնք ունեն CCR2-ի պակաս, ավելի վաղ են կուտակում Aβ և վաղաժամ մահանում են՝ Ալցիեյմերի նման հիվանդությունների արագացված զարգացմամբ [12]: Մոնոցիտներով քեմոկին CCL2-ի գերէքսպրեսիան հանգեցնում է ամիլոիդ վահանիկների շուրջ միկրոգլիայի կուտակման ավելացմանը [26]: Հավանաբար հավաքված մոնոցիտները միկրոգլիալ բջիջների նախորդներն են: Մոնոցիտներով Aβ-ն մաքրելու մեխանիզմները ներառում են բազմաթիվ ընկալիչներ, այդ թվում՝ Fcγ ընկալիչներ, SCA, CD36, RAGE և ցածր խտության լիպոպրոտեինային ընկալիչ-կապակցված սպիտակուց (LRP):

Չնայած մոնոցիտներն ունեն Aβ-ն ուղեղից մաքրելու ունակություն, սակայն այդ ունակությունը կարծես անարդյունավետ է Ալցիեյմերի հիվանդությամբ հիվանդների մոնոցիտներում [6]: Հնարավոր պատճառներից մեկն այն է, որ մոնոցիտների հատկությունները կարող են փոփոխվել ԱԶ-ով հիվանդների շրջանում: Վերահսկիչ խմբերի մոնոցիտներից ստացված մակրոֆագերն ավելի լավ են ֆագոցիտոզի ենթարկում Aβ-ն, քան ԱԶ հիվանդների մոնոցիտներից ստացված մակրոֆագերը [6]:

Այնուամենայնիվ, այս մեխանիզմները դեռ պարզ չեն: ԱԶ-ով հիվանդների մոնոցիտները ոչ միայն պակաս արդյունավետ են Aβ-ի ֆագոցիտոզի մեջ, այլև Aβ-ն տեղափոխում են նեյրոններից արյան անոթներ և ապոպտոզից հետո արտազատում ֆիբրիլյար Aβ՝ հանգեցնելով ուղեղային ամիլոիդային անգիոպաթիայի [27]: Հաշվի առնելով մոնոցիտների դրական դերը՝ կան ուսումնասիրություններ, որոնցում փորձ է կատարվել օգտագործել այս բջջային տեսակը ԱԶ-ով հիվանդների շրջանում Aβ-ն մաքրելու համար: Ըստ

մեկ այլ ուսումնասիրության, որում օգտագործվել է ԱՅ-ի 3xTg-AD մկան մոդելը և ուսումնասիրվել է լեյկոցիտների վրա նեպրիլիզինի էսթերասիան, ցույց է տրվել, որ Aβ-լուծող այս ֆերմենտը կարող է նվազեցնել լուծելի ուղեղի Aβ պեպտիդի մակարդակը: Ավելին՝ նման բուժումը ուղեղում չի առաջացրել մոնոցիտների զգալի կուտակում [9]: Մոնոցիտները կարող են փոխակերպվել միկրոգլիայի ԱՅ-ի զարգացման ընթացքում, և ոսկրածուծից ստացված նախորդող բջիջներից առաջացած այս միկրոգլիալ բջիջներն ավելի արդյունավետ են Aβ-ն ֆագոցիտոզի ենթարկելու գործընթացում՝ ռեզիդենտ միկրոգլիայի համեմատ: Այս ուսումնասիրությունները ընդգծեցին ոսկրածուծից ստացված նախորդող բջիջների առողջ անհատներից ԱՅ-ով հիվանդներին փոխապատվաստելու ներուժը՝ որպես ապագա թերապևտիկ մոտեցում [29]:

### Միկրոգլիա-մոնոցիտ փոխազդեցությունը

ԱՅ մոդելներում դիտարկվել են բազմաթիվ միկրոգլիայի և մոնոցիտների փոխազդեցություններ, որոնք կարևոր դեր ունեն նեյրոբրոքսման և ծերունական վահանիկների ֆագոցիտոզի գործընթացներում: Կարելի է առանձնացնել M1/M2 պոլարիզացիայի մոդելները, TREM2-APOE ազդանշանային ուղին և ցիտոկինային ցանցի ճանապարհը: Մասնավորապես, M1/M2 պոլարիզացիայի մոդելում M1 ֆենոտիպը պրոբրոքսային է, արտադրում է ռեակտիվ թթվածնային տեսակներ (ROS), TNF-α և IL-6, որը նպաստում է նեյրոնների դեգեներացիային, իսկ M2 ֆենոտիպը հակաբրոքսային և վերականգնողական է, արտադրում է IL-10, TGF-β և խթանում վահանիկների ֆագոցիտոզը [2]:

TREM2-APOE ազդանշանային ուղին ևս կարևոր դեր ունի. TREM2-ի ակտիվացումը միկրոգլիայում խթանում է վահանիկների ֆագոցիտոզը, իսկ APOE

գենոտիպերը կարգավորում են միկրոգլիայի DAM/MGnD ֆենոտիպների փոխակերպումը [13]:

Ցիտոկինային ցանցը՝ ներառյալ IL-1β-ն, TNF-α-ն, IL-6-ը և MCP-1-ը, միջնորդում է միկրոգլիա-մոնոցիտ փոխազդեցությունները: Ֆագոցիտոզից հետո միկրոգլիան արձակում է քեմոկիններ, որոնք ներգրավում են մոնոցիտները և աջակցում իրենց պաշտպանական ֆունկցիաներին [10]:

### Թերապևտիկ որոշ մոտեցումներ

Առանձնացնելք մի քանի մոտեցում՝ միկրոգլիայի թիրախավորումը, մոնոցիտների մոդուլացումը և կոմբինացված մոտեցումը: Թերապևտիկ առումով միկրոգլիան կարող է լինել նպատակային թիրախ. TREM2-ի ակտիվացումը բարելավում է DAM (disease-associated microglia) ֆագոցիտոզը, մինչդեռ CSF1R ինհիբիտորները ժամանակավորապես նվազեցնում են պրոբրոքսային միկրոգլիայի ակտիվությունը [17]: Մոնոցիտների մոդուլացիան՝ Ly6C մոնոցիտների ներգրավման խթանումով կամ քեմոկինային/ցիտոկինային ազդանշանների փոփոխությամբ, աջակցում է վահանիկների հեռացմանը [16]: Այսպիսով, միկրոգլիա-մոնոցիտ փոխազդեցությունների համատեղ թիրախավորումը կարող է նվազեցնել նեյրոբրոքսումը և պահպանել նեյրոնների ֆունկցիան [3]:

Հարկ է նշել, որ դիտարկվում է ևս մեկ վարկած. գլխալ բջիջները կարող են տրանսֆորմացվել և արդյունքում վերածվել նեյրոնների:

### Եզրակացություն

Այսպիսով, ակներև է դառնում, որ միկրոգլիայի և մոնոցիտների ակտիվացմամբ (մոդուլյացիայով) պայմանավորված աշխատանքները խոստումնալից են դառնում ԱՅ-ի բուժման մեջ:

## ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. '2023 Alzheimer's disease facts and figures' (2023) *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 19(4), pp. 1598–1695. Available at: <https://doi.org/10.1002/ALZ.13016>. Alonso, A.D.C. *et al.* (2006) 'Polymerization of hyperphosphorylated tau into filaments eliminates its inhibitory activity', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(23), p. 8864. Available at: <https://doi.org/10.1073/PNAS.0603214103>.
2. Cherry, J.D., Olschowka, J.A. and O'Banion, M.K. (2014) 'Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed' *Journal of neuroinflammation*, 11. Available at: <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-98>.
3. Deczkowska, A. *et al.* (2018) 'Disease-Associated Microglia: A Universal Immune Sensor of Neurodegeneration', *Cell*, 173(5), pp. 1073–1081. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.003>.
4. Doens, D. and Fernández, P.L. (2014) 'Microglia receptors and their implications in the response to amyloid  $\beta$  for Alzheimer's disease pathogenesis', *Journal of neuroinflammation*, 11. Available at: <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-48>.
5. Fan, Z. *et al.* (2017) 'An early and late peak in microglial activation in Alzheimer's disease trajectory', *Brain: a journal of neurology*, 140(3), pp. 792–803. Available at: <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWW349>.
6. Fiala, M. *et al.* (2005) 'Ineffective phagocytosis of amyloid-beta by macrophages of Alzheimer's disease patients', *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 7(3), pp. 221–232. Available at: <https://doi.org/10.3233/JAD-2005-7304>.
7. Geissmann, F., Jung, S. and Littman, D.R. (2003) 'Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties', *Immunity*, 19(1), pp. 71–82. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(03\)00174-2](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(03)00174-2).
8. Ginhoux, F. *et al.* (2010) 'Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages', *Science (New York, N.Y.)*, 330(6005), pp. 841–845. Available at: <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1194637>.
9. Guan, H. *et al.* (2009) 'Peripherally expressed neprilysin reduces brain amyloid burden: a novel approach for treating Alzheimer's disease', *Journal of neuroscience research*, 87(6), pp. 1462–1473. Available at: <https://doi.org/10.1002/JNR.21944>.
10. Heneka, M.T. *et al.* (2015) 'Neuroinflammation in Alzheimer's disease', *The Lancet. Neurology*, 14(4), pp. 388–405. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5).
11. Hickman, S.E. and Khoury, J. E. (2010) 'Mechanisms of Mononuclear Phagocyte Recruitment in Alzheimer's Disease', *CNS & neurological disorders drug targets*, 9(2), p. 168. Available at: <https://doi.org/10.2174/187152710791011982>.
12. El Khoury, J. *et al.* (2007) 'Ccr2 deficiency impairs microglial accumulation and accelerates progression of Alzheimer-like disease', *Nature medicine*, 13(4), pp. 432–438. Available at: <https://doi.org/10.1038/NM1555>.
13. Krasemann, S. *et al.* (2017) 'The TREM2-APOE Pathway Drives the Transcriptional Phenotype of Dysfunctional Microglia in Neurodegenerative Diseases', *Immunity*, 47(3), pp. 566–581.e9. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.008>.
14. Krishnamurthy, H.K. *et al.* (2025) 'An overview of the genes and biomarkers in Alzheimer's disease', *Ageing Research Reviews*, 104. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102599>.
15. Malm, T. *et al.* (2010) 'The role and therapeutic potential of monocytic cells in Alzheimer's disease', *Glia*, 58(8), pp. 889–900. Available at: <https://doi.org/10.1002/GLIA.20973>.
16. Michaud, M. *et al.* (2013) 'Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases', *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(12), pp. 877–882. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.009>.
17. Olmos-Alonso, A. *et al.* (2016) 'Pharmacological targeting of CSF1R inhibits microglial proliferation and prevents the progression of Alzheimer's-like pathology', *Brain: a journal of neurology*, 139(Pt 3), pp. 891–907. Available at: <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWV379>.
18. Patel, A.A. *et al.* (2017) 'The fate and lifespan of human monocyte subsets in steady state and systemic inflammation', *The Journal of experimental medicine*, 214(7), pp. 1913–1923. Available at: <https://doi.org/10.1084/JEM.20170355>.
19. Prinz, M., Jung, S. and Priller, J. (2019) 'Microglia Biology: One Century of Evolving Concepts', *Cell*, 179(2), pp. 292–311. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.053>.
20. Sjögren, M. *et al.* (2001) 'Both total and phosphorylated tau are increased in Alzheimer's disease', *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 70(5), p. 624. Available at: <https://doi.org/10.1136/JNPN.70.5.624>.
21. Song, G.J. and Suk, K. (2017) 'Pharmacological Modulation of Functional Phenotypes of Microglia in Neurodegenerative Diseases', *Frontiers in aging neuroscience*, 9(MAY). Available at: <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2017.00139>.
22. St-Pierre, M.K., Bordeleau, M. and Tremblay, M.É. (2019) 'Visualizing Dark Microglia', *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 2034, pp. 97–110. Available at: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9658-2\\_8](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9658-2_8).
23. Stalder, A.K. *et al.* (2005) 'Invasion of hematopoietic cells into the brain of amyloid precursor protein transgenic mice', *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(48), pp. 11125–11132. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2545-05.2005>.
24. Twarowski, B. and Herbet, M. (2023) 'Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease-Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review', *International journal of molecular sciences*, 24(7). Available at: <https://doi.org/10.3390/IJMS24076518>.
25. Wang, C. *et al.* (2023) 'The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease', *Frontiers in Immunology*, 14, p. 1117172. Available at: <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2023.1117172/FULL>.
26. Yamamoto, M. *et al.* (2005) 'Overexpression of monocyte chemotactic protein-1/CCL2 in beta-amyloid precursor protein transgenic mice show accelerated diffuse beta-amyloid deposition', *The American journal of pathology*, 166(5), pp. 1475–1485. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62364-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62364-4).
27. Zaghi, J. *et al.* (2009) 'Alzheimer disease macrophages shuttle amyloid-beta from neurons to vessels, contributing to amyloid angiopathy', *Acta neuropathologica*, 117(2), pp. 111–124. Available at: <https://doi.org/10.1007/S00401-008-0481-0>.
28. Zhang, S. (2019) 'Microglial activation after ischaemic stroke', *Stroke and vascular neurology*, 4(2), pp. 71–74. Available at: <https://doi.org/10.1136/SVN-2018-000196>.
29. Zhao, M. *et al.* (2020) 'The Roles of Monocyte and Monocyte-Derived Macrophages in Common Brain Disorders', *BioMed Research International*, 2020(1), p. 9396021. Available at: <https://doi.org/10.1155/2020/9396021>.

## РЕЗЮМЕ

## РОЛЬ МИКРОГЛИИ И МОНОЦИТОВ В РАЗВИТИИ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Карапетян Г.А.

Лаборатория нейронаук, Центр КОБРЕЙН, ЕМГУ

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, микроглия, моноциты, нейровоспаление.

Болезнь Альцгеймера (БА) – одна из наиболее частых причин когнитивных нарушений у пожилых людей, патогенез которой включает накопление амилоидных бляшек, гиперфосфорилирование тау-белка и нейровоспаление. В последние годы особое внимание уделяется роли микроглии и моноцитов в развитии и прогрессировании БА. Микроглия, как клетка врожденного иммунитета центральной нервной системы, участвует в фагоцитозе амилоидных бляшек, защите нейронов и поддержании гомеостаза. Однако ее длительная активация приводит к преобладанию провоспалительно-

го фенотипа и углублению нейрональной дегенерации. В то же время моноциты могут привлекаться в мозговую ткань и способствовать клиренсу Аβ, выступая в качестве дополнительного источника микроглии. Таким образом, становится ясно, что мероприятия, основанные на активации/модуляции микроглии и моноцитов, являются перспективными в лечении БА. В представленной работе обобщены современные данные о взаимодействии микроглии и моноцитов, фенотипической пластичности и их влиянии на патогенез болезни Альцгеймера, а также освещены возможности терапевтического воздействия на эти клетки.

## SUMMARY

## THE ROLE OF MICROGLIA AND MONOCYTES IN THE DEVELOPMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE AND NEUROINFLAMMATORY PROCESSES

Karapetyan G.A.

Neuroscience Laboratory, COBRAIN Center, YSMU

**Keywords:** Alzheimer's disease, microglia, monocytes, neuroinflammation

Alzheimer's disease (AD) is one of the most common causes of cognitive impairment in the elderly, the pathogenesis of which involves the accumulation of amyloid plaques, hyperphosphorylation of Tau protein, and neuroinflammation. In recent years, special attention has been paid to the role of microglia and monocytes in the development and progression of AD. Microglia, as an innate immune cell of the central nervous system, participates in the phagocytosis of amyloid plaques, protection of neurons, and maintenance of homeostasis. However, its prolonged activation leads to the predominance of a pro-inflamma-

tory phenotype and the deepening of neuronal degeneration. At the same time, monocytes can be recruited to the brain tissue and contribute to the clearance of Aβ, acting as an additional source of microglia. Thus, it becomes clear that activities involving the activation/modulation of microglia and monocytes show promise for the treatment of AD. The presented work summarizes current data on the interaction between microglia and monocytes, phenotypic plasticity, and their impact on the pathogenesis of AD, highlighting the possibilities of therapeutic targeting of these cells.

## ԲԱՐՁՐԱԳՈՒՅՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳՈՒՄ ՈՒՍԱՆՈՂՆԵՐԻ ԳՆԱՀԱՏՄԱՆ ՈՐԱԿԻ ԱՊԱՀՈՎՈՒՄԸ

Ավետիսյան Լ.Ռ.<sup>1</sup>, Բայկով Ա.Վ.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ԵՊԲՀ, վարչակապ

<sup>2</sup> ԵՊԲՀ, կրթական ծրագրերի բաժին

Ստացված է՝ 03.10.2025թ., գրախոսված է՝ 17.10.2025թ., ընդունված է՝ 30.10.2025թ.:

**Բանալի բառեր՝** բարձրագույն բժշկական կրթություն, կրթության որակ, գնահատման քաղաքականություն, գնահատման համակարգ, կառուցվածքային համապատասխանեցում:

Միջազգային չափորոշիչներին համապատասխանության անհրաժեշտությամբ պայմանավորված, համաձայն կրթության որակի ապահովման սկզբունքների անհրաժեշտ է բժշկական բուհի ուսումնական գործընթացի շարունակական մեթոդական ու կազմակերպական բարելավում՝ բուհի և շրջանավարտների մրցունակությունն ավելացնելու նպատակով [5, 11, 22]:

ԵՊԲՀ առողջապահական ոլորտի անընդհատ և ինտեգրված, բակալավրական և մագիստրոսական մասնագիտական կրթական ծրագրերի (ՄԿԾ) շրջանակներում մասնագետների պատրաստման գործընթացում առաջին հերթին կարևորվում է վերջնարդյունքների սահմանումը և դրանց համապատասխան գնահատման մեթոդների և տեսակների ընտրությունը: Գնահատումը ուսումնական գործընթացի ոչ միայն պարտադիր, այլև առանցքային բաղադրիչն է [3, 32, 40]: Պատշաճ գնահատմամբ կարելի է պարզել և հավաստել դասավանդման ու ուսումնառության արդյունքում վերջնարդյունքների ձեռքբերումը և փաստացի ձեռքբերված վերջնարդյունքների համապատասխանումը նախանշվածներին [7, 11, 40]:

Բժշկական կրթության արդի հիմնահարցերից մեկի՝ գնահատման շուրջ ընդհանուր ընկալումներ և արժեքներ ձևավորելու նպատակով ներբուհական երկխոսությունը ժամանակի պահանջ է և կարևորագույն նախապայման բուհական գնահատման համակարգի զարգացման և կատարելագործման համար

[6, 12, 26, 65]:

### Նպատակը

Հոդվածի նպատակն է վերլուծել բարձրագույն բժշկական կրթության որակի ապահովման տեսանկյունից գնահատման արդի մոտեցումները, ազգային և միջազգային չափորոշիչները, բացահայտել գնահատման համաշխարհային միտումները և ԵՊԲՀ-ում մշակվող գնահատման քաղաքականության հիմնական սկզբունքները:

### Նյութերը և մեթոդները

Սույն հոդվածը մշակելու համար օգտագործվել են համացանցում հասանելի անգլալեզու և հայալեզու հրապարակումներ. հոդվածներ, գիտաժողովների ժողովածուներ, զեկուցումներ, ուղեցույցներ, չափորոշիչներ, որակավորումների շրջանակներ, ազգային և ինտերնացիոնալ իրավական ակտեր:

