

**ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ Է  
ԵՊԲՀ ԳԻՏԱԿՈՐՐԴԻՆԱՑԻՈՆ  
ԽՈՐՀՐԴԻ ՆԻՍՏՈՒՄ  
ՆԱԽԱԳԱՀ՝ Կ.Գ.Դ., ՊՐՈՖԵՍՈՐ  
Կ.Բ. ԵՆԿՈՅԱՆ**

---

**Արձանագրություն N \_\_\_\_\_ “ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 20\_\_թ.**

Բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման  
ատենախոսության

**Պ Լ Ա Ն - Ա Ն Ո Տ Ա Ց Ի Ա**

**Ասպիրանտ -**

Աննա Արծրունու Մխիթարյան  
ԵՊԲՀ Մանկաբուժության թիվ 1 ամբիոն

**Թեզի վերնագիրը -**

«Կրկնվող սուլող շնչառության կանխատեսման  
գործոնները և վարման նոր մոտեցումները 9-59  
ամսական երեխաների շրջանում»

**Գիտական ղեկավար**

բ. գ. դ., դոցենտ Կարինե Հրանտի Սիմոնյան  
ԵՊԲՀ Մանկաբուժության թիվ 1 ամբիոնի վարիչ

**Մասնագիտական դասիչը**

**ԺԴ. 00. 06 «Մանկաբուժություն»**

2019թ.

# 1. ԹԵՄԱՅԻ ԱՐԴԻԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

## 1.1. ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Սուլող շնչառությունը (wheezing) վաղ մանկական տարիքի ամենատարածված կլինիկական վիճակներից է: Այդ տարիքի երեխաների ավելի քան 1/3-ն իր կյանքի ընթացքում ունենում է սուլող շնչառության առնվազն 1 դրվագ, որոնցից գրեթե 1/5-ը կրում է շարունակական բնույթ (Alvarez-Alvarez I et al., 2016): Դեռ վաղ շրջանում Մարտինեսի կողմից կատարված կոհորտային հետազոտությունները փաստում են, որ առողջ հասուն երեխաների ավելի քան 34%-ը մինչև 3 տարեկանը ունենում է սուլող շնչառության առնվազն 1 դրվագ (Martinez FD et al., 1995): Ըստ Բրանդի և այլոց տվյալների՝ սուլող շնչառությամբ վաղ տարիքի երեխաների խնամքը Մեծ Բրիտանիայի առողջապահական համակարգի ողջ բյուջեյի ծախսերի 0.15%-ն է: Մշտական (պերսիստենտ) ասթմայով երեխաների մինչև 25%-ի շրջանում սուլող շնչառության դրվագներն առաջին անգամ սկսվում են 6 ամսականում, իսկ 75%-ի շրջանում՝ մինչև 3 տարեկանը: Չնայած ասթմա ախտորոշումով դպրոցահասակ երեխաների բազմաթիվ հետազոտությունների առկայությանը, մինչդպրոցական տարիքի սուլող շնչառության և դրա կրկնվելու հավանականության մասին տվյալներն անբավարար են (P.L.P. Brand et al., 2008):

Վաղ տարիքի երեխաների սուլող շնչառության կրկնման հաճախականության լիարժեք կանխատեսումը շարունակում է մնալ լուրջ առողջապահական խնդիր ողջ աշխարհում՝ հանգեցնելով անհետաձգելի բուժօգնության ծառայություններ դիմելիության և հոսպիտալացումների թվի նկատելի ավելացմանը (Soh JE et al., 2017) : Բուշը և այլք վերլուծելով գրականության տվյալները՝ կատարել են հարցադրում. ինչպե՞ս կանխատեսել՝ կկրկնվի՞ արդյոք սուլող շնչառությունը վերածվելով ասթմայի դպրոցական տարիքում (Andrew Bush et al., 2014):

Վաղ մանկական տարիքում դիտվող սուլող շնչառության առաջին դրվագներն առավել հաճախ պայմանավորված են սուր շնչառական վիրուսային վարակներով (ՌՍՎ, Ռինովիրուս), որոնք երբեմն կարող են կրկնվել տարեկան մինչև 6-8 անգամ: Սակայն որոշել՝ սուլող շնչառությունն ունի պարզապես վիրուսային ծագում, թե լինելու է շարունակական, վերածվելով ասթմայի ավելի մեծ տարիքում, բավականին խրթին է (GINA, 2019):