### Արդյունքները և քննարկումը

Գնահատումը կարելի է բնորոշել որպես ուսանողի կողմից հստակ հանձնարարությունների կատարողականության ստուգման գործողություն [25]: Գնահատումը արժևորող գործընթաց է, որը, ակադեմիական չափորոշիչների կիրառման միջոցով չափելով որակը և խթանելով ուսուցումը, նախապատրաստում է ուսանողներին աշխատաշուկա դուրս գալուն [25, 62]: Գնահատումը ուսումնական գործընթացի դասավանդում-ուսումնառություն-գնահատում համալիրի առանցքային բաղադրիչն է [32, 40]: Այն ապահովում է դասավանդման և ուսումնառության գործընթացների ներդաշնակությունը (կառուցողական համապատասխանեցում) [23, 40]: Արդի կրթության մեջ գնահատումը դիտարկվում է որպես ուսումնառության շարժիչ ուժ [19, 63, 76]: «Ուսումնառության գնահատումը» համալրվում է «գնահատում ուսումնառության համար» պարադիգմով [40, 67]: Կան գնահատման երկու տեսակներ՝ ձևավորող և ամփոփիչ [7, 40]: Ուսումնառության նախորդող փուլի արդյունքում ուսանողի մնացորդային գիտելիքները որոշելու նպատակով

### \* ՆԱՍԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՅԵ

#### Ա.Վ. Բայկով

ԵՊԲՀ, կրթական ծրագրերի բաժին

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոյունի 2

Էլ. փոստ՝ msejournal@yahoo.com

Հեռ.՝ (+374) 10 301 000, ներքին՝ 301

տակով երբեմն կիրառվում է նաև հայտորոշիչ գնահատումը, որը նախնական գնահատման տեսակ է և կիրառվում է նախքան ուսուցման մեկնարկը՝ ուսուցման արդյունավետությունը բարձրացնելու և այն պատշաճ կերպով պլանավորելու նպատակով [3, 44]:

### Ձևավորող և ամփոփիչ գնահատում

**Ձևավորող գնահատումը** սովորաբար ընթացիկ լսարանային գնահատման տեսակ է, որն իրականացվում է դասընթացի ամբողջ ընթացքում ուսումնառությունը բարելավելու նպատակով [40, 47, 55]:

**Ամփոփիչ գնահատումը** գնահատման մեկ այլ տեսակ է՝ ուսանողի աշխատանքին տրված պաշտոնական գնահատման միջոց (թվանշան), որն արտացոլում է ուսանողի կողմից անհրաժեշտ բովանդակության յուրացման փաստը: Այն սովորաբար անցկացվում է դասընթացի և ծրագրի ավարտին [40, 61]:

Ընթացիկ և ամփոփիչ գնահատման մեթոդները պետք է ընտրվեն, հիմնավորվեն և հաստատվեն՝ ըստ բուհական գնահատման համակարգի հիմնարար սկզբունքների՝ համապատասխանելով բուհական կարգերին ու ընթացակարգերին, և մանրամասն նկարագրվեն ամեն դասընթացի համար:

### Բժշկական կրթության գնահատման արդի մոտեցումները

Բժշկական կրթության գնահատման արդի մոտեցումները ներառում են մեթոդների, գործիքների և ձևաչափերի լայն շրջանակ: Դրանցից են բազմակի ընտրությամբ պատասխաններով հարցերը (ԲԸՊՅ, Multiple Choice Questions, MCQs) [9, 36, 39, 64], կարճ պատասխանով հարցերը (ԿՊՅ, short answer questions) [17, 66], ընթացակարգային հմտությունների անմիջական դիտարկումը (ԸՅԱԴ, direct observation of procedural skills, DOPS) [3, 42], օբյեկտիվ կառուցվածքային կլինիկական քննությունը (ՕԿԿՔ, objective structured clinical examination, OSCE) [22, 50], օբյեկտիվ կառուցվածքային գործնական քննությունը (ՕԿԳՔ, objective structured practical examination, OSPE) [7, 21, 30], կլինիկական գնահատման ոչ ծավալուն վարժությունը (ԿԳՈԾԿ, Mini-Clinical Evaluation Exercise, mini-CEX) [3, 20], «ստանդարտացված բուժառու» և «կամավոր ամբուլատոր բուժառու» մեթոդները (standardized patients and volunteer outpatients), 360° գնահատումը (360 degree assessment) [21, 28, 31, 43, 51]: Կիրառվում են նաև դասական բանավոր հարցումը և քննությունը [36, 60], կուրսային աշխատանքն և զեկուցումը [54] և այլ մեթոդներ [35, 40, 56]:

Կլինիկական կարողունակության գնահատման Միլլերի բուրգի հիերարխիկ մոդելի տարբեր մակարդակների համար կիրառվում են համապատասխան գնահատման գործիքներ, ըստ որում՝ գնահատման ամեն մեթոդ ունի առավելություններ և թերություններ: Միայն բազմաբաղադրյալ համակարգի շնորհիվ է հնարավոր գնահատել մասնագիտական կարողունակության բոլոր բաղադրիչները [3, 7, 15, 18, 21, 45]: Այս տրամաբանության հաշվառմամբ Վան դեր Վյուտենը առաջարկել է գնահատման գործիքների կիրառելիության կոնցեպտուալ մոդելը [1, 68, 69]: Այս մոդելի համաձայն՝ վերջնական գնահատականը ձևավորվում է ստուգման տարբեր գործիքներով գրանցված գնահատականների և դրանց ազդեցության գործակիցների բազմապատկմամբ ստացված բաղադրիչների գումարով:

### Բացարձակ և հարաբերական գնահատում

Գնահատականի ձևավորման տեսանկյունից գնահատման մեթոդաբանությունները լինում են բացարձակ և հարաբերական:

**Բացարձակ կամ չափանիշների վրա հիմնված գնահատում:** Այս դեպքում գնահատվում են ուսանողների գիտելիքները, հմտություններն ու կարողունակությունը հստակ սահմանված չափանիշի հիման վրա: Այս մեթոդաբանության առավելությունն այն է, որ ուսանողներն ուղղակիորեն չեն համեմատվում մեկը մյուսի հետ, և բոլորը հնարավորություն ունեն հաղթահարելու սահմանված նշանոցը. գերազանց, բավարար, լավ և անբավարար գնահատականների մասնաբաժինները ուսանողական խմբի համար սահմանափակ չեն [29, 33]:

**Հարաբերական կամ սանդղակի վրա հիմնված գնահատում:** Սա նորմալ բաշխմամբ գնահատման համակարգ է, ըստ որի ուսանողների առաջադիմությունը գնահատվում է հարաբերական կարգով. գերազանց, բավարար, լավ և անբավարար գնահատականների մասնաբաժինները ուսանողական խմբի համար նախապես սահմանված են [1, 3]: Այն ուսանողներին ստիպում է մրցակցելու միմյանց հետ և սահմանելու հարաբերական փոփոխական շեմեր՝ հեշտացնելով ուսանողի պրոցենտիլային ռեյտինգի հաշվարկը [1, 44 7]: Սակայն նման գնահատման արդյունքները տվյալ խմբի սահմաններից դուրս կիրառելի չեն: Այս մեթոդաբանությունը հնարավորություն չի տալիս ընդհանրացումներ ու եզրակացություններ անելու ֆակուլտետի կամ բուհի մակարդակներում [3, 29, 33]: Բժշկական կրթության ասպարեզում բացարձակ կամ չափանիշների վրա հիմնված գնահատման համեմատ

այն ունի ավելի քիչ վստահելիության ցուցանիշ և գնահատող դասախոսից մեծ կախյալություն [58]:

### **Բժշկական կրթության համաշխարհային ֆեդերացիայի բազային բժշկական կրթության որակի ստանդարտների պահանջները գնահատման վերաբերյալ**

Բժշկական կրթության համաշխարհային ֆեդերացիան (World Federation for Medical Education, WFME, ԲԿՐՖ) հատուկ ուշադրություն է դարձնում գնահատմանը: Այն ԲԿՐՖ դիպլոմային բժշկական կրթության որակի բարելավման 8 չափանիշներից 3-րդն է [19]: Ըստ ԲԿՐՖ-ի այդ չափանիշի՝ գնահատումը պետք է ապահովի, խթանի, ուղղորդի, ձևավորի և բարելավի ուսումնառությունը՝ ապահովելով հետադարձ կապ: Բուհի և շահակիցների խնդիրները լուծելու նպատակով բուհը պետք է ունենա բազում ստուգման բաղադրիչներ ներառող գնահատման համակարգ հետևյալ չափորոշիչներով [19].

**1. Գնահատման քաղաքականություն և համակարգ.** ա) բուհը պետք է ունենա ստուգման գործընթացը նկարագրող քաղաքականություն (ընթացակարգ), բ) բուհը պետք է ունենա կենտրոնացված համակարգ՝ կրթական ծրագրի վերջնարդյունքներին համապատասխան բազում գնահատումների միջոցով գնահատման քաղաքականություն իրականացնելու համար, գ) բոլոր շահակիցները պետք է տեղեկացված լինեն գնահատման քաղաքականության վերաբերյալ:

Գնահատման քաղաքականությունը կենտրոնացված համակարգի միջոցով պետք է ուղղորդի և կանոնակարգի առաջինիս կիրառումը՝ գիտելիքի, կյանիկական հմտությունների և բժշկին բնորոշ վարքագծի ձևավորմանն ուղղված բազում ձևավորող և ամփոփիչ գնահատող մեթոդների ներդրմամբ: Գնահատման քաղաքականությունը պետք է համապատասխանի բուհի առաքելությանը, ակնկալվող կրթական վերջնարդյունքներին, առկա ռեսուրսներին և համատեքստին:

**2. Գնահատում՝ ուսումնառությանն օժանդակելու համար.** ա) բուհը պետք է ունենա գործող գնահատման համակարգ, ըստ որի՝ ուսանողներին պարբերաբար տրամադրվում է հետադարձ կապ իրենց ուժեղ և թույլ կողմերի մասին և օժանդակում է ուսումնառությանը, բ) դասավանդման և ուսումնառության հետ փոխկապակցված ձևավորող գնահատումները պետք է ապահովեն ուսանողների պոտենցիալի դրսևորումը:

Չետադարձ կապը կրթական առաջընթացի արդյունավետ գործիքներից է: Այն հնարավորություն է տալիս վաղ հայտնաբերելու ցածր առաջադիմությամբ

ուսանողներին դեռևս ցածր կուրսերում և տրամադրելու անհրաժեշտ խորհրդատվություններ:

**3. Գնահատումը որպես որոշում կայացնելու օժանդակող գործողություն.** ա) բուհը պետք է ունենա գնահատման համակարգ, որն ապահովում է ուսանողների առաջխաղացումը և ՄԿԾ-ի բարեհաջող կատարումը, բ) ամփոփիչ գնահատումները պետք է համապատասխանեն դասընթացների նախանշված վերջնարդյունքներին, գ) գնահատումը պետք է լինի լավ մշակված և պլանավորված՝ վստահելի և վավերական գնահատականներ ապահովելու համար:

Ինստիտուցիոնալ հաշվետվողականության համար գնահատումը՝ որպես որոշում կայացնելու օժանդակող գործիք, անփոխարինելի է: Գնահատումը պետք է լինի արդար թե՛ առանձին վերցրած ուսանողի, թե՛ ուսանողների խմբի նկատմամբ՝ կարողունակության բոլոր ասպեկտների ստուգմամբ:

**4. Որակի հսկում.** ա) բուհը պետք է ունենա գործուն մեխանիզմներ գնահատման որակն ապահովելու համար, բ) գնահատման արդյունքները պետք է կիրառվեն դասախոսական կազմի, դասընթացների և բուհի արդյունավետությունը բարելավելու նպատակով:

Գնահատման ինչպես առանձին տեսակների, այնպես էլ ամբողջ գնահատման համակարգի պարբերական վերանայումը շատ կարևոր է բուհի համար: Գնահատումների վերաբերյալ տվյալները և շահակիցներից ստացված հետադարձ կապն անհրաժեշտ է կիրառել գնահատման որակը, գնահատման համակարգը, դասընթացը և բուհի աշխատանքն ընդհանրապես բարելավելու նպատակով [4, 19]:

### **Բարձրագույն բժշկական կրթության ստանդարտացումը և հավատարմագրումը**

Միջազգային շուկայում բժշկական համալսարանների և հատկապես նոր մասնավոր բուհերի քանակն ավելանալու պատճառով կրթության ոլորտում առաջացող որակի խնդիրներով ու գլոբալ առողջապահական շուկայի ձևավորմամբ պայմանավորված անհրաժեշտ է իրականացնել խիստ կարգավորում [27]: Դեռևս 1998-ին ԲԿՐՖ-ի կողմից հայտարարվեց համաշխարհային մակարդակով բժշկական բուհերի հավատարմագրումը ընդլայնելու մտադրության մասին [38]: Միջազգային աշխատանքային խմբերը մշակեցին բժշկական ուսուցման երեք մակարդակների՝ բազային (դիպլոմային մակարդակ) կրթության, հետբուհական և շարունակական մասնագիտական զարգացման գլոբալ ստանդարտներ: Դիպլոմային մակարդակի ստանդարտներն առաջինն էին մշակվել և շատ երկրների կրթական բարեփոխումների կի-

զակետում էին. դրանք արժանացան լայն քննարկման և բարձր գնահատականի: Դրանք ԲԿՅՖ-ի կողմից ընդունվեցին 2001 թվականին, իսկ պաշտոնապես ներկայացնելուց առաջ փորձարկվել և վավերացվել էին փորձնական հետազոտություններում և ընդունվել մի շարք բժշկական դպրոցների կողմից [34, 70, 74]: Ստանդարտները նախատեսված չէին ազգային կրթական համակարգերի լիազորությունները թուլացնելու կամ բարձրագույն բժշկական կրթությունն ամբողջ աշխարհում միատեսակ դարձնելու համար [41]: Դրանք նախագծված էին որպես կրթական բարեփոխումների գործիք՝ բժշկական բուհերի ինքնավերլուծության և ինքնագնահատման գործընթացները խթանելու համար: Գլոբալ ստանդարտներին զուգահեռ մեծացավ ճնշումը՝ զարգացնելու բժշկական դպրոցների հավատարմագրման ծրագրերը՝ որպես որակի բարելավման գործիքներ: Անդամ պետությունների հետ խորհրդակցությունների արդյունքում հրապարակվեցին Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության (ԱԶԿ) և ԲԿՅՖ Յավատարմագրման ուղեցույցները [72]: Ուղեցույցները նկարագրում էին հավատարմագրման հիմնական բաղադրիչները՝ ինստիտուցիոնալ ինքնագնահատում, արտաքին հավատարմագրման գործակալության գնահատում և գործակալության վերջնական զեկույցի և հավատարմագրման արդյունքի հրապարակում [71, 73]: 2016 թվականին ԱԶԿ Գլոբալ աշխատուժի ռազմավարությունը ներառեց աշխատուժի քաղաքականության հիմնադրույթները՝ համընդհանուր առողջապահությունն ապահովելու նպատակով՝ որպես համապարփակ առողջապահական աշխատանքի շուկայի շրջանակ [71, 75]: 2020 թվականին ԲԿՅՖ-ի կողմից ընդունվեց ներկայումս գործող բազային բժշկական կրթության ԲԿՅՖ-ի չափանիշների վերանայված տարբերակը (Basic medical education WFME global standards for quality improvement. The 2020 revision) [19]: Չնայած այն հանգամանքին, որ բազային բժշկական կրթության այս համապարփակ համաշխարհային ստանդարտների լիարժեք իրագործումը դեռևս մնում է անորոշ՝ պայմանավորված COVID-19-ի համավարակով, աշխարհի բազում շրջաններում պատերազմական գործողությունների ակտիվացմամբ, արևելք-արևմուտք լարվածության ավելացմամբ, ԱԶԿ-ից Ամերիկայի Միացյալ Նահանգների դուրս գալու փաստով, ներկայումս այն ընկալվում և ընդունվում է որպես համոզիչ ուղեկցային փաստաթուղթ: Այն բնութագրում է բազային բժշկական կրթության համաշխարհային արդի դիսկուրսը:

Ներկայումս աստիճանաբար «ուսումնառության

գնահատումը» համայնվում է «գնահատում ուսումնառության համար» և «գնահատումը՝ որպես ուսումնառություն» պարադիգմերով [40, 57, 67]: Գնահատումը դիտարկվում է որպես ուսումնառության շարժիչ ուժ [19, 63, 76]:

Ուշագրավ է, որ ՀՀ-ում գնահատման ստանդարտավորում և ներդաշնակեցում ապահովող պարտադիր ազգային գործիք դեռևս գոյություն չունի, այնինչ ԲԿՅՖ-ն հատուկ ուշադրություն է դարձնում գնահատմանը [19]: Վերբուհական (ուլտրային) մակարդակով համընդհանուր ազգային պահանջների (օր.՝ անընդհատ և ինտեգրված ՄԿԾ-ների շրջանավարտների պարտադիր նվազագույն հմտությունների և կարողունակության, դրանց համապատասխանեցված ստուգման տեսակների և մեթոդների ցանկ) հաստատումը և ՀՀ բժշկական բուհերի ամփոփիչ ավարտական քննությունների միասնականացումը կարող են ազգային մակարդակով բժշկական կրթության որակի բարելավման խոստումնալից լուծում լինել:

Ամփոփելով վերոբերյալը՝ կարելի է ձևակերպել պատշաճ գնահատման սկզբունքներ, որոնց համընդհանուր ընկալումը բուհական ներքին և արտաքին շահակիցների կողմից, ըստ մեզ, անհրաժեշտ է գնահատման որակն ապահովելու և որակավորումների արժանահավատ շնորհման տեսանկյունից:

### Պատշաճ գնահատման սկզբունքներ

1. Ուսանողի գնահատումը փոխկապակցված է բուհի և հանրության կրթական արժեքների հետ [65]: Գնահատումը ուսումնական գործընթացի վերջնակետ չէ, այլ ուսումնական գործընթացի բարելավման շարժիչ ուժ [76]:
2. Գնահատման բազմաչափ, ինտեգրված, կատարողականով հավաստվող և ուսումնառությունն արտացոլող լինելու դեպքում վերջինիս արդյունավետությունը շոշափելիորեն ավելանում է [19, 43]: Գնահատումը պետք է ունենա մեթոդական բազմազանություն և ներառի փաստացի կատարողականի պարբերական գնահատումը՝ առաջընթացը և ինտեգրացիայի ավելացող աստիճանն ապահովելու համար:
3. Գնահատումը նպատակին միտված գործընթաց է, այն համադրում և համեմատում է նախանշված և ուսանողի կողմից փաստացի ձեռքբերված կրթական վերջնարդյունքները: Գնահատման արդյունավետությունն առավել մեծ է ՄԿԾ-ի, մոդուլի և այլ կրթական միավորների նպատակների

և ակնկալվող կրթական վերջնարդյունքների հստակ ձևակերպված լինելու դեպքում: ՄԿԾ-ի բոլոր նախանշված վերջնարդյունքները, ըստ որդեգրված չափորոշիչների տիրույթների, պետք է պատշաճորեն ստուգվեն [11, 22, 37, 40]:

4. Պնահատման կադապարների կիրառումը (ծրագրային վերջնարդյունքների և դրանց համապատասխանեցված գնահատման կոնցեպտուալ քարտեզ) ավելացնում է գնահատման վավերականությունն ու հուսալիությունը [37, 48, 49]:
5. Դասավանդում-ուսումնառություն-գնահատում կադապարների լրամշակումը և ներդրումը կնպաստի դասավանդողների և դասընթաց մշակողների մեթոդական մակարդակի և գնահատման համակարգի արդյունավետության մեծացմանը [11, 40, 53]:
6. Առավել արդյունավետ է պարբերական գնահատումը. այն ունի կուտակային ազդեցություն և առավել արդյունավետ է պլանավորված գործողությունների շարքի դեպքում [55]: Պնահատման գործընթացը ևս պետք է աստիճանաբար բարելավվի և զարգացվի վերահանված խնդիրները շտկելու նպատակով:
7. Պնահատման հաջողությունը խարսխված է ուսումնական գործընթացի բոլոր շահակիցների միջև փոխվստահության վրա: Դրա գրավականը ընդհանուր արժեքների և համապատասխանեցված շահերի, կլինիկական կարողությունների և ազնիվ հաղորդակցման վրա կենտրոնացում է [26]:
8. Պնահատման համակարգը նպաստում է առավել շոշափելի բարելավմանը, երբ այն հասկանալի է և ընդունելի կրթական համայնքի բոլոր շերտերի կողմից (դասավանդողներ, վարչակազմ, ուսանողներ, շրջանավարտներ, հոգաբարձուներ, գործատուներ) [19]:
9. Պնահատման մեթոդաբանական համաշխարհային նորույթների և դասական մոտեցումների նորովի ընկալման վերաբերյալ դասավանդող անձնակազմի պարբերաբար և օրինակների քննարկմամբ վերապատրաստումները կբարելավեն մեթոդական տեսանկյունից գնահատման համապատասխանությունը [2]:
10. Պնահատումը նպատակային է, երբ մեկնարկում է բժշկական պրակտիկային առնչվող կիրառական տեսանկյունից և բացահայտում իրական մասնագիտական խնդիրներ [51]:
11. Պնահատումը վերձանում է տեղեկատվությունը՝ ուսուցումը բարելավելու նպատակով: Պնահատման մոտեցումները պետք է ապահովեն շահակիցների կողմից ընկալելի (վստահելի, համոզիչ և որոշումներ ընդունելիս կիրառելի) պատշաճ ապացույցների ստեղծումը [2]:

12. Պնահատումը որոշում կայացնողների հարցերից մեկնարկող և բխող գործընթաց է: Տեղեկության հավաքագրելու, վերլուծելու և մեկնաբանելու փուլերում այն նպաստում է շարունակական բարելավմանը՝ որակի ապահովման սկզբունքներին համապատասխան [2]:

13. Պնահատման որակը որոշվում է հետևյալ չափանիշներով՝ վավերականությամբ, հուսալիությամբ, համարժեքությամբ, կատալիտիկ ազդեցությամբ, կրթական ազդեցությամբ, իրագործելիությամբ և կիրառելիությամբ [46, 62]:
14. Պնահատումը առավելագույն չափով կնպաստի բարելավմանը, եթե այն ինստիտուցիոնալ որակի ապահովման համակարգի մաս է կազմում [5, 19]: Պնահատումը ինքնանպատակ չէ, մեկուսացված գնահատման արդյունավետությունը սովորաբար փոքր է:
15. Պնահատման միջոցով դասավանդողներն իրացնում են ուսանողների և հանրության նկատմամբ պատասխանատվությունը: Հանրությունը կրթական գործընթացում ունի իր ուրույն և անքակտելի մասնաբաժինը, իսկ բուհը՝ հանրությանը ծառայելու և հաշվետվողականությամբ հանրային պահանջը բավարարելու հրամայական:
16. Վերբուհական մակարդակով համընդհանուր ազգային պահանջների հաստատումը և լիցենզավորման քննության ինստիտուտի ներքո ՀՀ բժշկական բուհերի ամփոփիչ ավարտական քննությունների միասնականացումը կարող են ազգային մակարդակով բժշկական կրթության որակի բարելավման խոստումնալից լուծում լինել:

### ԵՊԲՀ-ում գնահատման քաղաքականության հիմնադրույթները

ԵՊԲՀ-ում ՄԿԾ-ների ուսումնառության վերջնարդյունքները գնահատելու համար պարբերաբար իրականացվում է հետևյալ հարցերի ուսումնասիրությունը.

1. Արդյոք ՄԿԾ-ն ապահովում է վերջնարդյունքները:
2. Ի՞նչ սկզբունքներով է իրականացվում դասավանդման և ուսումնառության գնահատումը:
3. ՄԿԾ-ն ձևավորող և ամփոփիչ ի՞նչ գնահատում է կիրառում:

4. Հաշվառվում է արոյոք ներքին և արտաքին շահակիցների կարծիքը:

Այս հարցերի պատասխանները ստացվում են ամբիոնների, կրթական ծրագրերի ղեկավարների, որակի գնահատման պատասխանատուների, ակադեմիական խորհուրդների կողմից գնահատման ուղղակի և անուղղակի մեթոդների կիրառմամբ իրականացվող հետազոտությունների և վերլուծությունների հիման վրա: Այդ տվյալները հասանելի են դառնում և՛ ներքին, և՛ արտաքին շահակիցներին համալսարանական կայքի և պարբերականների միջոցով [2, 4, 12]:

Նշված բոլոր տվյալների օգտագործումը միտված է ՄԿԾ-ների վերջնարդյունքների մշտադիտարկումն ու վերանայումը օպտիմալացնելու և շնորհվող որակավորումների արժանահավատությունը մեծացնելու նպատակին [3, 4, 6]: Միայն վերջին երեք տարիների ընթացքում այս ուղղությամբ կատարվող աշխատանքներն ամփոփվել են կրթական վերջնարդյունքների քարտեզավորմամբ՝ համապատասխանեցնելով ՀՀ որակավորումների առողջապահական ոլորտային շրջանակներին:

Ընդգծենք, որ գնահատման հաջողությունը խարսխված է ուսումնական գործընթացի բոլոր շահակիցների միջև փոխվստահության վրա: Գնահատումը չպետք է լինի գործընթացի հիմնական նպատակ կամ «պատժիչ» գործիք, որը հաճախ, հատկապես ուսանողների կողմից այդպես էլ ընկալվում է: Գնահատման պատշաճ մեթոդաբանությամբ կարելի է պարզել, թե արոյոք ուսուցումը հանգեցրել է ակնկալվող վերջնարդյունքների ձեռքբերմանը, այսինքն՝ թե որքանով են փաստացի ձեռքբերված վերջնարդյունքները համապատասխանում նախանշվածներին [3, 11, 40]: Որքան մեծ է դրանց միջև անհամապատասխանությունը, այնքան թերի է իրականացվել դասավանդումը և ուսումնառությունը, կամ այնքան սխալ մեթոդներ են կիրառվել գնահատման համար: Հատկապես ընթացիկ ձևավորող գնահատումը լավ հնարավորություններ է տալիս դասավանդման և ուսումնառության ընթացիկ խնդիրները վերհանելու և դրանք շտկելու համար:

Բազմաբաղադրյալ գնահատումը, որը ներառում է ընթացիկ ձևավորող գնահատում և ամփոփիչ գնահատում, ինչպես նաև դասընթացների միջև տարբերվող վերջնարդյունքահեն գնահատման բազմազան մեթոդների և տեսակների կիրառումը, գնահատման արդյունքների վերաբերյալ հետադարձ կապի ապահովումն ու արդյունքների մանրակրկիտ, բազմակողմանի վերլուծությունը էականորեն կբարելավեն կրթական գործընթացի ընդհանուր

արդյունավետությունը [6, 46]:

Ներկայումս համալսարանում մշակվում է բազային առողջապահական կրթության ստուգման նոր համապարփակ համակարգ՝ համաձայն գնահատման բուհական քաղաքականության ընդհանրական սկզբունքների [4]: Դրանք են՝

1. ՄԿԾ-ի և դասընթացների գնահատման պարտադիր վերջնարդյունքահեն լինելը (բացարձակ գնահատման մեթոդաբանություն),
2. բոլոր դասընթացների համար բազմաբաղադրյալ գնահատման պարտադիր լինելը,
3. բազմաբաղադրյալ համակարգում ամփոփիչ թեստային ստուգման բաղադրիչի մասնաբաժնի հստակ սահմանումը՝ վերջնական գնահատականի 50%-ի չափով,
4. գործնական (կլինիկական, լաբորատոր) հմտությունների և կարողունակության պարտադիր ստուգումը՝ գնահատմամբ,
5. ամփոփիչ գնահատման հետ մեկտեղ ձևավորող գնահատման պարտադիր լինելու սկզբունքը,
6. դասընթացի գնահատման տեսակների սահմանումը ՄԿԾ-ի ուսալանով,
7. վերջնական գնահատման տարբեր ձևերի կիրառումը.
  - ա. քննություն, երբ ամփոփիչ գնահատականը արտացոլվում է գնահատման 10-միավորանի սանդղակով՝ «գերազանց» (10-9), «լավ» (8-7), «բավարար» (6-5) և «անբավարար» (4-1) գնահատականներ,
  - բ. դիֆերենցված (տարբերակված) ստուգաբաժնի (արտացոլվում է գնահատականով, քննության նման, բայց իրականացվում է կիսամյակի ավարտին՝ մինչև քննաշրջանի մեկնարկը),
  - գ. ստուգաբաժնի ոչ տարբերակված գնահատում, ըստ որի՝ արդյունքը գնահատվում է «ստուգված» կամ «չստուգված» գնահատականով,
8. ամեն դասընթացի գնահատման գործընթացի (դասընթաց-յուրահատուկ ենթահամակարգ) նկարագրի հստակեցումը,
9. քննական և տարբերակված ստուգաբաժնի ավարտվող դասընթացների վերջնական գնահատականի ձևավորումը՝ ըստ մոդուլային բաղադրիչների կրեդիտային կշռի,
10. դասընթացի գնահատումը բարելավելու և գնահատման գործընթացի որակն ապահովելու նպատակով կիսամյակային պարբերականությամբ ԵՊԲՀ կրթության որակի գնահատման և ապահովման կենտրոնի կողմից օպերատիվ կերպով (մինչև հաջորդող կիսամյակի

մեկնարկը) հարցումների անցկացումը, իսկ անհրաժեշտության դեպքում նաև բազմաբաղադրյալ գնահատման համակարգի կարգաբերման նպատակով ֆոկոսխմբային քննարկումների կազմակերպումը:

Բարձրագույն բժշկական կրթության առանձնահատկություններից է ՄԿԾ-ների սահմանված վերջնարդյունքներով հմտությունների և կարողունակությունների մասնաբաժնի գերակշռումը, իսկ զուտ գիտելիքի մասնաբաժինը նպաստում է դրանց ձևավորմանը [13, 59]: Կարողունակության բոլոր տիրույթների գնահատումը պարտադիր նախապայման է որակավորման արժանահավատ շնորհման համար [52]: ԵՊԲՀ բազային բարձրագույն կրթության բոլոր կրթական ծրագրերի վերջնարդյունքները հիմնականում Միլլերի և Բլումի տաքսոնոմիկ բուրգերի բարձր մակարդակում են [8, 16, 24, 59]:

Ներկայումս ՀՀ-ում բարձրագույն (դիպլոմային մակարդակ) առողջապահական կրթության ազգային ստանդարտացման կարևոր գործիքներ են ՀՀ կրթության, գիտության, մշակույթի և սպորտի նախարարի կողմից 2020 թ. և 2022 թ. հաստատված որակավորումների ոլորտային շրջանակների բնութագրերը: ՀՀ «Բժշկություն» և «Ֆարմացիա» որակավորումների ոլորտային շրջանակների բնութագրերում հմտությունների և կարողունակության բաժինը ներկայացված է 4 ռուբրիկով ընդհանուր 5-ից [8, 13, 14]: ՀՀ Որակավորումների ազգային շրջանակի կրթական 7-րդ մակարդակի համար սահմանած ռուբրիկներով ևս հմտությունների ու կարողունակությունների մասնաբաժինը էականորեն գերակշռում է [10]: ԵՊԲՀ դիպլոմային կրթության մակարդակի բոլոր ՄԿԾ-ների դասընթացների գործող բազմաբաղադրյալ գնահատման տեսակները (ենթահամակարգերը) թարմացման փուլում են, մշակվում են նոր ենթահամակարգեր՝ ըստ համակարգի ընդհանրական սկզբունքների՝ պահպանելով ՄԿԾ-յուրահատուկ և դասընթաց-յուրահատուկ առանձնահատկությունները:

Բուհի ռազմավարական և զարգացման ծրագրերով ամրագրված գնահատման մեթոդների

բազմազանեցումը և բազմաբաղադրյալ համակարգերին ամբողջական անցումը արդեն իրականություն է: Որակի ապահովման տեսանկյունից պատշաճ գնահատման սկզբունքների համընդհանուր ընկալումը բուհական ներքին և արտաքին շահակիցների կողմից պարտադիր է գնահատման որակը, գնահատման համակարգը, դասընթացները և բուհի աշխատանքը բարելավելու համար:

Վերբուհական մակարդակով համընդհանուր ազգային պահանջների հաստատումը և բժշկական բուհերի ամփոփիչ ավարտական քննությունների միասնականացումը՝ լիցենզավորման քննության ինստիտուտի ներքո, շոշափելիորեն կբարելավի ազգային մակարդակով բժշկական կրթության որակը:

### Եզրակացություն

Պայմանավորված առողջապահական կրթական ծառայությունների միջազգային շուկայում սաստկացող մրցակցությամբ և միջազգային չափորոշիչներին համապատասխանելու անհրաժեշտությամբ՝ անհրաժեշտ է բարելավել բուհի դասավանդման, ուսումնառության և գնահատման կազմակերպումը՝ ըստ կրթության որակի ապահովման գաղափարախոսության: Գնահատումը թե՛ ուսումնառության, թե՛ ընդհանրապես ուսումնական գործընթացի բարելավման շարժիչ ուժերից է: Բազմաբաղադրյալ գնահատման համակարգի շրջանակներում վերջնարդյունքահեն մոտեցումը և գնահատման բազմազան մեթոդների կիրառումը, գնահատման արդյունքների վերաբերյալ հետադարձ կապի ապահովումն ու արդյունքների մանրակրկիտ, բազմակողմանի վերլուծությունը կարող են էականորեն բարելավել ուսումնական գործընթացի ընդհանուր արդյունավետությունը: Պետական մակարդակով ստուգման պահանջների հստակեցումը և բժշկական բուհերի ամփոփիչ ավարտական քննությունների միասնականացումը կապահովեն բժշկական կրթության որակի բարելավումը: Ըստ կրթության որակի ապահովման սկզբունքների՝ գնահատման համակարգի մշտական զարգացումը և կատարելագործումը կնպաստեն բուհի միջազգային մրցունակության ավելացմանը:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Ավետիսյան Լ., Չեքոյան Ա., Եսայան Լ., Մարգարյան Մ., Բայկով Ա., Ավետիսյան Ա., Շարիմանյան Լ. Գնահատման համակարգի արդիականացումը ԵՊԲՅ ստոմատոլոգիական ֆակուլտետում. Խ. Արմավրի անվան հայկական պետական մանկավարժական համալսարանի գիտական տեղեկագիր, N1 (48), 2025, Է. 119-137. <https://doi.org/10.24234/scientific.v1i48.198> :
2. Ավետիսյան Լ.Ռ., Բայկով Ա.Վ. Գնահատումը որպես բարձրագույն բժշկական կրթության որակի գրավական. Բժշկություն, գիտություն և կրթություն, 2025, թ. 39, Է. 78:
3. Ավետիսյան Լ.Ռ., Բայկով Ա.Վ., Պետրոսյան Լ.Չ. Բարձրագույն բժշկական կրթության համակարգում գնահատումը որպես ուսումնական գործընթացի կարևոր բաղադրիչ. գնահատման համակարգի էվոլյուցիան ԵՊԲՅ-ում. Բժշկություն, գիտություն և կրթություն, 2025, թ. 39, Է. 57-68. <https://doi.org/10.56936/18291775-2025.39-57>:
4. Ավետիսյան Լ.Ռ., Բայկով Ա.Վ., Պետրոսյան Լ.Չ. Բարձրագույն բժշկական կրթության համակարգում գնահատումը որպես ուսումնական գործընթացի կարևոր բաղադրիչ. գնահատումը ԵՊԲՅ-ում. Բժշկություն, գիտություն և կրթություն, 2025, թ. 39, Է. 77:
5. Ավետիսյան Լ.Ռ., Մարկոսյան Ա.Մ., Բայկով Ա.Վ. Ուսումնական ծրագրերը, բժշկական կրթության մատուցման ձևերը և դրանց ազդեցությունը կրթության որակի վրա. «Բարձրագույն բժշկական կրթությունը. ներկան և ապագան». Ուսումնամեթոդական XX գիտաժողովը նվիրված ԵՊԲՅ 95-ամյակին, հոկտեմբեր 27-29, Երևան, 2014, Է. 17-23:
6. Ավետիսյան Լ.Ռ., Մարկոսյան Ա.Մ., Հայրապետյան Ա.Ա., Մկրտչյան Ա.Ս., Մարտիրոսյան Մ.Ա., Սեյրանյան Ա.Վ. ԵՊԲՅ-ում ուսանողների գիտելիքների գնահատման նոր մոտեցումների մասին. «Բարձրագույն բժշկական կրթությունը. ներկան և ապագան». Ուսումնամեթոդական XX գիտաժողովը նվիրված ԵՊԲՅ 95-ամյակին, հոկտեմբեր 27-29, Երևան, 2014, Է. 5-8:
7. Բայկով Ա.Վ., Պետրոսյան Լ.Չ. Բարձրագույն բժշկական կրթության համակարգում գնահատումը որպես ուսուցման շարժիչ ուժ. Հայաստանի բժշկագիտություն, Երևան, 2025, LXV, N2, Է. 45-63. DOI: 10.54503/0514-7484-2025-65.2-45:
8. Բայկով Ա.Վ., Պետրոսյան Լ.Չ. Բարձրագույն բժշկական կրթության մեջ ուսուցման «չրջված դասարան» մոդելի ներդրման հեռանկարները. Բժշկություն, գիտություն և կրթություն, 2024, թ. 37, Է. 106-114. <https://doi.org/10.56936/18291775-2024.37-106>:
9. Գրիգորյան Ա.Ս., Նավասարդյան Գ.Ա., Ավետիսյան Ա.Ա., Պապյան Ա.Ա., Պետրոսյան Լ.Չ., Վարդերեսյան Ա.Գ. Թեստային հարցումների ու քննությունների բարելավման ուղիները. Ուսումնամեթոդական XX գիտաժողովը նվիրված ԵՊԲՅ 95-ամյակին, հոկտեմբեր 27-29, 2014, Է. 55-64:
10. Հայաստանի Հանրապետության որակավորումների ազգային շրջանակ, ՀՀ կառավարության 2016 թվականի հուլիսի 7-ի N 714-Ն որոշման հավելված <https://www.arlis.am/documentview.aspx?docid=107371>:
11. Մուրադյան Ա.Ա., Ավետիսյան Լ.Ռ., Բայկով Ա.Վ., Ավետիսյան Գ.Ա., Բարոյան Կ.Մ. Կրթական ծրագրերի համապատասխանեցման գործընթացը Երևանի Մ. Զեքեյան անվան պետական բժշկական համալսարանում. Բժշկություն, գիտություն և կրթություն, 2020, թ. 30, Երևան, 23-29:
12. Տեր-Մարկոսյան Ա.Ս. «Բժշկություն, գիտություն և կրթություն» գիտատեղեկատվական հանդեսը ուսումնական գործընթացում նորարարական ծրագրերի ներդրման լուսաբանման գործում. Բժշկություն, գիտություն և կրթություն, 2025, թ. 39, Է. 69-74. <https://doi.org/10.56936/18291775-2025.39-69>:
13. «Բժշկություն» ոլորտային որակավորումների շրջանակի քննադատ, ՀՀ ԿԳՄՍ նախարարի 2022 թ. հուլիսի 4-ի թիվ N1232-Ա/2 հրամանի հավելված:
14. «Փարմացիա» որակավորումների ոլորտային շրջանակի քննադատ, ՀՀ ԿԳՄՍ նախարարի 2022 թ. ապրիլի 28-ի թիվ N782-Ա/2 հրամանի հավելված:
15. Al-Wardy N.M. Assessment methods in undergraduate medical education. Sultan Qaboos Univ Med J. 2010 Aug;10(2):203-9. Epub 2010 Jul 19. PMID: 21509230; PMCID: PMC3074721.
16. Anderson L.W., Krathwohl D. R. (2001). A taxonomy for learning, teaching, and assessing: A revision of Bloom's taxonomy of educational objectives. New York: Longman.
17. Bala L., Westacott R.J., Brown C., Sam A.H. Twelve tips for introducing very short answer questions (VSAQs) into your medical curriculum. Med Teach. 2023 Apr;45(4):360-367. doi: 10.1080/0142159X.2022.2093706.
18. Balasanyan M.G., Baykov A.V., Mkrtchyan A.M., Khachikyan N.Z., Adamyan N.H. Planning, Implementation and Evaluation of Multicomponent System of Teaching, Learning and Assessment in Yerevan State Medical University after M. Heratsi, European Conference on Educational Research - ECER 2022, 23 - 25 August, 2022, Yerevan, Armenia Cont. 1015.
19. Basic medical education WFME global standards for quality improvement. The 2020 Revision. P. 29. <https://wfme.org/wp-content/uploads/2020/12/WF-MEBME-Standards-2020.pdf>.
20. Batra P., Batra R., Verma N., Bokariya P., Garg S., Yadav S. Mini clinical evaluation exercise (Mini-CEX): A tool for assessment of residents in department of surgery. J Educ Health Promot. 2022;11:253. Published 2022 Aug 25. doi:10.4103/jehp.jehp\_1600\_21.
21. Baykov A., Hovhannisyhan H. Insights into communication in dental education and practice: a narrative review. Bulletin of Stomatology and Maxillofacial Surgery. 2025;21(2):259-271. doi:10.58240/1829006X-2025.2-259.
22. Baykov A.V., Hovhannisyhan H.A. Prioritizing communication skills in the Armenian undergraduate medical education system. The New Armenian Medical Journal, vol.18(4), 2024, 73-83; doi:10.56936/18290825-4.v18.2024-73.
23. Biggs J. What the Student Does: teaching for enhanced learning. Higher Education Research & Development, 18(1), 1999, 57-75. <https://doi.org/10.1080/0729436990180105>.
24. Bloom B.S. Handbook I: Cognitive domain. Taxonomy of educational objectives. New York, David McKay, 1956.
25. Boud D., Falchikov N. (Eds.). Rethinking Assessment in Higher Education: Learning for the Longer Term (1st ed.), 2007, Routledge. London P. 224 <https://doi.org/10.4324/9780203964309>.
26. Caretta-Weyer H.A., Smirnova A., Barone M.A., Frank J.R., Hernandez-Boussard T., Levinson D., Lombarts K.M.J.M.H., Lomis K.D., Martini A., Schumacher D.J., Turner D.A., Schuh A. The Next Era of Assessment: Building a Trustworthy Assessment System. Perspect Med Educ. 2024 Jan 22;13(1):12-23. doi: 10.5334/pme.1110. PMID: 38274558; PMCID: PMC10809864.
27. Cassimatis E.G. Educational Commission for Foreign Medical Graduate (ECMFG) concerns and initiatives. Innov Glob Med Health Educ. 2013, 4:2.
28. Cox M., Irby D., Epstein R. Assessment in Medical Education. New England Journal of Medicine. 22, 2007, 13-6. 10.1056/NEJMr054784.
29. Czibor E., Onderstal S., Sloof R., van Praag C.M. Does relative grading help male students? Evidence from a field experiment in the classroom. Economics of Education Review Vol. 75, Apr, 2020, 101953. <https://doi.org/10.1016/j.econedurev.2019.101953>.
30. Dhar R., Dalvi A., Sahu S., Tambekar M., Kotecha B. OSPE as a Method of Learning and Assessment for Undergraduate Practical Pathology versus Traditional Learning and Assessment. J Med Sci Health 2023; 9(2):146-151.
31. Doherty E., Brodsky D. Educational Perspectives: The 360-degree Assessment: A New Paradigm in Trainee Evaluation. NeoReviews. 12, 2011, e191-e197. 10.1542/neo.12-4-e191.
32. Ferris H., O'Flynn D. Assessment in Medical Education; What Are We Trying to Achieve? International Journal of Higher Education Vol. 4, No. 2; 2015, 139-144.
33. Gowda R., Viswanathan N. A Comparative Analysis of Absolute Grading and Relative Grading of Academic Performance of Learners. International journal of advanced Science and Engineering. 9 (1), 2022, pp. 2617-2636. □10.29294/IJASE.9.1.2022.2617-2636□. □hal-03758350□.
34. Grand J., Marshall J., Gary N.E. Pilot Evaluation of the Education's global standards for basic medical education. Med Educ., 2005, 39(3):245.
35. Hift R.J. Should medical essays and other "open-ended"-type questions retain a place in written summative assessment in clinical medicine? BMC Med Educ 14, 2014, 249, <https://doi.org/10.1186/s12909-014-0249-2>.
36. Holzinger A., Lettner S., Steiner-Hofbauer V. et al. How to assess? Perceptions and preferences of undergraduate medical students concerning traditional assessment methods. BMC Med Educ 20, 2020, 312. <https://doi.org/10.1186/s12909-020-02239-6>.
37. Ibrahim, A.A.M., Gasmalla, H.E.E. Blueprint in Assessment. In: Gasmalla, H.E.E., Ibrahim, A.A.M., Wadi, M.M., Taha, M.H. (eds) Written Assessment in Medical