Ասթման համարվում է առավել հաճախադեպ մանկական քրոնիկական հիվանդություններից մեկը. այն առկա է մինչև 18 տարեկան 6. 2 միլիոն երեխաների շրջանում (Zahran HS et al., 2018): Այն մեծամասամբ սկսվում է վաղ մանկական տարիքում: Ինչպես հայտնի է՝ 5 տարեկան և ավելի մեծ երեխաների շրջանում ասթմայի ախտորոշման հիմնական մեթոդն է սպիրոմետրիան, այն դեպքում, երբ մինչև 5 տարեկան երեխաների ախտորոշումն առաջացնում է բավականին լուրջ դժվարություններ՝ մեծամասամբ հիմնվելով մանրամասն հավաքված ընտանեկան անամնեզի և ֆիզիկական զննման տվյալների վրա: Սուլող շնչառության տեսակը բնութագրելու և բուժման անհատական պլան մշակելու համար GINA-ն (Global Initiative of Asthma) սահմանում է վաղ մանկական տարիքի սուլող շնչառության 3 տեսակ՝ անցողիկ (երբ կլինիկական նշանները սկսվում և ավարտվում են մինչև 3 տարեկանը), մնայուն (երբ կլինիկական նշանները սկսվում են մինչև 3 տարեկանը՝ շարունակվելով մինչև 6 տարեկան և ավել ) և ուշ սկսվող (երբ կլինիկական նշանները սկսվում են 3 տարեկանից հետո) (GINA, 2019):

Վաղ տարիքի երեխաների շրջանում ասթմայի զարգացման ռիսկը գնահատելու համար ստեղծվել են ասթմայի կանխատեսման տարբեր ինդեքսներ (asthma predictive indexes (APIs)), որոնք հիմնված են մեծ ու փոքր չափորոշիչների և սուլոդ շնչառության դրվագների տարեկան կրկնումների վրա: Ներկայումս կիրառվող ասթմայի կանխատեսման ինդեքսի մոդիֆիկացված տարբերակը (modified Asthma Predictive Index) ներառում է ավելի օբյեկտիվ չափորոշիչներ, քան ի սկզբանե ստեղծված օրիգինալ API-ն: Այն համարվում է դրական մեկ մեծ (ծնողներից մեկի մոտ ասթմայի առկայություն, բժշկի կողմից հաստատված ատոպիկ դերմատիտ և գերզգայունություն առնվազն մեկ շնչական ավերգենի նկատմամբ) կամ երկու փոքր (սուլոդ շնչառության դրվագ, որը պայմանավորված չէ ցրտով, 4%-ից ավել էոզինոֆիլիա և ավերգիկ գերզգայունություն ձվի, կաթի, գետնանուշի նկատմամբ) չափորոշիչների առկայության դեպքում՝ ճուգահեռ ընդգրկելով սուլոդ շնչառության կրկնման տարեկան 4 դրվագները (Guilbert TW et al., 2004):

Կաստրո-Ռոդրիգեսի տվյալների համաձայն՝ առավել հաճախ կիրառվող ասթմայի կանխորոշման 7 մոդելների վերլուծությամբ (original API, Isle of Wight, PIAMA, modified API, ucAPI, APT Leicestersher և ademAPI ) օրիգինալ API-ն լավագույն դրական LR~7.4 ունեցող տարբերակն է և ունի ավելի հեշտ կիրառելի սխեմա անգամ մարզային առողջապահական համակարգերի համար: Այնուամենայնիվ, API-ին ունի ցածր զգայունություն և իր բացասական LR-ը չի բացառում ասթմայի զարգացման հավանականությունը (Castro-Rodriguez JA et al., 2019): Բացի այդ, սուլոդ շնչառության 4 դրվագների պարտադիր առկայությունը, այս ինդեքսի միջոցով վաղ տարիքի երեխաների ասթմայի ախտորոշումը դարձնում է խոցելի: Եվ վերջապես հաստատվել է, որ էոզինոֆիլիան, որպես ասթմայի կանխատեսման ինդեքսի չափորոշիչներից մեկը, ունի բավական ցածր կանխատեսման արժեք, անգամ ստացված դրական արդյունքի դեպքում (P.L.P. Brand et al., 2008):