- Education. Springer, Cham. 2023, p. 176. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-11752-7\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-031-11752-7_3).
38. International standards in medical education: assessment and accreditation of medical schools'—educational programmes. A WFME position paper. The Executive Council, The World Federation for Medical Education. *Med Educ.*, 1998 Sep;32(5):549-58. doi:10.1046/j.1365-2923.1998.00302.x.
  39. Javaeed A. Assessment of Higher Ordered Thinking in Medical Education: Multiple Choice Questions and Modified Essay Questions [version 1]. *MedEdPublish* 2018, 7:128 (<https://doi.org/10.15694/mep.2018.0000128.1>).
  40. Karakhanyan S., Militosyan L., Topchyan R., Soghikyan K., Baykov A., Ayyvazyan M., Khachatryan R., Gyulazyan V., Mazmanyanyan A. A guideline for aligning academic programmes to the Armenian national qualifications framework, Yerevan 2017, P. 85.
  41. Karle H., Walton H., Lindgren S. The World Federation for Medical Education: history of the first forty years, 1972-2012. Copenhagen: WFME, 2012, 18-9. <https://wfme.org/download/wfme-history-of-the-first-40-years/?wpdm-dl=819&refresh=5f22fb5a185a01596128090>.
  42. Khanghahi M.E., Fard Azar F.E. Direct observation of procedural skills (DOPS) evaluation method: Systematic review of evidence. *Med J Islam Repub Iran.* 2018;32:45. Published 2018 Jun 3. doi:10.14196/mjiri.32.45.
  43. Kusmiati M., Sanip S., Bahari R. The development of a 360-degree evaluation model of medical curriculum with the Kirkpatrick hierarchy approach. *Education in Medicine Journal*, 16(1), 2024, 93-115. <https://doi.org/10.21315/eimj2024.16.1.7>
  44. Martínez G.A., Trejo M.J.A., Fortoul G.T.I., et al. Diagnostic assessment of knowledge and competencies in medical students at the end of the second year of medical school: the challenge of building an airplane while it's flying. *Gac Med Mex.* 150(1), 2014, 35-48.
  45. Miller G.E. The assessment of clinical skills/ competence/performance. *Acad Med.* 65, 1990, S63-7. doi: 10.1097/00001888-199009000-00045.
  46. Norcini J., Anderson M.B., Bollela V., Burch V., Costa M.J., Duivier R., et al. 2018 Consensus framework for good assessment. *Med Teach.* 40, 2018, 1102-9.
  47. Otaki F., Gholami M., Fawad I., Akbar A., Banerjee Y. Students' Perception of Formative Assessment as an Instructional Tool in Competency-Based Medical Education: Proposal for a Proof-of-Concept Study. *JMIR Res Protoc.* Mar 20, 2023, 12:e41626. doi: 10.2196/41626. PMID: 36939831; PMCID: PMC10131604.
  48. Pangaro L., ten Cate O. Frameworks for learner assessment in medicine: AMEE Guide No.78. *Med Teach.*, Jun, 35(6), 2013, e1197-210. doi: 10.3109/0142159X.2013.788789.
  49. Pearce J., Edwards D., Fraillon J., Coates H., Canny B.J., Wilkinson D. The rationale for and use of assessment frameworks: improving assessment and reporting quality in medical education. *Perspect Med Educ.*, Jun, 4(3), 2015, 110-8. doi: 10.1007/s40037-015-0182-z. PMID: 25962966; PMCID: PMC4456467.
  50. Pérez Baena A.V., Sendra Portero F. The objective structured clinical examination (OSCE): Main aspects and the role of imaging. *Radiologia (Engl Ed)*. Jan-Feb 65(1), 2023, 55-65. doi: 10.1016/j.rxeng.2022.09.006. PMID: 36842786.
  51. Prediger S., Schick K., Fincke F. et al. Validation of a competence-based assessment of medical students' performance in the physician's role. *BMC Med Educ* 20, 2020, 6. <https://doi.org/10.1186/s12909-019-1919-x>.
  52. Preston R., Gratani M., Owens K., Roche P., Zimanyi M., Malau-Aduli B. Exploring the Impact of Assessment on Medical Students' Learning. *Assessment & Evaluation in Higher Education*, 45(1), 2019, 109-124. <https://doi.org/10.1080/02602938.2019.1614145>.
  53. Redmond C., Farrell R., Cunningham C. et al. Development of the EVIBEC Learning Outcomes Framework to support the delivery of evidence-based practice curricula in health care professional programmes: a codesign approach. *BMC Med Educ.* 24, 2024, 3. <https://doi.org/10.1186/s12909-023-04972-0>.
  54. Reid K.J., Chiavaroli N.G., Bilszta J.L.C. Assessing a Capstone Research Project in Medical Training: Examiner Consistency Using Generic Versus Domain-Specific Rubrics. *J Med Educ Curric Dev.* Feb 24, 2022, 9. doi:10.1177/23821205221081813.
  55. Sahoo S., Tirpude A.P., Tripathy P.R., et al. The Impact of Periodic Formative Assessments on Learning Through the Lens of the Complex Adaptive System and Social Sustainability Principles. *Cureus* 15(6), 2023, e41072. doi:10.7759/cureus.41072.
  56. Schüttpeiz-Brauns K., Narciss E., Schneyinck C., et al. Twelve tips for successfully implementing logbooks in clinical training. *Med Teach.* 38(6), 2016, 564-569. doi:10.3109/0142159X.2015.1132830.
  57. Schuwirth L.W.T., van der Vleuten C.P.M. A history of assessment in medical education. *Advances in Health Sciences Education*, 25(5), 2020, 1045-1056. <https://doi.org/10.1007/s10459-020-10003-0>.
  58. Scielzo S.A., Abdelfattah K., Ryder H.F. Is It All About the Form? Norm- vs Criterion-Referenced Ratings and Faculty Inter-Rater Reliability. *Ochsner J. Fall*,23(3), 2023, 206-221. doi: 10.31486/toj.23.0014. PMID: 37711480; PMCID: PMC10498947.
  59. Self-evaluation report on accreditation of higher education programme, "General medicine" continuous and integrated degree programme (English), YSMU, 15.06.2023 Annex №1, P. 91.
  60. Shenwai M.R., Patil K.B. Introduction of Structured Oral Examination as A Novel Assessment tool to First Year Medical Students in Physiology. *J Clin Diagn Res.*, 7(11), 2013, 2544-2547. doi:10.7860/JCDR/2013/7350.3606.
  61. Sherif D.S. Assessment Methods in Medical Education. *Ann SBV*, 12(1), 2023, 11-13.
  62. Shrivastava S.R., Hidayah R.N. Potential Strategies to Improve the Quality of the Framework of Programmatic Assessment in Medical Education: Raising the Bar. *Archives of Medicine and Health Sciences.* 12(2), 2024, p. 274-277. DOI: 10.4103/amhs.amhs\_151\_23.
  63. Sims D.A., Cilliers F.J. Clinician educators' conceptions of assessment in medical education. *Adv Health Sci Educ Theory Pract.* Oct. 28(4), 2023, 1053-1077. doi: 10.1007/s10459-022-10197-5. Epub 2023 Jan 20. PMID: 36662334; PMCID: PMC10624725.
  64. Stringer J.K., Santen S.A., Lee E., Rawls M., Bailey J., Richards A., Perera R.A., Bis-kobing D. Examining Bloom's Taxonomy in Multiple Choice Questions: Students' Approach to Questions. *Med Sci Educ.* 31(4), 2021, 1311-1317. doi: 10.1007/s40670-021-01305-y. PMID: 34457973; PMCID: PMC8368900.
  65. Supe A., Shah H. Value based medical education. *Med J Armed Forces India.* Feb, 77(Suppl 1), 2021, S8-S11. doi: 10.1016/j.mjafi.2020.12.001. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33612925; PMCID: PMC7873681.
  66. Tabish S.A. Assessment methods in medical education. *Int J Health Sci (Qassim).* 2(2), 2008, 3-7.
  67. Trowbridge R.L. Jr, Rencic J.J., Durning S.J., Teaching Clinical Reasoning. Philadelphia, PA: American College of Physicians. 2015, P. 270.
  68. Van der Vleuten C.P. The assessment of professional competence: developments, research and practical implications. *Adv Health Sci Educ.* 1, 1996, 41-67. doi: 10.1007/BF00596229.
  69. Van der Vleuten C.P., Schuwirth L.W. Assessing professional competence: from methods to programmes. *Med Educ.* 39, 2005, 309-17. doi: 10.1111/j.1365-2929.2005.02094.x.
  70. Van Niekirk J.P et al. WFME Global Standards in Medical Education 2003 WFME World Conference. *Med Educ.*, 2003, 37(11):1050.
  71. Weisz G., Nannestad B. The World Health Organization and the global standardization of medical training, a history. *Global Health*, 2021, 17, 96. <https://doi.org/10.1186/s12992-021-00733-0>.
  72. WHO/WFME Taskforce. Guidelines for accreditation of basic medical education. Geneva/Copenhagen: WHO/WFME, 2005, 3. [https://wfme.org/download/who-wfme-guidelines-for-accreditation-of-basic-medical-education\\_english/?wpdm-dl=805&refresh=5e9c70ca5023b1587310794%27](https://wfme.org/download/who-wfme-guidelines-for-accreditation-of-basic-medical-education_english/?wpdm-dl=805&refresh=5e9c70ca5023b1587310794%27).
  73. WHO/WFME Taskforce. Guidelines for accreditation of basic medical education. Geneva/Copenhagen: WHO/WFME, 2005, 5. [https://wfme.org/download/who-wfme-guidelines-for-accreditation-of-basic-medical-education\\_english/?wpdm-dl=805&refresh=5e9c70ca5023b1587310794%27](https://wfme.org/download/who-wfme-guidelines-for-accreditation-of-basic-medical-education_english/?wpdm-dl=805&refresh=5e9c70ca5023b1587310794%27).
  74. World Federation for Medical Education. Basic Medical Education WMFE Global Standards for Quality Improvement. Copenhagen: WFME, 2003, 5. <https://www.who.int/workforcealliance/knowledge/toolkit/46/en/>.
  75. World Health Organization. Global strategy on human resources for health: workforce 2030. Geneva: WHO, 2016. [https://www.who.int/hrh/resources/glob-strat-hrh\\_workforce2030.pdf](https://www.who.int/hrh/resources/glob-strat-hrh_workforce2030.pdf).
  76. Wormald B.W., Schoeman S., Somasunderam A., Penn M. Assessment drives learning: an unavoidable truth? *Anat Sci Educ.* Oct, 2(5), 2009, 199-204. doi: 10.1002/ase.102. PMID: 19743508.

## РЕЗЮМЕ

## ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ОЦЕНИВАНИЯ СТУДЕНТОВ В СИСТЕМЕ ВЫСШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Аветисян Л.Р.<sup>1</sup>, Байков А.В.<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> ЕГМУ, Администрация

<sup>2</sup> ЕГМУ, Отдел образовательных программ

**Ключевые слова:** *высшее медицинское образование, качество образования, методы оценивания, формы оценивания, система оценивания, конструктивное согласование.*

В связи с необходимостью соответствия международным стандартам и принципам обеспечения качества образования, непрерывное методическое и организационное совершенствование учебного процесса крайне важно для повышения конкурентоспособности как медицинского вуза, так и его выпускников. Определение результатов обучения и выбор соответствующих методов и типов оценивания является основополагающим аспектом образовательных программ, поскольку оценивание выступает ключевым компонентом учебного процесса.

Целью статьи является анализ современных подходов к оцениванию, национальных и международных стандартов с точки зрения обеспечения качества высшего медицинского образования, выявление глобальных тенденций в оценивании и изложение основных принципов политики оценивания, разрабатываемой в Ереванском государственном медицинском университете им. М. Гераци (ЕГМУ).

В исследовании использовались доступные в сети интернет публикации на английском и армянском языках, включая статьи, сборники конференций, руководства, стандарты, квалификационные рамки, а также национальные и институциональные правовые акты.

Оценивание определяется как процесс проверки выполнения студентами заданий, который измеряет качество и стимулирует обучение путем применения академических стандартов. Современное высшее медицинское образование рассматривает оценивание как движущую силу обучения, сдвигая парадигму от «оценивания обучения» к «оцениванию для обучения». В статье рассматриваются различные современные методы оценивания в медицинском образовании, такие как вопросы множественного выбора, объективный структурированный клинический/практический экзамен (ОСКЭ/ОСПЭ), мини-упражнение для оценки навыков клинического обследования и «оценивание 360°», подчеркивая, что только многокомпонентная система способна оценить все аспекты профессиональной компетентности согласно пи-

рамиде Миллера. В работе обсуждаются методологии критериально-ориентированного (абсолютного) и нормативно-ориентированного (относительного) оценивания.

Особое внимание уделяется требованиям Стандартов качества базового медицинского образования Всемирной федерации медицинского образования (WFME), где подчеркивается необходимость в политике оценивания, централизованной системе, оценивании, поддерживающем обучение (через обратную связь), и механизмах контроля качества. В статье обсуждается стандартизация и аккредитация базового медицинского образования и отмечается постепенный переход к парадигме «оценивание как обучение». В заключение формулируются принципы надлежащего оценивания, подчеркивающие его многомерность, интегрированность и ориентированность на результаты, его роль в укреплении взаимного доверия и его функцию как неотъемлемой части институциональной системы обеспечения качества. Отмечается отсутствие обязательного национального инструмента оценивания в Армении.

ЕГМУ разрабатывает новую комплексную систему оценивания, основанную на общих принципах институциональной политики, которые включают: обязательное оценивание, основанное на результатах обучения (абсолютная методология); многокомпонентное оценивание для всех курсов; четко определенную долю (50%) суммативного компонента в окончательной оценке; обязательную оценку практических/клинических навыков и компетенций; а также систему непрерывной обратной связи и периодического пересмотра процесса оценивания.

Таким образом, ориентированный на результаты подход в рамках многокомпонентной системы оценивания, применение различных методов, обеспечение обратной связи и всесторонний анализ результатов могут существенно повысить общую эффективность обучения. Разъяснение требований к оцениванию на государственном уровне и стандартизация выпускных экзаменов в медицинских университетах обеспечат улучшение качества национального высшего медицинского образования.

## SUMMARY

## QUALITY ASSURANCE OF STUDENT ASSESSMENT IN MEDICAL EDUCATION SYSTEM

Avetisyan L.R.<sup>1</sup>, Baykov A.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Administration

<sup>2</sup> Yerevan State Medical University after M. Heratsi, Academic Programs Department

**Keywords:** *medical education, education quality, assessment policy, assessment system, constructive alignment.*

Driven by the imperative to comply with the international standards and uphold the principles of educational quality assurance, continuous methodological and organizational improvement of the academic process in medical universities is essential. Such improvement enhances the competitiveness of both the University and its graduates. A central focus in academic programs is the clear definition of learning outcomes and the appropriate selection of assessment methods and types, as assessment is a core component of the educational process.

The article aims to analyze modern approaches to assessment, explore national and international standards through the lens of quality assurance in medical education, identify global assessment trends, and outline the core principles of the assessment policy being developed at Yerevan State Medical University after M. Heratsi (YSMU).

The study draws on English and Armenian language publications available online, including articles, conference proceedings, guidelines, standards, qualification frameworks, and national and institutional legal acts.

Assessment is defined as a process of verifying student performance through assignments. It serves to measure quality and promote learning by applying academic standards. Contemporary medical education views assessment as a driving force for learning, shifting the paradigm from “assessment of learning” to “assessment for learning.” The article reviews various modern assessment methods in medical education, such as Multiple Choice Questions (MCQs), Objective Structured Clinical/Practical Examinations (OSCE/OSPE), Mini-Clinical Evaluation Exercise (Mini-CEX), and 360-degree assessment, emphasizing that only a multi-component system can evaluate all aspects of pro-

fessional competence (Miller’s pyramid). The paper discusses criterion-referenced (absolute) and norm-referenced (relative) assessment methodologies.

World Federation for Medical Education (WFME) Basic Medical Education Quality Standards for assessment highlights the need for an assessment policy, a centralized system, assessment that supports learning (through feedback), and quality control mechanisms. The article discusses the standardization and accreditation of higher medical education and notes the gradual transition towards “assessment as learning” paradigm. It concludes by formulating principles of proper assessment, stressing its multi-dimensional, integrated, and outcome-based nature, its role in promoting mutual trust, and its function as an integral part of the institutional quality assurance system. The lack of a mandatory national assessment tool in Armenia is noted.

YSMU is developing a new comprehensive assessment system based on the general principles of institutional policy, which includes: mandatory outcome-based assessment (absolute methodology); multi-component assessment for all courses; a clearly defined share (50%) for the summative component in the final grade; mandatory assessment of practical/clinical skills and competences; and a system of continuous feedback and periodic review of the assessment process.

Thus, an outcome-based approach within a multi-component assessment system, the application of diverse methods, provision of feedback, and comprehensive analysis of results can significantly enhance overall educational effectiveness. Furthermore, state-level clarification of assessment requirements and the standardization of final examinations of medical graduates will improve the quality of medical education nationally.

<https://doi.org/10.56936/18291775-2025.40-83>

ՀՏԴ՝ 61(071.1):371.3

# ՕՏԱՐԵՐԿՐԱԳՅԻ ՈՒՍԱՆՈՂՆԵՐԻ ՆԱԽԱՊԱՏՐԱՍՏԱԿԱՆ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ԴԵՐՈՒ ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆՈՒՄ. ԲԱԶՄԱՍՅԱ ՓՈՐՁԻ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ

Կալիկյան Չ.Գ.

ԵՊԲՀ, Օտարերկրացիների նախապատրաստական ուսուցման բաժին

Ստացված է՝ 15.10.2025, գրախոսված է՝ 21.10.2025, ընդունված է՝ 30.10.2025

**Բանալի բառեր՝** *օտարերկրացի ուսանողներ, նախապատրաստական կրթություն, միջազգային կրթական համակարգեր, առարկայական ուսումնական ծրագրեր, ուսումնական պլան, բարեփոխումներ, հարցում, աշխարհագրական բաշխվածություն:*

Նախապատրաստական ուսուցումն ամբողջ աշխարհում բժշկական կրթության կարևոր բաղադրիչներից է: Շատ երկրներում գործում են տարբեր նախապատրաստական դասընթացներ, որոնք հարմարեցված են տվյալ երկրի բժշկական կրթական համակարգին [2]: ԱՄՆ-ի նախապատրաստական ուսուցման դասընթացներն այդ երկրի բժշկական կրթության պարտադիր նախապայմանն են, և բժշկական դպրոց անհնար է ընդունվել առանց եռամյա նախաբժշկական կրթության [5]: Եվրոպական մի շարք երկրներում, ինչպես օրինակ՝ Մեծ Բրիտանիայում, Ֆրանսիայում և հատկապես Գերմանիայում կան հատուկ կենտրոններ, որոնք տրամադրում են նախապատրաստական ուսուցման դասընթացներ եվրոպական ցանկացած երկրում բժշկական բուհ ընդունվելու համար [1,2]: Խորհրդային տարիներին ԽՍ քոլոր երկրներում նույնպես գործել են նախապատրաստական դասընթացներ բժշկական բուհ ընդունվողների համար, իսկ հետխորհրդային շրջանում դրանք վերափոխվել են դասընթացների մեծապես օտարերկրացիների համար [1,4]:

Երևանի պետական բժշկական համալսարանի նախապատրաստական ուսուցման ֆակուլտետը սկսել է գործել 1975 թվականից, իսկ արդեն 1980-ականներից ընդունել է օտարերկրացի առաջին քաղաքացիներին, որոնք գլխավորապես հայկական մեծ սփյուռքի ներկայացուցիչներն էին Լիբանանից, Սիրիայից, Իրանից,

իրաքից և այլն: 1991 թվականից ԵՊԲՀ նախապատրաստական բաժնում սկսել են սովորել ուսանողներ ոչ հայկական սփյուռքից, և նրանք հիմնականում Հնդկաստանից էին, որը մինչ օրս ԵՊԲՀ օտարերկրացի ուսանողների առանցքային երկիրն է: Սկզբում օտարերկրացիների համար ուսուցումը միայն ռուսերեն էր, սակայն 2000 թվականից բուհն անցել է եռալեզու ուսուցման և բացի ԱՊՀ երկրներից, օտարերկրացիների ուսուցումը դարձել է անգլերենով [3, 4]:

Երևանի պետական բժշկական համալսարանում գործում է մեկամյա նախապատրաստական ուսուցում օտարերկրյա քաղաքացիների համար: Օտարերկրացիների նախապատրաստական ուսուցման բաժնում կարող են սովորել սփյուռքահայ և օտարազգի քաղաքացիներ: Նախապատրաստական ուսուցման խնդիրներն են.

1. Տրամադրել օտարերկրացի ուսանողներին բժշկական բուհում սովորելու համար պարտադիր նախաբուհական առարկաների անհրաժեշտ ծավալը:
2. Լրացնել ուսանողների հիմնական կրթության բացերը:
3. Ծանոթացնել հետագա կրթության համար անհրաժեշտ ընդհանուր տերմինաբանությանը և բառապաշարին:

Մեկամյա առկա ուսուցմամբ նախապատրաստական դասընթացն ընդգրկում է կենսաբանություն, քիմիա, ֆիզիկա, ինչպես նաև անգլերեն և հայոց լեզու առարկաները: Ուսուցումը կատարվում է երեք լեզուներով՝ հայերեն, ռուսերեն և անգլերեն: Անգլերենով ուսուցման համար նախատեսված է անգլերենի իմացության մակարդակի նախնական ստուգում, և ըստ այդմ որոշվում է ուսանողների խումբը (անգլերենի ուժեղացված ուսուցմամբ (ցածր մակարդակի գիտելիքներով) կամ ոչ (բարձր մակարդակի գիտելիքներով)):

Նախապատրաստական դասընթացում ուսուցումն ավարտվում է ավարտական քննություններով, որոնք միաժամանակ ընդունելության քննություններ են ակադեմիական տարվա առաջին կուրսի համար: Նախապատրաստական դասընթացի ավարտական

## \* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՑԵ

### Չ.Գ. Կալիկյան

ԵՊԲՀ, օտարերկրացիների նախապատրաստական ուսուցման բաժին

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոյունի 2

Էլ. փոստ՝ [zkalikyan@yandex.ru](mailto:zkalikyan@yandex.ru)

Հեռ.՝ (+374) 93 11 88 45

փոխադրական քննություններից դրական գնահատականներ ստացած ուսանողներին տրվում է համապատասխան ավարտական փաստաթուղթ (վկայական):

Սույն հոդվածում ներկայացվում է ԵՊԲՅ օտարերկրացիների նախապատրաստական ուսուցման բաժնի գործունեության տասնամյա ժամանակահատվածի վերլուծությունը՝ ընդգրկելով ուսանողական կազմի աշխարհագրական փոփոխությունները, իրականացված կրթական բարեփոխումները և դրանց արդյունավետության գնահատումը: Բացի դրանից, ներկայացվում է 2018 և 2024 թվականներին անցկացված ուսանողական հարցումների արդյունքների համեմատական վերլուծությունը, որը ևս վկայում է նշված ժամանակահատվածում իրականացված բարեփոխումների ազդեցության և արդյունավետության մասին:

**Նյութը և մեթոդները**

Վերլուծությունը կատարվել է 2014-2015-ից մինչև 2023-2024 ուստարիների տվյալների հիման վրա (գծապատկեր 1): Այդ ժամանակահատվածում ԵՊԲՅ օտարերկրացիների նախապատրաստական ուսուցման բաժին են ընդունվել ընդհանուր առմամբ 28 երկրից 1015 ուսանող, որոնցից 914-ը մասնակցել է ավարտական փոխադրական քննություններին, 759-ը հաջողությամբ հանձնել է քննությունները, իսկ նրանցից 678-ը հրամանագրվել է տարբեր ֆակուլտետների առաջին կուրսում:

2017-2018 ուստարվա ավարտին քննաշրջանից անմիջապես առաջ կատարվել է անանուն հարցում 8 հարց պարունակող հարցաթերթիկով, որին մասնակցել է այդ տարվա ավարտական քննություններին թույլատրված 113 ուսանողներից 73-ը (արձագանքը՝ 64,6%):

2023-2024 ուստարվա ավարտին քննաշրջանից անմիջապես առաջ էլեկտրոնային եղանակով կատարվել է անանուն հարցում 8 հարց պարունակող հարցաթերթիկով, որին մասնակցել է այդ տարվա քննություններին թույլատրված 76 ուսանողներից 48-ը (արձագանքը՝ 63,2%):

Վիճակագրական վերլուծությունը կատարվել է Microsoft Excel-ի գործիքակազմի կիրառմամբ:

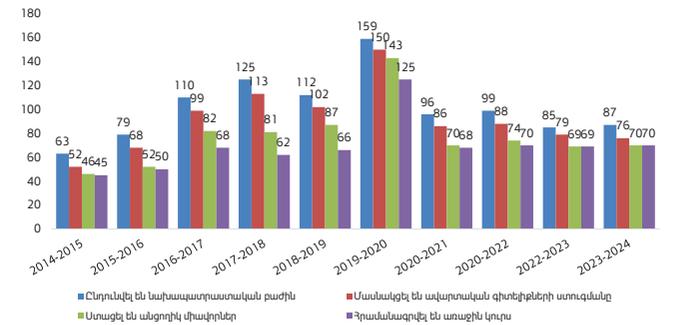
**Արդյունքները**

**Ընդհանուր ցուցանիշները**

Ըստ տարիների բաշխման՝ դիմորդների նվազագույն քանակը (n=63) գրանցվել է 2014-2015 ուստարում, իսկ առավելագույն քանակը (n=159)՝ 2019-2020 ուստարում: Քանի որ 2019-2020 ուստարվա տվյալները

կտրուկ տարբերվում են մյուս տարիների տվյալներից, ինչպես նաև այդ ուստարում, COVID-19 համավարակով պայմանավորված, և գրեթե ամբողջ ուսումնական գործընթացը և ավարտական գիտելիքների ստուգումը իրականացվել են առցանց եղանակով, ցուցանիշների վերլուծությունը կատարվել է առանց այդ ուսումնական տարվա տվյալների: Այսպիսով՝

- ◆ նախապատրաստական ուսուցման բաժին ընդունված ուսանողների տարեկան միջին քանակը կազմել է 95,1,
- ◆ ուսանողների միջին առաջադիմությունը կազմել է 72,8%,
- ◆ նախապատրաստական ուսուցման բաժին ավարտած և ԵՊԲՅ տարբեր ֆակուլտետների առաջին կուրս ընդունված ուսանողների տարեկան միջին քանակը կազմել է 63,1:

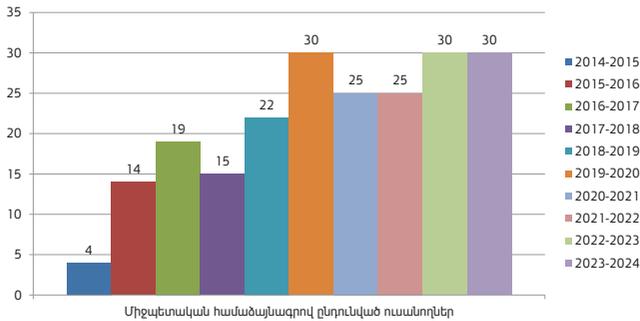


**Գծապատկեր 1. Նախապատրաստական բաժնի ընդունված և ավարտած օտարերկրացիների քանակը՝ ըստ տարիների:**

**Աշխարհագրական բաշխվածության ցուցանիշները**

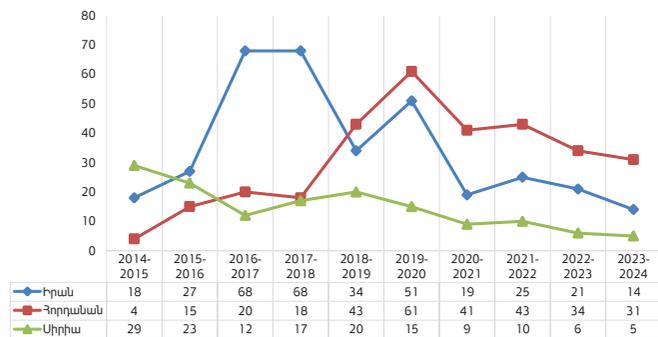
Ըստ երկրների բաշխման՝ 2014-2015 ուստարվանից սկսած՝ 10 ուսումնական տարիների ընթացքում նախապատրաստական ուսուցման բաժին առավել մեծաքանակ ուսանողներ ընդունվել են հետևյալ երկրներից՝ Իրան (n=345), Ղրղանդան (n=310), Սիրիա (n=146), ՌԴ (n=74), Վրաստան (n=31), Իրաք (n=19), ԱՄՆ (n=19), Շրի Լանկա (n=13), Լիբանան (n=11), Եգիպտոս (n=8): Մյուս 18 երկրներից ուսանողների քանակը եղել է 4 և պակաս՝ յուրաքանչյուրից:

Ուսանողների ընդհանուր քանակում ներառվել են ինչպես վճարովի, այնպես էլ ՀՀ և Հորդանանի Հաշիմյան Թագավորության միջև գործող միջպետական համաձայնագրով անվճար հիմունքներով ընդունված ուսանողներ: Համաձայնագիրը կնքվել է 2015-2020 թվականների, այնուհետև երկարացվել է 2020-2025 թվականների համար: Առ այսօր այդ համաձայնագրով սովորել է ընդհանուր առմամբ 215 հորդանանցի ուսանող, որոնց ըստ տարիների շարժը ներկայացված է ստորև (գծապատկեր 2):



**Գծապատկեր 2.** ՀՀ և ՀՀԹ միջև գործող միջպետական համաձայնագրով ընդունված ուսանողների քանակը՝ ըստ տարիների:

Նախապատրաստական ուսուցման բաժին ընդունված ուսանողների՝ ըստ տարիների և երկրների դիստրիբյուցիոն շարժը ցույց է տալիս, որ հիմնական 3 երկրներից, մասնավորապես Իրանից առավելագույն քանակով ուսանողներ ընդունվել են 2017-2018 և 2018-2019 ուստարիներին (n=68), իսկ նվազագույն քանակով՝ 2023-2024 թվականին (n=14), Հորդանանից առավելագույն քանակով ուսանողներ եղել են 2019-2020 ուստարում (n=61), իսկ նվազագույն քանակով՝ 2014-2015 ուստարում (n=4), որն ինչպես միջպետական համաձայնագրով, այնպես էլ առանց դրա այդ երկրից ընդունելության առաջին տարին է եղել: Սիրիայից առավելագույն քանակով ուսանողներ ընդունվել են 2014-2015 ուստարում (n=29), իսկ նվազագույն քանակով՝ 2023-2024 ուստարում (n=5) (գծապատկեր 3):



**Գծապատկեր 3.** Նախապատրաստական ուսուցման բաժին երեք հիմնական երկրներից ընդունված ուսանողների դիստրիբյուցիոն շարժը՝ ըստ տարիների:

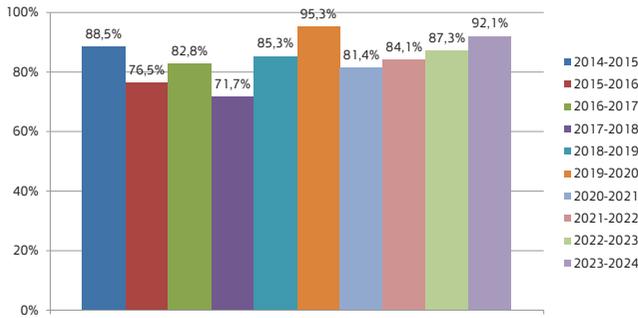
Մենք դիտարկել ենք մեկ այլ ցուցանիշ. մասնավորապես տարբեր երկրներից նախապատրաստական ուսուցման բաժինն ավարտած և ավարտական փոխադրական գիտելիքների ստուգման արդյունքում անցողիկ միավոր ստացած ուսանողների հր մասը չի շարունակում ուսումը մեր համալսարանի տարբեր

ֆակուլտետների առաջին կուրսում: Այսպես՝ այդ ցուցանիշն ըստ տարիների հատկապես բարձր է եղել 2016-2017, 2017-2018, 2018-2019 ուստարիներին՝ կազմելով 17,1%, 23,5% և 24,1%, համապատասխանաբար: Դիտարկելով երեք հիմնական երկրների տվյալները ըստ տարիների՝ Իրանի ուսանողների միջինը 18,3%, Հորդանանի 2,1% և Սիրիայի 1,7% չեն շարունակել ուսումը մեր համալսարանում: Այդ ցուցանիշը հատկապես բարձր է եղել Իրանի դեպքում որոշ ուսումնական տարիներին՝ կազմելով 29,5% 2016-2017 ուստարում, 42,9% 2017-2018 ուստարում և առավելագույնը 56% 2018-2019 ուստարում: Վերջին երկու 2022-2023 և 2023-2024 ուստարիների տվյալներով ավարտական քննությունները հաջողությամբ հանձնած ուսանողների 100%-ը շարունակում է ուսումը մեր համալսարանի տարբեր ֆակուլտետների առաջին կուրսում:

**Առաջադիմության ցուցանիշները**

Նախապատրաստական ուսուցման բաժնի ուսանողների առաջադիմության ցուցանիշները մենք դիտարկել ենք ավարտական փոխադրական գիտելիքների ստուգման արդյունքներով անցողիկ միավոր ստանալու հիման վրա: Հարկ է նշել, որ առաջադիմությունն առավել բարձր է եղել 2019-2020 ուստարում՝ կազմելով 95,1%, սակայն քանի որ COVID-19 համավարակի պատճառով այդ ուստարվա ավարտական գիտելիքների ստուգումն անցկացվել է առցանց եղանակով և ստուգարքի ձևաչափով, ուստի այդ ցուցանիշը չենք կարող ճշգրիտ համարել: Այսպիսով, ըստ միևնույն ձևաչափով անցկացված ավարտական փոխադրական գիտելիքների ստուգման արդյունքների՝ առաջադիմության ցուցանիշներն ունեցել են որոշակի տատանումներ. նվազագույնը եղել է 2017-2018 ուստարվա առաջադիմությունը՝ կազմելով 71,7%, իսկ առավելագույնը 2023-2024 ուստարվա ցուցանիշն է՝ կազմելով 92,1%: Առաջադիմության ցուցանիշների տատանումներն՝ ըստ տարիների ներկայացված են ստորև (գծապատկեր 4):