Ըստ ասթմայի վարման Բրիտանական ուղեցույցի՝ այն հարցը, թե մինչև 5 տարեկան երեխաների շրջանում որ գործոններն են ասոցացվում սուլոդ շնչառության կրկնվող դրվագների/ասթմայի զարգացման ռիսկի մեծացման հետ, մնում է չլուծված և պահանջում է հետագա հետազոտությունների ծավալում (British guideline on the management of asthma, 2019):

Ապացուցված է, որ ասթմայի պաթոգենեզում մեծ դեր են խաղում գենետիկական գործոնները, որտեղ հաշվարկվում է ավելի քան 100 գեն: Այս գեների շարքին է դասվում նաև HLA-G մոլեկուլը, որի գենետիկ պոլիմորֆիզմները մեծացնում են շնչուղիների հիպերռեակտիվականության և ասթմայի զարգացման հակվածությունը (Fulya TAHAN et al., 2016):

HLA-G-ն հիստոհամատեղելիության համալիրի I դասի ոչ դասական անտիգեն է, որը կոդավորվում է 6p21 քրոմոսոմի վրա տեղակայված գենով: Նրա տարբերությունը I դասի դասական մոլեկուլներից կայանում է հյուսվածքների տարբերակման և պոլիմորֆիզմի ավելի սահմանափակ լինելու մեջ (Bortolotti D et al., 2014): I դասի գեների շարքում HLA-G-ն եզակի է այլընտրանքային սպլայսինգի ենթարկվելու հատկության շնորհիվ: Տարբերում են այլընտրանքային սպլայսինգի ենթարկված 7 տրանսկրիպտներ (alternatively spliced transcripts), որոնցից չորսը կոդավորում են թաղանթ-կապակցված սպիտակուցները (HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3, HLA-G4), իսկ երեքը՝ լուծելի սպիտակուցները (HLA-G5, HLA-G6, HLA-G7) (Fulya TAHAN et al., 2016):

Նախորդող մի քանի տարիների ընթացքում տպագրված ավելի քան 280 հոդվածները հաստատել են HLA-G-ի կարևոր դերը իմուն համակարգի խթանման հարցում՝ նշելով HLA-G գենը որպես տարբեր ախտաբանական վիճակները

կանխատեսող գործոն (FabioMorandi et al., 2016): Ապացուցված է, որ HLA-G սպիտակուցները ներառված են աուտոիմունային և ալերգիկ վիճակների իմունային կարգավորման այնպիսի գործընթացների մեջ, ինչպիսիք են ստամոքսաղիքային, մաշկային, նյարդաբանական, ունատուլոգիական հիվանդությունները և ախտաբանական հղիությունները (Bortolotti D et al., 2014): Ինհիբիտորային ընկալիչների հետ փոխազդեցության արդյունքում HLA-G մոլեկուլներն առաջացնում են ակտիվացած CD8+ T բջիջների ապոպտոզ, նվազեցնում NK բջիջների ակտիվությունը (Estibaliz Alegre et al 2014): Հայտնի է՝ HLA-G-ն էքսպրեսիվում է սահմանափակ տեսակի բջիջներում, որոնցից են նաև մարդու բրոնխային էպիթելի բջիջները (Ribeyre C et al., 2018):

Լինելով քրոնիկական շնչառական հիվանդություն՝ ասթման բնորոշվում է շնչուղիների մշտական բորբոքմամբ, բրոնխային հիպերռեակտիվականությամբ և կառուցվածքային ռեմոդելավորմամբ, որը հիմնականում պայմանավորված է Th2 բջիջներով, իսկ նրանցից առաջացող IL-4-ը և IL-13-ը բորբոքային պրոցեսները կարգավորող հիմնական ցիտոկիններն են: HLA-G-ի ցածր մակարդակն ուժեղացնում է Th1-տիպի ցիտոկինների էքսպրեսիան, մինչդեռ HLA-G-ի բարձր մակարդակը պայմանավորում է Th2-տիպի ցիտոկինային պատասխանի զարգացումը: Այսպիսով, HLA-G մոլեկուլները կարող են ուղիղ անմիջական կերպով փոխազդել իմուն համակարգի բջիջների հետ կամ կարգավորել Th1 և Th2 ցիտոկինների միջև հավասարակշռությունը (Fulya TAHAN et al., 2016): Ի վերջո, բազմաթիվ հետազոտություններ հայտնաբերել են բավականին ուժգին կապ 6p21-րդ քրոմոսոմային ռեգիոնի և ասթմայի միջև, որը հաստատում է այդ լոկուսի՝ ալերգիկ հիվանդությունների վրա ունեցած արտահայտված ազդեցությունը (Cookson W et al., 2002):