Առաջադիմության ցուցանիշները մենք դիտարկել են նաև ըստ երկրների. մասնավորապես նախապատրաստական բաժնի երեք հիմնական երկրներից ուսանողների առաջադիմության միջինացված ցուցանիշները եղել են հետևյալը. Իրանի քաղաքացի ուսանողների դեպքում՝ 78,3%, Հորդանանի քաղաքացի ուսանողների դեպքում՝ 93% և Սիրիայի քաղաքացի ուսանողների դեպքում՝ 84%:

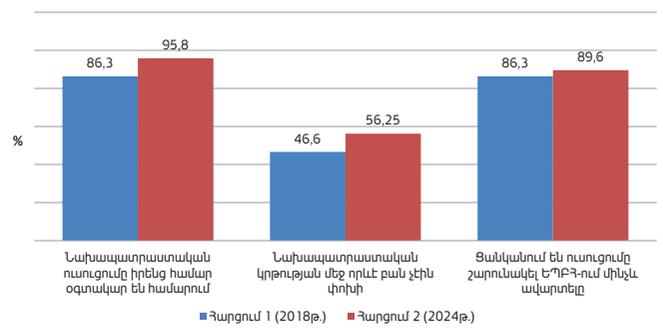


**Գծապատկեր 4.** Նախապատրաստական բաժնի ուսանողների առաջադիմության ցուցանիշները՝ ըստ տարիների:

**Հարցումներ**

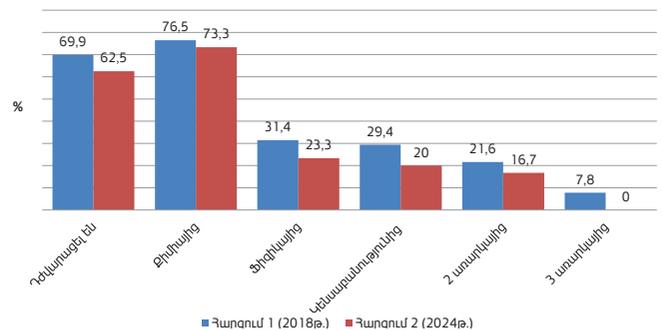
Առաջին (2018թ.) հարցմանը մասնակցած նախապատրաստական ուսուցման բաժնի 73 ուսանողներից 12-ը (16,4%) նշել է, որ նախապատրաստական կրթությունը շատ օգտակար է, 51-ի (69,9%) կարծիքով այն հիմնականում օգտակար է եղել իրենց համար, իսկ 10 ուսանող (13,7%) նշել է, որ նախապատրաստական ուսուցումն այնքան էլ օգտակար չի եղել: Հարցված ուսանողներից 34-ը (46,6%) չեին ցանկանում որևէ բան փոխել նախապատրաստական կրթության մեջ, 24-ը (32,9%) չի կողմնորոշվել, 15-ը (20,5%) արել է որոշակի առաջարկություններ: Հարցված ուսանողներից 63-ը (86,3%) ցանկացել է շարունակել ուսումը ԵՊԲՀ-ում մինչև ավարտելը, 10-ը (13,7%)՝ չի կողմնորոշվել:

Երկրորդ (2024թ.) հարցման արդյունքներով 48 ուսանողներից 14-ը (29,1%) նշել է, որ նախապատրաստական կրթությունը շատ օգտակար է, 32-ի (66,7%) կարծիքով այն հիմնականում օգտակար է եղել իրենց համար, իսկ 2 ուսանող (4,2%) նշել է նախապատրաստական կրթության ոչ այնքան օգտակար լինելը: Հարցված ուսանողներից 27-ը (56,25%) չի ցանկանում որևէ բան փոխել նախապատրաստական կրթության մեջ, 12-ը (25%) չի կողմնորոշվել, իսկ 9 ուսանող (18,75%) արել է որոշակի առաջարկություններ: Հարցված ուսանողներից 43-ը (89,6%) ցանկացել է շարունակել ուսումը ԵՊԲՀ-ում, 5-ը (11,4%)՝ չի կողմնորոշվել (գծապատկեր 5):



**Գծապատկեր 5.** Նախապատրաստական կրթության վերաբերյալ ուսանողների շրջանում կատարված երկու հարցումների արդյունքում ստացված որոշ ցուցանիշների համեմատությունը:

Հարցումներն ընդգրկել են նաև ուսումնական գործընթացին վերաբերող հարցեր: Այսպես՝ ըստ առաջին հարցման արդյունքների՝ 51 ուսանող (69,9%)-ը որոշակի դժվարություններ է ունեցել մասնագիտական առարկաների ուսուցման ընթացքում, այդ թվում՝ 39-ը (76,5%) քիմիա, 16-ը (31,4%) ֆիզիկա և 15-ը (29,4%) կենսաբանություն առարկաներից, ընդ որում՝ միաժամանակ 2 առարկայից դժվարացել է 11 ուսանող (21,6%) և միաժամանակ 3 առարկայից՝ 4 ուսանող (7,8%): Երկրորդ հարցման արդյունքները հետևյալն են. 30 ուսանող (62,5%) դժվարություններ է ունեցել մասնագիտական առարկաների ուսուցման ընթացքում, այդ թվում՝ 22-ը (73,3%) քիմիա, 7-ը (23,3%) ֆիզիկա և 6-ը (20%) կենսաբանություն առարկաներից: Միաժամանակ 2 առարկայից դժվարացել է 5 ուսանող (16,7%), իսկ միաժամանակ 3 առարկայից որևէ ուսանող չի դժվարացել (գծապատկեր 6): Ինչպես առաջին, այնպես էլ երկրորդ հարցման արդյունքներով որպես դժվարությունների գլխավոր պատճառ նշվում է առարկայի կյուրթի ծավալը:



**Գծապատկեր 6.** Նախապատրաստական ուսումնական գործընթացի վերաբերյալ ուսանողների շրջանում կատարված երկու հարցումների արդյունքում ստացված ցուցանիշների համեմատությունը:

**Քննարկում և եզրակացություններ**

**Նախապատրաստական ուսուցման բաժնի ուսանողների քանակի, և ըստ երկրների կազմի փոփոխությունները**

Նախապատրաստական բաժին ընդունված ուսանողների քանակը 10 ուսումնական տարիների ընթացքում ունեցել է զգալի տատանումներ՝ նվազագույն 63-ից 2014-2015 ուստարում մինչև առավելագույնը 159-ը՝ 2019-2020 ուստարում: Տարիների ընթացքում փոփոխվել է նաև նրանց՝ ըստ երկրների կազմը: Եթե 2014-2015 ուստարում ուսանողների առավել մեծ մասնաբաժինը կազմում էին Իրանի քաղաքացիները, ապա 2023-2024 ուսումնական տարում՝ Հորդանանի Հաշիմյան Թագավորության քաղաքացիներն են, որոնց գերակշիռ մասը ՀՀ և Հորդանանի՝ մինչև 2015 թվականից գործող միջպետական համաձայնագրի շրջանակներում անվճար սովորող ուսանողներն են: Հարկ է նշել, որ այդ համաձայնագրի ուժի մեջ մտնելուց հետո մի քանի տարի անց Հորդանանից սկսել են դիմել նաև վճարովի ուսուցման համակարգում սովորելու նպատակով, և 2019-2020 ուստարում հորդանանցի ուսանողների քանակը հասել է առավելագույն 61-ի, որոնցից 31-ը՝ վճարովի ուսուցմամբ: 2023-2024 ուստարում գումարվել են Շրի Լանկայից դիմորդները: Ավանդաբար կարևոր մասնաբաժին են կազմում սփյուռքահայ ուսանողները, հատկապես հետխորհրդային երկրներից, մեծ մասամբ՝ ՌԴ-ից և Կրաստանից, ինչպես նաև մերձավորարևելյան տարածաշրջանի երկրներից՝ Սիրիայից, Լիբանանից, Իրաքից, ինչպես նաև Եգիպտոսից: Նշված տատանումներն ունեն մի շարք պատճառներ.

- ◆ Կրթական համակարգերի պահանջների փոփոխությունները: Հավանաբար դրանց հետևանքով էլ Եականորեն նվազել է Իրանից, ինչպես նաև Հորդանանից ոչ միջպետական ծրագրով (վճարովի ուսուցմամբ) դիմորդների քանակը, առավելապես 2020 թվականից հետո: Միևնույն ժամանակ այդ երկրներում, հատկապես Իրանում առկա են նաև տնտեսական բնույթի դժվարություններ:
- ◆ Մրցակցությունը բժշկական՝ ներառյալ նախաբժշկական կրթություն մատակարարող ոչ միայն հայաստանյան, այլև տարածաշրջանային և հետխորհրդային երկրների ուսումնական հաստատությունների միջև: Դա հատկապես արտահայտվել է նախապատրաստական ուսուցման 2016-2017-ից մինչև 2018-2019 ուսումնական տարիների ժամանակահատվածում նկատվող հոսունության աճով, երբ

ավարտական-փոխադրական քննությունները հաջողությամբ հանձնած ուսանողների զգալի մասը (շուրջ 20%-ը), հատկապես Իրանի քաղաքացիներ, չէր շարունակում ուսումը մեր համալսարանի 1-ին կուրսում տեղափոխվելով այլ երկրներ: Հարկ է նշել, որ վերջին տարիներին այդ քանակը Եականորեն նվազել է, և արդեն 3 տարի է այն 0-ական է:

- ◆ **Աշխարհաքաղաքական իրողությունները՝ ներառյալ և հատկապես պատերազմները:** Պատերազմական իրավիճակների ազդեցությունն արտացոլվել է 2014-2015 ուստարվանից սկսած Սիրիայից դիմող, հատկապես սփյուռքահայերի թվի մեծացմամբ, որը սակայն վերջին տարիներին փոքր-ինչ նվազել է, և վերջին երեք տարիների ընթացքում նաև Ռուսաստանի Դաշնությունից դիմորդների քանակի մեծացմամբ: 2019-2020 ուստարվա աննախադեպ աճը (159 ուսանող), որից հետո՝ 2020-2021 ուստարվա ուսանողների քանակի զգալի նվազումը (96 ուսանող) կարող են պայմանավորված լինել նաև մեր երկրում տեղի ունեցած իրադարձություններով:
  - ◆ **COVID-19 համավարակի հետևանքները:** Դրանք 2020-2021 ուստարում ևս ազդել են նախորդ կետում նշված ուսանողների քանակի նվազման վրա, քանի որ ինչպես հայտնի է, երկրների միջև հաղորդակցությունն այդ տարիներին սահմանափակված էր: Միևնույն ժամանակ առցանց ռեսուրսների ներդրումն ունեցել է որոշակի դրական ազդեցություն, մասնավորապես ԿԳՄՍ նախարարության կողմից նախապատրաստական բաժնի դիմորդների հայտերն ընդունելու և դիմորդներին իրազեկելու, այնուհետև նրանց փաստաթղթերին առնչվող աշխատանքները տեղափոխվել են Էլեկտրոնային հարթակ, որը զգալիորեն պարզեցրել է ընդունելության գործընթացը:
- Անկախ վերոթվարկյալ պատճառներից՝ նախապատրաստական բաժնում սովորող ուսանողների շուրջ 10%-ը տարվա ընթացքում ազատվում է համալսարանից իրենց դիմումների համաձայն՝ պայմանավորված ընտանեկան և անձնական հանգամանքներով, ընդ որում՝ տարիներ շարունակ այդ քանակը գրեթե անփոփոխ է:

**Նախապատրաստական կրթության կանոնակարգման նշանակությունը**

Հաշվետու ժամանակահատվածում նախապատրաստական բաժնի ուսանողների ավարտական փոխադրական գիտելիքների ստուգման արդյունքում անցողիկ միավորներ ստանալու հիման

վրա ձևովորվող միջին առաջադիմությունը կազմում է 72,8%, սակայն ըստ տարիների բաշխվածության նկատվում են որոշակի տատանումներ: Այդ տատանումները հիմնականում արտացոլում են նախապատրաստական կրթության կանոնակարգի մշակման և դրա ներդրման, ինչպես նաև կանոնակարգին կից և դրա շրջանակներում ընթացակարգի մշակման և ներդրման գործընթացները: Մասնավորապես նախապատրաստական կրթության կանոնակարգման սկիզբը կարող ենք համարել 2012-2013 ուստարին, երբ կատարվել է Հայաստանի Կառավարության 28.04.2011 թվականի «Հայաստանի Հանրապետությունում բարձագույն ուսումնական հաստատություններ օտարերկրյա քաղաքացիների ընդունելության կարգը հաստատելու մասին» թիվ 700-Ն հրամանով նախատեսված տեղայնացմանն ուղղված առաջին փոփոխությունը՝ հաշվի առնելով ՀՀ-ում գործող ընդունելության քննությունների համար նախատեսված երեք մասնագիտական առարկաներից երկուսն ընտրելու դիմորդներին տրվող հնարավորությունը: Կատարված փոփոխության համաձայն՝ նախապատրաստական ուսուցման ավարտական-փոխադրական քննաշրջանից առաջ ուսանողներն ընտրում են մասնագիտական երեք առարկայից (կենսաբանություն, ֆիզիկա, քիմիա) երկուսը՝ որպես քննական առարկաներ, իսկ երրորդ առարկան ստուգարքային է: Նախապատրաստական ուսուցման բաժնի ուսանողների ընթացիկ առաջադիմությունը գնահատվում է յուրաքանչյուր մասնագիտական առարկայից հարցումների արդյունքների հիման վրա և ավարտական-փոխադրական քննություններին թույլատրվում են միայն անցողիկ տարեկան միջին գնահատական ստացած և ստուգարքները (այդ թվում՝ հայոց լեզու և անգլերեն լեզու առարկաներից) հանձնած ուսանողները: Այդ փոփոխության արդյունքում հաջորդ մի քանի տարիների ընթացքում ի հայտ են եկել մի շարք խնդիրներ, որոնցից առավել հատկանշականը մասնագիտական առարկաների միջև ծրագրային ծավալների զգալի տարբերություններն էին: Հաշվի առնելով այդ խնդիրները, ինչպես նաև հստակ կանոնակարգման անհրաժեշտությունը՝ 2017-ին մշակվել և համալսարանի գիտական խորհրդի կողմից հաստատվել է «Օտարերկրացիների նախապատրաստական կրթության կանոնակարգը», որը ներդրվել է 2017-2018 ուստարում: Հատկանշական է, որ հենց այդ ուսումնական տարում է գրանցվել առաջադիմության նվազագույն ցուցանիշը՝ կազմելով 71,7%, որից հետո պարզ է դարձել, որ անհրաժեշտ է լրամշակել կանոնակարգը՝ ներդրելով դրա իրականացման ընթացակարգը:

Ընթացակարգի մշակման համար հաշվի են առնվել նաև ուսանողների կողմից հնչեցված բողոքները, և 2017-2018 ուստարվա ավարտին ուսանողների շրջանում անցկացված հարցման արդյունքները ու նրանց առաջարկները: Մասնավորապես ուսանողները հիմնականում բողոքում էին առարկաների ուսուցման ընթացքում ծավալուն հարցումներից՝ յուրաքանչյուր առարկայից 2 հարցում՝ 50 թեստային առաջադրանքներով: Ընթացակարգի համաձայն, որը ներդրվել է 2018-2019 ուսումնական տարում, հարցումների քանակը դարձել է 3՝ 20 թեստային առաջադրանքներով, և գումարվել են ենթահարցումներ՝ ըստ յուրաքանչյուր առարկայի թեմաների քանակի, որոնցից ուսանողը ստանում է պայմանական միավորներ: Դրանց առնվազն 5-ի առկայությունն ապահովում է 0,5 միավոր, որը հաշվի է առնվում առարկայի տարեկան միջին գնահատականը ձևավորելու համար: Այդ գնահատականը հիմք է ստուգարքային առարկաների ավարտական գնահատականի, ինչպես նաև քննական առարկաների թույլտվությունն ստանալու համար: Ընթացակարգի ներդրումը դրական ազդեցություն է ունեցել, և արդեն իսկ նույն 2018-2019 ուստարվա ավարտական փոխադրական քննությունների արդյունքում արձանագրվել է ընդհանուր շոշափելի առաջադիմություն՝ նախորդ տարվա 71,7%-ից դառնալով 85,3%: Հաջորդ ուսումնական տարիներին առաջադիմության միտումը պահպանվել է՝ 2023-2024 ուսումնական տարում հասնելով առավելագույն 92,1%-ի: Հարկ է նշել, որ մենք հաշվի չենք առել 2019-2020 ուստարվա տվյալները, որովհետև COVID-19 համավարակի պատճառով դասերը և ավարտական քննությունները եղել են առցանց, այսինքն՝ ներդրված ընթացակարգը չի գործել:

#### **Ուսումնական գործընթացը, ուսումնական ծրագրերի և պլանների բարեփոխումները և դրանց արդյունավետությունը**

Նշված ժամանակահատվածի սկզբից և եթե նախապատրաստական ուսուցման գործընթացի չկանոնակարգված խնդիրներից մեկը եղել է ուսումնական պլանների և առարկաների ժամային ծանրաբեռնվածության տարբերությունը: Մասնավորապես տարբեր լեզուներով դասավանդվող նախապատրաստական դասընթացի, ինչպես նաև անգլերենով բարձր և ցածր մակարդակի գիտելիքներ ունեցող ուսանողների խմբերի միջև տարբերվում էին ինչպես ընդհանուր ժամաքանակը, այնպես էլ առանձին առարկաների ժամաքանակները, այսպես,

օրինակ՝ հայերեն և ռուսերենով ուսուցմամբ խմբերում կենսաբանություն, քիմիա, ֆիզիկա առարկաներին հատկացվում էր 258 ժամ, անգլերենի բարձր մակարդակի խմբերում՝ 216 ժամ, իսկ անգլերենի ցածր մակարդակի խմբերում՝ 114 ժամ մնացած ժամաքանակը հատկացնելով անգլերենի դասաժամերին: Մասնավորապես անգլերենի ցածր մակարդակի խմբերում առաջին 3 ամիսը ուսանողները սովորում էին միայն անգլերեն և հայոց լեզու առարկաները, որից հետո սկսում էին անցնել մասնագիտական առարկաները: Այս մոտեցումը անարդյունավետ էր, քանի որ ավարտական քննությունների թեստերը միևնույն էին թե՛ բարձր, թե՛ ցածր մակարդակի անգլերենի գիտելիքներով, ինչպես նաև հայերենով և ռուսերենով սովորողների համար, այսինքն՝ առկա էին անհավասար պայմաններ, որը խնդրահարույց էր և անհրաժեշտ էր համահարթեցնել: Ուսումնական պլանների բարեփոխումը կատարվել է 2014 թվականին և ներդրվել է 2014-2015 ուստարվանից: Դրանով 1086 ժամ ընդհանուր ժամաքանակը սահմանվել է բոլոր խմբերի համար, իսկ կենսաբանություն, քիմիա և ֆիզիկա առարկաների դեպքում՝ յուրաքանչյուրը 250 ժամ: Անգլերենի բարձր և ցածր մակարդակի խմբերում սահմանվել է անգլերենի և հայոց լեզվի չնչին տարբերություններով ժամաքանակ, որպեսզի ցածր մակարդակի խմբերի ուսանողների համար ապահովվի անգլերենի ավելի շատ դասաժամեր՝ լրացնելու նրանց գիտելիքի պակասը:

2014-2015 ուստարվանից Հայաստանի և Հորդանանի միջև կնքված միջպետական համաձայնագրի շրջանակներում ԵՊԲՀ օտարերկրացիների նախապատրաստական բաժնում նաև սկսել են սովորել հորդանանցի ուսանողներ, որոնք, Հորդանանում գործող կրթական համակարգի համաձայն, ժամանում էին Հայաստան դեկտեմբեր ամսին, որն էլ խնդիրներ էր ստեղծում ուսումնական պլանն իրականացնելու առումով, քանի որ այն նախատեսված էր 32 շաբաթ տևողությամբ դասընթացի համար: Արդյունքում կազմվել է 24-շաբաթանոց ուսումնական պլան, որը հաստատվել է 2021-ին, և դա հնարավորություն է տվել ժամանակային առումով չհամապատասխանող կրթական համակարգերի դեպքում ապահովել անհրաժեշտ 1086 ժամ առարկայական ընդհանուր ժամաքանակը:

Ուսանողների շրջանում 2017-2018 ուստարվա ավարտին կատարված հարցման արդյունքների հիման վրա հաստատվել է նաև մասնագիտական առարկաների միջև ծավալների զգալի տարբերության խնդիրը: Դրա լուծման և առարկաների ծավալները համահարթեցնելու նպատակով

ամբիոններին առաջարկվել է վերանայել ծրագրերը և դրանց բովանդակությունը՝ նախևառաջ համապատասխանեցնելով ՀՀ դպրոցական ուսումնական ծրագրերին, ինչպես նաև հաշվի առնելով այլ երկրների նախապատրաստական կրթության ծրագրերը: Բավականին նշանակալի բովանդակային բարեփոխումներից հետո, հատկապես կենսաբանություն առարկայի ծրագրում, դրանք ներդրվել են 2018-2019 ուստարում և նպաստել են ուսանողների ընդհանուր առաջադիմությանը: Հետագա մի քանի ուսումնական տարիների ընթացքում ամբիոններում նաև լրամշակվել են առկա ուսումնական նյութերը, հաստատվել են մի շարք ուսումնական ձեռնարկներ: Աստիճանաբար բարելավվելով՝ կենսաբանություն, քիմիա և ֆիզիկա, ինչպես նաև անգլերեն և հայոց լեզու առարկաների ուսումնական ծրագրերը՝ 2021-ին հաստատվել են ԵՊԲՀ գիտական խորհրդի նիստում:

Ուսանողների շրջանում 2023-2024 ուստարվա ավարտին կատարված նոր հարցման արդյունքներով ակնհայտ է, որ կատարված բարեփոխումները կարող են գնահատվել հիմնականում հաջողված: Դեռևս առարկաների ծավալների միջև պահպանվում է որոշակի տարբերություն, մասնավորապես ինչպես 2018-ի, այնպես էլ 2024-ի հարցումների արդյունքներով, քիմիան շարունակում է համարվել առավել ծավալուն առարկան, որի պատճառով ուսանողներն ունենում են որոշ դժվարություններ, և հիմնականում ընտրում են այդ առարկան որպես ստուգարքային և ոչ քննական: Սակայն պետք է նշել, որ եթե նախկինում քիմիա առարկայի ստուգարքը չստանալու պատճառով համալսարանից դուրս մնացող ուսանողների տոկոսը բավականին բարձր էր, ապա վերջին տարիներին այդ ցուցանիշն էականորեն նվազել է, իսկ 2023-2024 ուստարում հասել է 0-ի:

2022-2023 ուստարվանից կատարվել է մեկ այլ բարեփոխում, մասնավորապես օտարերկրացիների նախապատրաստական ուսուցման բաժնի ուսանողներն ընդգրկվել են «Դասախոսն ուսանողի աչքերով» կրթության որակի բարելավմանն ուղղված համակարգի մեջ: Հաշվի առնելով նախապատրաստական կրթության առանձնահատկությունները, դեռ լիարժեք չենք կարող գնահատել այդ համակարգի շնորհիվ ստացված տվյալները, սակայն այդ ուղղությամբ գործընթացը շարունակվում է:

Այսպիսով, օտարերկրացիների նախապատրաստական կրթությունը Հայաստանի Հանրապետության միջազգային նշանակություն ունեցող առանցքային բուհի՝ Երևանի Մխիթար Հեռացու անվան պետական բժշկական համալսարանի

կարևոր բաղադրիչն է: Այն ապահովում է տարբեր երկրներից ժամանած, այդ երկրների կրթական համակարգերում դպրոցական կրթություն ստացած դիմորդների պարտադիր նախաբուհական առարկաների անհրաժեշտ ծավալը՝ լրացնելով հիմնական գիտելիքների բացերը: Տարիների ընթացքում կատարված բարեփոխումները զգալիորեն մե-

ծացրել են այդ գործընթացների իրականացման արդյունավետությունը, թեև բարելավման ենթակա խնդիրներ դեռևս առկա են: Հարկ ենք համարում հետագայում անդրադառնալ օտարերկրացիների նախապատրաստական կրթության ոչ միայն աշխարհագրական և ուսումնամեթոդական, այլև սոցիալ-հոգեբանական նշանակությամբ:

## ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Гольцев М.В., Кухаренко Л.В., Гольцева М.В., Гузелевич И.А., Дорошевич О.Л. Современные тенденции и перспективы развития довузовской подготовки иностранных студентов для получения высшего медицинского образования на английском языке. Актуальные проблемы довузовской подготовки: Материалы II международной науч.-метод. конф., Минск, 2018: 51–56.
2. Aldarmahi A, Al-Rabia M, Alserhani F, Alzahrani H, Alrabia N, Alrubayyi A, Atwa H. Impact of a Preparatory Year Programme on the Students of Health Professions Education Colleges: Perception of students and faculty members. Sultan Qaboos Univ Med J. 2022 Feb;22(1):65-73. doi: 10.18295/squmj.5.2021.094. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35299796; PMCID: PMC8904115.
3. Markosian C, Sargsyan G, Shariff S, Abovyan Y, Hekimian K, Margaryan K, Hayrapetyan A, Shekherdimian S, Tamamyan G. Medical Education in Armenia: An Overview. J Med Educ Curric Dev. 2023 Oct 19;10:23821205231203831. doi: 10.1177/23821205231203831. PMID: 37868044; PMCID: PMC10588409.
4. Markosian C, Shekherdimian S, Badalian SS, Libaridian L, Jilozian A, Baghdassarian A. Medical Education in the Former Soviet Union: Opportunities in Armenia. Ann Glob Health. 2020 Aug 13;86(1):99. doi: 10.5334/aogh.2960. PMID: 32864351; PMCID: PMC7427658.
5. Sklar DP. Preparation for medical school: reflections on the MCAT exam, premedical education, and the medical school application process. Acad Med. 2013 May;88(5):553-4. doi: 10.1097/ACM.0b013e31828b7c8f. PMID: 23524932.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ ПОДГОТОВИТЕЛЬНОГО ОБУЧЕНИЯ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ В ЕРЕВАНСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ ИМЕНИ МХИТАРА ГЕРАЦИ: АНАЛИЗ МНОГОЛЕТНЕГО ОПЫТА

Каликян Э.Г.

ЕГМУ, Отдел подготовительного обучения иностранных студентов

**Ключевые слова:** иностранные студенты, подготовительное обучение, международные образовательные системы, учебные программы, учебный план, реформы, опрос, географическое распределение.

В статье представлен анализ десятилетнего периода довузовской подготовки иностранных студентов в Ереванском государственном медицинском университете (ЕГМУ), а также сравнительный обзор результатов студенческих опросов.

В период с 2014–2015 по 2023–2024 учебные годы на подготовительном отделении ЕГМУ прошли обучение 1015 студентов из 28 стран, при этом среднегодовая численность составила 95,1 человека. В географическом составе обучающихся преобладали граждане Ирана, а затем Иордании, поступившие в рамках межправительственных соглашений. Традиционно значительную часть студентов составляли представители армянской диаспоры из Сирии, России, Грузии, Ливана, Ирака и других стран.

В течение указанного периода в образовательный процесс были внедрены значимые реформы. В 2017 году было разработано «Положение о подготовительном образовании иностранных студентов», а в 2018–2019 учебном году - алгоритм его реализации, направленный на совершенствование процедур оценки текущих и итоговых знаний. Учебные планы стали более гибкими, а программы по основным дисциплинам: биологии, химии и физике, были существенно обновлены с учетом требований школьных стандартов Армении и

международного опыта.

Эффективность реформ оценивалась по показателям академической успеваемости. Наименьший уровень - 71,7% - был зафиксирован в 2017–2018 учебном году, когда началась реализация нового положения. В последующие годы, благодаря внедрению алгоритма, обновлению учебных планов и программ, успеваемость стабильно росла, достигнув максимального значения - 92,1% - в 2023–2024 учебном году.

Для выявления проблем в подготовительном обучении и объективной оценки эффективности реформ были проведены два опроса среди студентов в 2018 и 2024 годах. Сравнительный анализ их результатов показал улучшение восприятия учебного процесса по всем основным дисциплинам, что, наряду с ростом успеваемости, подтверждает успешность проведенных преобразований.

Таким образом, довузовская подготовка иностранных студентов в ЕГМУ представляет собой важный элемент международной образовательной системы, способствующий устранению пробелов в знаниях, необходимых для поступления в медицинский вуз. Проведенные реформы и внедрение системы обратной связи со студентами значительно повысили эффективность обучения, однако дальнейшее совершенствование остается актуальной задачей.

## SUMMARY

**THE ROLE OF PREPARATORY EDUCATION FOR INTERNATIONAL STUDENTS AT THE YEREVAN STATE MEDICAL UNIVERSITY AFTER MKHITAR HERATSI: AN ANALYSIS OF LONG-TERM EXPERIENCE***Kalikyán Z.G.**YSMU, Department of Foreign Students' Preparatory Education*

**Keywords:** *foreign students, preparatory education, international educational systems, subject curricula, curriculum, reforms, survey, geographical distribution.*

The article presents an analysis of a decade-long period in preparatory education of international students at the Yerevan State Medical University (YSMU), along with a comparative overview of students survey results.

Between the 2014–2015 and 2023–2024 academic years, 1,015 international students from 28 countries completed their studies at YSMU's preparatory department, with an average annual enrollment of 95.1 students. The majority of students came from Iran and then, Jordan, admitted under intergovernmental agreements. Traditionally, a significant part of students consisted of members of the Armenian diaspora from Syria, Russia, Georgia, Lebanon, Iraq, and other countries.

During this period, several substantial reforms were introduced into the educational process. In 2017, the "Regulation on Preparatory Education for International Students" was developed, followed by the implementation of an algorithm for its realization in the 2018–2019 academic year, aimed at improving the procedures for assessing current and final academic performances. The curricula became more flexible, and main subject programs - biology, chemistry, and physics - were significantly revised in accordance with Armenian school standards and in-

ternational best practices.

The effectiveness of these reforms was evaluated based on the academic performance indicators. The lowest rate, 71.7%, was recorded in the 2017–2018 academic year, coinciding with the initial implementation of the new regulation. Due to the implementation of new regulation and updated curricula, in subsequent years the academic performance has steadily improved, reaching a peak of 92.1% in the 2023–2024 academic year.

To identify challenges in preparatory education and objectively assess the impact of reforms, two student surveys were conducted in 2018 and 2024. Comparative analysis of the results revealed improved student perceptions across all main subjects, further confirming the success of the implemented changes alongside rising academic performance.

Thus, preparatory education for international students at YSMU represents an important component of the global educational system, helping to bridge knowledge gaps essential for admission to the Medical University. The reforms carried out over the years, along with the introduction of a student feedback mechanism, have significantly enhanced the effectiveness of the training process, although continued improvement remains a priority.

# «ՓԻԼԻՍՈՓԱՅԻՆՈՒԹՅՈՒՆ» ԴԱՍԸՆԹԱՑԻ ԴԵՐԸ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԲԺՇԿԱ-ԱՌՈՂՋԱԴԱՅԱԿԱՆ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ՄԱՐՏԱՅՐԱՎԵՐՆԵՐԻՆ ԶԱՄԱՅՐՈՒՆԸ (ՀԻՄՆԱՅԱՐՑԻ ԶԱՐՑԱԴՐՈՒՄ)

ԿճԱՆՅԱՆ Մ.Գ.

ԵՊԲՀ, հասարակագիտական առարկաների ամբիոն

Ստացված է՝ 23.09.2025թ., գրախոսված է՝ 10.10.2025թ., ընդունված է՝ 30.10.2025թ.:

**Բանալի բառեր՝** բժշկություն, առողջապահություն, բժշկա-առողջապահական կրթություն, համակարգային-ինտեգրալային մտածողություն, մեթոդաբանություն, մարդը որպես կենսահոգեկան ամբողջություն, առողջություն, հիվանդություն, բժշկության փիլիսոփայություն, մոդուլային կրթություն:

Այսօր առավել արդիական է հնչում բժիշկ-փիլիսոփա Հիպոկրատի այն միտքը, որ «փիլիսոփայությունը պետք է ներդրվի բժշկության մեջ, իսկ բժշկությունը՝ փիլիսոփայության մեջ, քանի որ փիլիսոփայության բոլոր հատկությունները պահպանում են իրենց նշանակությունը բժշկության մեջ»:

Ժամանակակից բժշկագիտության և առողջապահության մեջ առաջադրվում են որակական նոր պահանջներ՝ ձևավորելու և իրականացնելու համակարգային-ինտեգրատիվ բժշկա-առողջապահական գործառնություններ:

Նշենք, որ բժշկական և առողջապահական գիտելիքների կառուցման և իմաստավորման փիլիսոփայական-մեթոդաբանական և տրամաբանական սկզբունքները, կատեգորիաները այն հենքն են, որոնք, ըստ էության, նպաստելու են պացիենտների օրգանիզմի և անձնային անհատականացված որակների փոխադրեցության, փոխկապվածության և փոխկախվածության դետերմինացիոն, պատճառահետևանքային կապերի բացահայտմանը՝ իրականացնելու հիվանդությունների ախտորոշմանը, բուժմանը, կանխարգելմանն ուղղված անհրաժեշտ գործունեություն:

Բժշկա-առողջապահական գիտելիքի նեղ մասնագիտացման արագընթաց պայմաններում անհրաժեշտ է դառնում պատշաճ ուշադրություն դարձնել բժշկա-առողջապահական կրթության փիլիսո-

փայական, մեթոդաբանական, տրամաբանական և արժեքաբանական բաղադրիչներին: Վերջիններս պետք է միտված լինեն ընդլայնելու մասնագիտական մտածողության հորիզոնները, ըստ էության, կողմնորոշելու մասնագիտական գործունեության խնդիրների և հիմնահարցերի ամբողջական համակարգային-ինտեգրալային իմաստավորումը և լուծումը:

«Փիլիսոփայություն» դասընթացն առանձնահատուկ նշանակություն ունի առողջապահության և բժշկության բնագավառում որակյալ մասնագետներ պատրաստելու, ամբողջական, համակարգային և քննադատական մտածողություն, հումանիստական աշխարհայացքային դիրքորոշում ձևավորելու գործում, որն այսօր չափազանց արդիական է, երբ գրեթե իմաստով բժշկական կրթության և բժշկական պրակտիկայի բնագավառներում նկատվում է ապահովման իզոցացման միտում:

Տեղին է հիշեցնել ընդհանուր ախտաբանության բնագավառի խոշորագույն մասնագետ Ի. Դավիդովսկու պատգամը երիտասարդ բժիշկներին. այն է՝ «Բժշկությունը շատ բարդ և պատասխանատու մասնագիտություն է, միևնույն ժամանակ այն ճշգրիտ գիտություն է: Հիվանդասեյակի մահճակալին պառկած է ոչ թե հիվանդությունը, ինչպես գրված է դասագրքերում, այլ հիվանդը. հենց այս հանգամանքով է պայմանավորված ախտորոշման և բուժման գործընթացի հիմնական դժվարությունը: Դրա հաղթահարումը պատասխանատու խնդիր է: Մի կորցրեք ձգտումը գիտելիքների նկատմամբ և մշտապես ինքներդ Ձեզ վերաբերվեք ստեղծագործաբար, քննադատաբար» [1]:

Փիլիսոփայությունը բժշկական բուհի ուսանողների համար ունի և՛ գիտաճանաչողական, և՛ գործնական նշանակություն: Ունենալով աշխարհայացքային գործառնությամբ փիլիսոփայությունն ընդլայնում է ուսանողի աշխարհայացքը: Նա իր անհատական կենսափորձից անցում է կատարում քաղաքակրթության դարավոր փորձին: Բժշկությունն իր պատմական զարգացման

**\* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ԶԱՍՅԵ**

Մ.Գ. ԿճԱՆՅԱՆ

ԵՊԲՀ, հասարակագիտական առարկաների ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոյունի 2

Էլ. փոստ՝ [m.kjanyan@mail.ru](mailto:m.kjanyan@mail.ru)

Հեռ.՝ (+374) 93 55 15 38

բոլոր փուլերում եղել է մարդու կեցության փիլիսոփայական և առողջապահական իմաստավորման կարևոր բաղադրիչ: Այս իմաստով՝ փիլիսոփայությունը և բժշկությունը մշակույթի հնագույն ֆենոմեններ են [4]:

Փիլիսոփայական գիտելիքը բժշկական կրթության տարբեր փուլերում նպաստում է բժշկի քննադատական և ստեղծագործական մտածողության, գիտական-ամբողջական աշխարհայացքի, բարոյական բարձր գիտակցության և ինքնագիտակցության ձևավորմանը: Փիլիսոփայությունը բժշկագիտության բնագավառում՝ տեսական, էմպիրիկ-հետազոտական և կլինիկական տիրույթում կատարում է մեթոդաբանական, իմացաբանական և արժեքաբանական հիմնարար գործառնություններ՝ նպատակաուղղված լինելով մեկնաբանելու և իմաստավորելու բժշկա-առողջապահական բնագավառի միջառարկայական հարաբերությունները:

Նշենք, որ արհեստավարժ բժիշկը պետք է լինի ոչ միայն կրթված մասնագետ, այլև բժշկության փիլիսոփա, հոգեբան, բարոյագետ՝ նպաստելով բուժելուն և հնարավորինս վերականգնելու մարդկանց առողջությունը՝ լինելով նաև նրանց առողջ ապրելակերպի կազմակերպիչը:

Բժշկի համակարգային-ինտեգրալային մտածողության ձևավորումը նպաստում է սեփական ունակությունները և հնարավորությունները մեթոդաբանորեն իմաստավորելուն և մասնագիտական գիտելիքները տրամաբանորեն ճիշտ կառուցելուն, լավագույն և հաճախ ոչ ստանդարտ ստեղծագործական լուծումներ գտնելուն, քանի որ հիվանդությունը ստանդարտ ֆենոմեն չէ այն իմաստով, որ յուրաքանչյուր հիվանդությունն առանձնահատկություններով կոնկրետ հիվանդի դեպքում դրսևորվում է անհատական:

Առողջապահական և բժշկական գիտելիքներն իրենց ձևավորման և զարգացման բոլոր ժամանակահատվածներում արտացոլել են նյութական և հոգևոր մշակույթի նշանակալից բոլոր նվաճումները: Այս իմաստով առողջապահությունը և բժշկությունը հանդես են գալիս որպես հասարակության սոցիալ-մշակութային կարևորագույն ինստիտուտ:

«Փիլիսոփայություն» դասընթացը բժշկական բուհում երբեմն մեկնաբանվում է որպես սոսկ ընդհանուր հումանիտար ուղղվածություն ունեցող կրթական առարկա: Նման դիրքորոշումը նախառաջ պայմանավորված է հետևյալ հանգամանքով. գիտելիքները, որոնք ուսանողը ձեռք է բերում համապատասխան մասնագիտական տեսական և կլինիկական դասընթացների շրջանակներում, և այն