**ԳԻՏԱԿԱՆ ՆՈՐՈՒՅԹԸ:** Ստացված արդյունքների հիման վրա ցույց է տրվելու sHLA-G-ի կապը 9-59 ամսական երեխաների կրկնվող սուլող շնչառության հետ՝ առաջարկելով կիրառելու տվյալ ցուցանիշը որպես կանխատեսման նոր գործոն :

## 1.2. ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՔՆՆԱԴԱՏԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

S. R. White, D. A. Loisel, J. F. McConville, R. Stern, Y. Tu, B. A. Marroquin, I. Noth, C. Ober Levels of soluble human leukocyte antigen-G are increased in asthmatic airways. Eur. Respir. J. 2010 35: 925-927

Աշխատանքում հետազոտվել են sHLA-G կոնցենտրացիաները բրոնխալվեոլյար լավաժային (ԲԱԼ) հեղուկում 15 պերսիստենտ ասթմայով և 12 հսկիչ մեծահասակների խմբերում: Ասթմայով հիվանդների խմբում դիտվել է արագացած արտաշնչման ծավալի ցածր արժեք( ԱԱԾ<sub>1</sub> ), ատոպիայի առկայություն և պերիֆերիկ արյան մեջ էոզինոֆիլների մեծ քանակություն: Հայտնաբերվել է sHLA-G-ի զգալի բարձր մակարդակ ասթմայով հիվանդների ԲԱԼ-ում՝ հաստատելով նրա դերը ասթմայի պաթոգենեզում: Ենթադրվում է, որ հիվանդության զարգացմանը հանգեցնում է HLA-G-ի գերէքսպրեսիան կամ սուպրեսիայի բացակայությունը:

Հետազոտվածների փոքր թիվը խոչընդոտել է առավել մանրակրկիտ վերլուծություններ կատարելուն, իսկ ԲԱԼ-ի միջոցով sHLA-G-ի որոշումը սահմանափակում է նրա պրակտիկ կիրառությունը:

Giorgio Ciprandi, M.D., and Mara DeAmici, B.S. Soluble HLA-G serum levels depend on allergy type and IgE levels. *Allergy Rhinol*, 2014, 5:e9 –e11

Տվյալ աշխատանքում հետազոտվել են 94 սեզոնային ալերգիկ ռինիտով (ՍԱՌ) և 74 շուրջտարյա ալերգիկ ռինիտով (ՇԱՌ) 168 մեծահասակ: Հսկիչ խմբում են ընդգրկվել 116 առողջներ: Արդյունքում դիտվել է sHLA-G-ի նշանակալի բարձր մակարդակ ՍԱՌ խմբում: 2 խմբերում էլ գրանցվել է միջին ուժգնության կապ sHLA-G-ի և ալերգեն-սպեցիֆիկ IgE-ի մակարդակների միջև: Ըստ տվյալների վերլուծության՝ sHLA-G-ի մակարդակը անմիջականորեն պայմանավորված է ալերգիայի տիպով և ալերգեն-սպեցիֆիկ IgE-ի շիճուկային մակարդակով, որն ընդգծում է sHLA-G-ի կարևոր դերը ալերգիկ բորբոքումների ժամանակ և առաջարկում կիրառել sHLA-G-ն որպես ալերգիկ ռեակցիաների բիոմարկեր:

Աշխատանքում հետազոտվել են միայն մեծահասակներ: Ասթմայով հիվանդների խումբը բացակայել է:

Tahan F, Patisroglu T. Plasma soluble human leukocyte antigen G levels in asthmatic children. *Int. Arch. Allergy. Immunol.* 2006;141:213–216