գիտելիքները, որոնք ուսանողը ստանում է փիլիսոփայության դասընթացից, հաճախ մատուցվում են միմյանցից բաժան-բաժան, առանց բնագիտական և հումանիտար գիտելիքների համակարգային ինտեգրալային կապի:

«Փիլիսոփայություն» դասընթացի կարևորությունը բժշկական բուհում ունի առանցքային նշանակություն ինչպես բժշկական գիտելիքների տեսականացման, այնպես էլ վերջիններիս հումանիզացման գործընթացում: Չափազանց կարևոր և միևնույն ժամանակ բարդ խնդիր է ուսանողների շրջանում հետաքրքրություն առաջացնել փիլիսոփայական մտածողության կուլտուրայի ձևավորման և զարգացման ուղղությամբ ոչ միայն փիլիսոփայության դասընթացի շրջանակներում, այլև բժշկա-առողջապահական կրթության բոլոր առարկաների համատեքստում, ըստ որի փիլիսոփայական, տրամաբանական-մեթոդաբանական և բժշկա-առողջապահական գիտելիքները և սկզբունքները պետք է սերտորեն միահյուսվեն, որը կդառնա բժշկի բարձր որակավորման և գնահատման անհրաժեշտ պայման միջազգային չափանիշներին համապատասխանող մասնագետներ պատրաստելու գործընթացում:

Համոզված ենք, որ բժշկական կրթության համակարգը անհրաժեշտորեն ներառելով «փիլիսոփայություն» դասընթացը՝ «բժշկության և առողջապահության ներածություն» ենթատեքստով, կնպաստի բժշկական բուհի շրջանավարտների մասնագիտական համակարգային մտածողության ձևավորմանը, որը բովանդակում է ինչպես փիլիսոփայական, բնագիտական, մեթոդաբանական, իմացաբանական, տրամաբանական, արժեքաբանական, այնպես էլ սոցիոլոգիական, բարոյագիտական, գեղագիտական և պատմա-բժշկագիտական գիտելիքներ, որոնք միմյանց հետ փոխկապված են և արտացոլում են բժշկական ու առողջապահական գիտելիքների ամբողջական բովանդակությունը:

Անկասկած, փիլիսոփայությունը բժշկա-առողջապահական դաշտում կատարում է կարևոր մեթոդաբանական գործառնություն: Չկա բժշկության տեսական և գործնական այնպիսի հայեցակարգ, որը չհիմնավորվի դիալեկտիկայի կատեգորիաների և սկզբունքների համատեքստում: Հետևաբար փիլիսոփայական գիտելիքն իր հիմնարար կատեգորիաների և սկզբունքների համատեքստում հանդես է գալիս որպես բժշկության և առողջապահության տեսության ու պրակտիկայի կարևոր մեթոդաբանական հենք [3]: Վերջինս արտահայտվում է նրանում, որ փիլիսոփայական մտածողության կուլտուրայի ձևավորումը բժշկական

և առողջապահական կրթության շրջանակներում, ըստ եռության, նպաստում է, որ ուսումնասիրվող երևույթները դիտվեն ամբողջականության, հարաբերությունների, կապերի և փոխազդեցությունների համակարգում, իմաստավորվեն բժշկա-առողջապահական գործունեության դետերմինացիոն և պատճառահետևանքային կապերը, ամբողջ և մաս, կառուցվածք և ֆունկցիա, երևույթ և եռություն, քանակ և որակ, համակարգ և էլեմենտ և այլ փիլիսոփայական կատեգորիաների համատեքստում մեկնաբանվեն ուսումնասիրվող հիմնահարցերն ու խնդիրները: Առավել ևս բացահայտվեն փորձարարական և տեսական մասնագիտական գիտելիքների իմաստավորման համակարգային-ինտեգրալային կապերը, ինչպես նաև նպաստեն մտածողության տրամաբանական օրենքների, սկզբունքների, մեթոդների իմացությանը, որպեսզի բժշկական մտածողության շրջանակներում կայացվեն ախտորոշիչ, բուժական և առողջապահական փաստարկված և օբյեկտիվորեն հիմնավորված անհրաժեշտ եզրակացություններ:

Անհրաժեշտ ենք համարում արձանագրել, որ բժշկության ուսումնասիրության օբյեկտի և առարկայի՝ մարդու՝ որպես կենսահոգեւոցիալական ամբողջականության համատեքստում «կյանք» և «մահ», «առողջություն» և «հիվանդություն», «նորմա» և «ախտաբանություն» հիմնարար կատեգորիաների եռության մեկնաբանությունը և արժևորումն ունեն փիլիսոփայական խորը իմաստ [2]:

Մտահոգությամբ պետք է նշել, որ բժշկա-առողջապահական գիտելիքների համակարգը հիմնականում կողմնորոշված չէ մարդուն դիտելու որպես կենսահոգեւոցիալական ամբողջ: Մարդու մեկնաբանման հոլիստական հայեցակարգը պետք է ներգրավված լինի բժշկա-առողջապահական ոլորտում: Վերջինս, ըստ եռության, հնարավոր է փիլիսոփայական անթրոպոլոգիայի հիմնահարցերի իմաստավորման համատեքստում: Չետևաբար «փիլիսոփայություն» դասընթացի շրջանակներում առանձնահատուկ տեղ պետք է հատկացնել փիլիսոփայական անթրոպոլոգիայի հիմնահարցերի մեկնաբանմանը բժշկական անթրոպոլոգիայի հիմնահարցերի դաշտում, մասնավորապես «առողջություն» և «հիվանդություն» բժշկա-առողջապահական հիմնարար կատեգորիաների կենսահոգեւոցիալական բովանդակության համատեքստում:

Բժշկական բուհում «փիլիսոփայություն» դասընթացի կարևորությունը հիմնավորվում է նախևառաջ հետևյալ փաստարկներով. առաջին՝ ինչպես նպաստել ուսանողի հոգևոր մշակույթի ձևավորմանը

և զարգացմանը, երկրորդ՝ ինչպիսի գիտելիք հաղորդել ապագա մասնագետներին՝ ձևավորելով մասնագիտական (տեսական, կլինիկական, առողջապահական) մտածողություն՝ կիրառելով փիլիսոփայական, մեթոդաբանական, տրամաբանական և արժեքաբանական սկզբունքներ՝ իմաստավորելու և կառավարելու մարդու հոգեմարմնական և սոցիալ-մշակութային որակների ինտեգրացման մեխանիզմները, հատկապես այսօր ձևավորվող, չափազանց կարևոր նշանակություն ունեցող անհատականացված բժշկության համատեքստում:

Մեր խորին համոզմամբ «փիլիսոփայություն» դասընթացը բժշկական բուհում անհրաժեշտ է դասավանդել ոչ միայն փիլիսոփայության ընդհանուր հիմնահարցերի տեսանկյունից, այլև նշված շրջանակներում որպես «Բժշկության և առողջապահության փիլիսոփայության և մեթոդաբանության ներածություն»: Չետևաբար փիլիսոփայությունը բժշկության մեջ պետք է դիտվի որպես բժշկա-առողջապահական գործունեության փիլիսոփայություն և մեթոդաբանություն:

Ժամանակակից բժշկա-առողջապահական կրթության մարտահրավերների կարևորագույն պահանջներից պետք է նաև այն, որ բժշկական բուհում դասավանդվող առարկաների շրջանակներում ուսանողների շրջանում անհրաժեշտ է ձևավորել բնագիտական և սոցիալիզմամասիտար այնպիսի աշխարհայացք և մասնագիտական մտածողություն, գիտելիքների այնպիսի համակարգային-ինտեգրատիվ իմաստավորում, որում մարդը որպես բժշկության ուսումնասիրության օբյեկտ դիտվի կենսահոգեւոցիալական ամբողջություն, իսկ բժշկության ուսումնասիրության առարկան՝ մարդու առողջության և հիվանդության, նորմալ և ախտաբանական անհատականացված վիճակ:

Չափազանց կարևոր է նշել հետևյալ անհրաժեշտ պահանջը, այն է՝ դասախոսների կողմից մատուցվող նյութի մասնագիտական մեկնաբանությունը պետք է համահունչ լինի գիտական փիլիսոփայական-մեթոդաբանական սկզբունքների և կատեգորիաների բովանդակությանը: Միայն այդ դեպքում, ըստ եռության, հնարավոր է դառնում ուսանողների կողմից յուրացնել և իմաստավորել տվյալ մատուցվող նյութի գիտական, տեսական և կլինիկական ֆենոմենների օբյեկտիվ գոյաբանական, իմացաբանական և արժեքաբանական բովանդակության եռությունը: Արդյունքում հնարավոր է դառնում ինչպես ներառարկայական, այնպես էլ միջառարկայական փոխազդեցության այնպիսի ինտեգրացված իմացություն ձեռք բերել, որ յուրա-

քանցյուր դասընթաց ընդգրկի տվյալ առարկայական բնագավառի գոյաբանական, իմացաբանական և արժևորման խնդիրները և հիմնահարցերը՝ չկորցնելով իր հետազոտական և ճանաչողական հարաբերական ինքնուրույնությունը միջառարկայական դաշտում:

Բժշկական (տեսական և կլինիկական) մտածողության ձևավորման և զարգացման գործընթացում փիլիսոփայական-մեթոդաբանական սկզբունքները և կատեգորիաները կարևոր տեղ են զբաղեցնում մարդու՝ որպես բժշկության ուսումնասիրության օբյեկտի ֆիզիկա-քիմիական, կենսահոգեւոցիալական ամբողջի բաղադրամասերի համակարգային ինտեգրալային որակների իմաստավորման գործընթացում, որը բժշկական մոդուլային կրթության համակարգում բժշկա-ամողջապահական գիտելիքի կառուցման անհրաժեշտ պայման է: Բժշկական կրթության մոդուլային տարբերակը, ըստ էության, հնարավորություն է տալիս իմաստավորելու բժշկա-ամողջապահական գիտելիքի իմացաբանական համակարգային-ինտեգրալային բովանդակությունը:

Փիլիսոփայական գիտելիքի գործառնությունները նշանակալից են բժշկա-ամողջապահական ոլորտի մոդուլային կրթության մեթոդաբանության կառուցման և կիրառման գործընթացում: Բժշկա-ամողջապահական մոդուլային կրթության դասընթացների միջառարկայական հարաբերությունները չեն սահմանափակվում սոսկ զծային, ուղղագիծ ուղղվածություն ունեցող մեթոդաբանությամբ. այն, ըստ էության, ունի պարուրած և ուղղվածություն, սիներգիկ բովանդակություն, որտեղ գոյաբանական ֆենոմենների և վերջիններիս իմացաբանական գիտելիքների դիալեկտիկական դետերմինացիան, պատճառահետևանքային կապերը իմաստավորվում են համակարգային-ինտեգրատիվ, ոչ զծային, այլ պարուրած և բովանդակություն ունեցող բժշկա-ամողջապահական երևույթների փոխազդեցության և փոխկապվածության տիրույթում:

Փիլիսոփայական տեսանկյունից սիներգետիկան միջառարկայական մոտեցում է տարաբնույթ համակարգերի, հիմնահարցերի ձևավորման և զարգացման ինքնակազմակերպման գործընթացի մասին: «Սիներգետիկա» տերմինի իմաստը հունարենից թարգմանվում է «համատեղ գործել»: Սիներգետիկան որպես միջդիսցիպլինար գիտական գործունեության մեթոդ, նշանակում է կից առարկաների «լեզուների» համաձայնեցում ընդհանուր ֆենոմենոլոգիական հենքի շրջանակներում, որոնցից յուրաքանչյուրն ունի իր լիարժեք իմաստային բովանդակությունը: Այդպիսի հարաբերությունների դաշտում են գործում,

օրինակ, ֆիզիկական և քիմիան, կենսաբանությունը և քիմիան, կենսաբանությունը և ֆիզիկական, անատոմիան և ֆիզիոլոգիան, հյուսվածքաբանությունը և կենսաքիմիան, սոցիոլոգիան և կենսաբանությունը, կենսաբանությունը և հոգեբանությունը և այլ:

Փիլիսոփայությունը մարդուն ուսումնասիրում է համակարգային-ինտեգրալային մոտեցման մեթոդաբանությամբ և դրանով իսկ իմաստավորում այն՝ որպես կենսահոգեւոցիալական ամբողջություն՝ կատարելով կարևորագույն իմացաբանական գործառնություն՝ բացահայտելու մարդու՝ որպես բժշկա-ամողջապահական օբյեկտի և առարկայի էությունը:

Նշենք, որ տեսական և կլինիկական մտածողության ինտեգրալային բովանդակությամբ է պայմանավորված, թե ինչպես են վերլուծվում ու մեկնաբանվում տվյալ հիվանդի հիվանդության առանձնահատկությունները, հետևաբար նաև կառուցվում հիվանդության բազմամակարդակ՝ ֆիզիկա-քիմիական, կենսահոգեւոցիալական ամբողջական պատկերը:

Բժշկական գիտելիքի կառուցման փիլիսոփայական մեթոդաբանությունը ներառում է գիտելիքի իմացության երկու հիմնական մակարդակ. առաջին՝ իմացություն, որն ընթանում է երևութային և գործոնային մակարդակում՝ որպես կոնկրետ ախտանիշների և համախտանիշների արձանագրում, երկրորդ՝ ճանաչողություն, որն ընթանում է ամբողջական իմացաբանական շրջանակներում, երբ ճանաչողության օբյեկտն ու առարկան դիտվում են որպես ամբողջական համակարգ, իսկ հիվանդության կոնկրետ դրսևորումը՝ հարաբերականորեն լոկալ համակարգային-ինտեգրալային ֆենոմեն:

### Վերջաբան

Բժշկա-ամողջապահական գիտելիքների փիլիսոփայական իմաստավորումն անհրաժեշտ է մեկնաբանել նախևառաջ հետևյալ համատեքստում. առաջին՝ այն բարդությունների և հիմնահարցերի շրջանակներում, որոնք, ըստ էության, առկա են բժշկա-ամողջապահական դաշտի այնպիսի հիմնարար բաժիններին, ինչպիսիք են պատճառագիտությունը (էթիոլոգիա), ախտածագումը (պաթոգենեզ), ախտորոշումը, բուժումը, կանխարգելումը, վերականգնումը: Երկրորդ՝ փիլիսոփայությունը հումանիտար կրթության բարձրագույն բաղադրիչ է, հետևաբար «Փիլիսոփայություն» դասընթացի իմացաբանական և արժեքաբանական հիմքը հումանիզմն է: Նշված համատեքստում բժշկա-ամողջապահական կրթության հումանիզացումն ասելով՝ հասկանում ենք այնպիսի գիտելիքների և արժեքային

դիրքորոշումների առկայությունը, որոնք ապահովում են մարդու ըմբռնումը որպես կենսահոգեւոյնիական ամբողջություն, նաև բժշկա-առողջապահա-

կան հումանիստական մտածողության մշակույթի ձևավորումը:

## ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Давыдовский И.В.. Избранные лекции по патологии. Второй московский гос.университет им Н.И. Пирогова, Москва, 1975, с. 69.
2. Марченко В.А., Петленко В.П., Сержантов В.Ф. Методологические основы клинической медицины. Киев, «Здоровья», 1990
3. Философия медицины. Под редакцией академика РАМН Ю.Л. Шевченко, М.: ГЭОТАР, 2004, с. 196-198
4. Хрусталеv Ю.М., Кишкин Н.В. Философия для медицинских вузов. «Феникс», 2016, с. 282

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ КУРСА «ФИЛОСОФИЯ», СОЗВУЧНОГО ТРЕБОВАНИЯМ СОВРЕМЕННОГО МЕДИКО-ЗДРАВООХРАННОГО ОБРАЗОВАНИЯ (ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМЫ)

Կճյանյան Մ. Գ.

ԵԳՄՍ, Կաֆեդրա Գումանիտար Նախ

**Ключевые слова:** медицина, здравоохранение, медико-здравоохранное образование, системное интегральное мышление, методология, человек как биопсихосоциальная целостность, здоровье, болезнь, философия медицины, модульное образование.

В статье обосновывается мысль о том, что в условиях интенсивного развития узкой специализации медико-здравоохранного знания необходимым становится уделение должного внимания философским, методологическим, логическим, антропологическим, аксиологическим аспектам медико-здравоохранного образования. Курс философии способствует формированию высоких интеллектуально-нравственных качеств системно-интегрального мышления у будущих специ-

алистов в области медико-здравоохранной деятельности, а также осмыслению «человека» в качестве объекта и предмета медико-здравоохранного познания как биопсихосоциальной целостности. Указанный подход крайне актуализирует, по существу, осмысление места и роли философии в построении медико-здравоохранного знания в контексте современных требований модульного медико-здравоохранного образования. В пределах применения философской, системно-интегральной методологии актуализируется изучение онтологических, познавательных, аксиологических, логических аспектов теоретического и клинического содержания медико-здравоохранного знания.

## SUMMARY

### THE ROLE AND SIGNIFICANCE OF THE COURSE "PHILOSOPHY" IN LINE WITH THE REQUIREMENTS OF MODERN MEDICAL AND HEALTH EDUCATION (PROBLEM STATEMENT)

Kjanyan M.G.

YSMU, Department of Public Subjects

**Keywords:** medicine, healthcare, medical and health education, systemic and integral thinking, methodology, human being as a biopsychosocial whole, health, illness, philosophy of medicine, modular education.

This article substantiates the idea that in the light of the intensive development of narrow specialization within medical and healthcare knowledge it becomes necessary to devote proper attention to the philosophical, methodological, logical, anthropological, and axiological aspects of medical and health education.

The course of philosophy contributes to the development of high intellectual and moral qualities and systemic-integral thinking among future specialists in the field of medical and health-

care activities, as well as to understanding the human being as both the object and subject of medical and healthcare knowledge as a biopsychosocial whole.

This approach essentially emphasizes the need to reconsider the place and role of philosophy in the construction of medical and healthcare knowledge in the context of the modern requirements of modular medical and healthcare education.

Within the framework of applying philosophical and systemic-integral methodology, the study of the ontological, cognitive, axiological, and logical aspects of the theoretical and clinical content of medical and healthcare knowledge becomes particularly relevant.



Յեղիևակ	Էջ
Աբրահամյան Լ.Ռ.	14
Աբրահամյան Ռ.Ա.	14
Ավետիսյան Լ.Ռ.	72
Բալեյան Ս.	10
Բաղդասարյան Մ.Գ.	47
Բայկով Ա.Վ.	72
Գալստյան Ն.	10
Գինոյան Օ.	10
Գրիգորյան Կ.Յ.	3
Կալիկյան Չ.Գ.	83
Կարապետյան Ա.Գ.	29
Կարապետյան Գ.Ա.	65
Կճանյան Մ.Գ.	92
Ջակոբյան Շ.Ս.	37
Ջովակիմյան Ա.	10
Ջովհաննիսիան Յ.Յ.	3
Ղարոյան Գ.Կ.	14
Մալխասյան Ի.Է.	3
Մարտիրոսյան Ս.	10

Յեղիևակ	Էջ
Մելոյան Ս.Վ.	37
Մինասյան Ա.Ս.	37
Միրզոյան Ն.Ռ.	47
Միրոյան Յ.	10
Մկրտչյան Ռ.Ա.	14
Պետրոսյան Յ.Ռ.	3
Սահակյան Զ.	10
Սարգսյան Թ.Ֆ.	47
Փաշայան Մ.Ս.	47
Օհանյան Ա.Ա.	3
Абраамян Э.Т.	60
Авагян М.Э.	24
Арутюнян А.Г.	24
Арутюнян К.Р.	60
Бегларян И.Г.	24
Тер-Маркосян А.С.	60
Худавердян Д.Н.	60
Шахназарян А.А.	24