Աշխատանքում ընդգրկվել են 6-17 տարեկան 53 ասթմայով և 16 առողջ երեխաներ: 2 խմբերի համեմատությունը հայտնաբերել է զգալի տարբերություն ըստ պերիֆերիկ արյան էոզինոֆիլների պարունակության և ընդհանուր IgE-ի մակարդակի: sHLA-G մակարդակի տարբերություն ասթմայով երեխաների և հսկիչ խմբերի միջև չի հայտնաբերվել, սակայն դիտվել է նշանակալի բարձր sHLA-G-ի կոնցենտրացիա ատոպիկ ասթմայով և առողջ խմբերի համեմատության ժամանակ՝ մատնանշելով sHLA-G-ի հնարավոր դերը ատոպիկ հիվանդությունների մեջ: Անհրաժեշտ են ավելի նոր և լայնածավալ հետազոտություններ sHLA-G-ի ազդեցության մեխանիզմը ատոպիկ հիվանդությունների ժամանակ հասկանալու համար:

Հետազոտությունը իրականացվել է հաստատված ասթմա ունեցող 5 տարեկանից մեծ երեխաների շրջանում, իսկ վաղ մանկական տարիքի ախտորոշումը շարունակում է մնալ խոցելի:

Fulya TAHAN, Hatice Eke Gungor, Himmert Haluk Akar, Berkay Saraymen Increased Levels of Plasma Soluble Human Leukocyte Antigen G in Persistent Wheezy Infants. *Pediatrics International* 2017;59:523-652

Տվյալ աշխատանքը, որը եղել է վերոնշյալ 2006 թվականին կատարված հետազոտության շարունակությունը, ընդգրկել է 9-44 ամսական 47 երեխա, որոնք բաժանվել են 2 խմբերի ըստ սուլոդ շնչառության տեսակի՝ հիմնվելով ասթմայի մոդիֆիկացված կանխատեսող ինդեքսի (mAPI) վրա: Արդյունքները փաստում են, որ 2 խմբերի միջև չի եղել նշանակալի տարբերություն ըստ էոզինոֆիլների բացարձակ թվի

և ընդհանուր IgE մակարդակի: Սակայն sHLA-G մակարդակը կրկնվող սուլող շնչառությամբ երեխաների խմբում ստացվել է նշանակալիորեն բարձր, որի հիման վրա առաջարկում են կիրառել sHLA-G-ն որպես կրկնվող սուլող շնչառության կանխատեսող ռիսկի գործոն:

Հետազոտության սահմանափակումն է եղել հսկիչ խմբի բացակայությունը և ընդգրկվածների փոքր թիվը:

Rizzo R, Mapp CE, Melchiorri L et al., Defective production of soluble HLA-G molecules by peripheral blood monocytes in patients with asthma. J. Allergy. Clin. Immunol. 2005;115:508–513

Ի տարբերություն վերը թվարկված հետազոտությունների, Ռիցցոն և այլք, ուսումնասիրելով 20 ասթմայով և 24 առողջ մեծահասակների խմբերը, հայտնաբերեցին, որ ծանր ասթմայով հիվանդների դեպքում գրանցվել է IL-10 սեկրեցիայի արտահայտված դեֆիցիտ, որը հանգեցրել է sHLA-G(sHLA-G1/HLA-G5) մոլեկուլների ցածր մակարդակին: Արդյունքում առաջարկվեց, որ ասթմայով հիվանդների IL-10-ի սեկրեցիայի անբավարարությունը կարող է ճնշել sHLA-G1/HLA-G5 մոլեկուլների առաջացումը: Հեղինակները եզրակացնում են, որ HLA-G միջնորդված իմունոսուպրեսիվ ակտիվության նվազումը կարող է նպաստել շնչուղիների քրոնիկական բորբոքման պերսիստմանը ասթմայի ժամանակ:

Արդյունքում ստեղծվում է հակասություն sHLA-G մոլեկուլի և ալերգիկ հիվանդությունների միջև կապը հասկանալու և հաստատելու համար, որն անհրաժեշտություն է ստեղծում կազմակերպելու հետագա լայնածավալ հետազոտություններ:

Ամփոփելով կարելի է եզրակացնել, որ sHLA-G-ն ունի առանձնահատուկ դեր և ազդեցության մեխանիզմ ալերգիկ բորբոքային հիվանդությունների զարգացման հարցում, որը նոր թերապևտիկ հեռանկարներ է բացում կիրառելու այն որպես բորբոքման կարևոր ցուցանիշ: sHLA-G-ն որպես ախտորոշման մատչելի ցուցանիշ կարող է արագ ներդրվել առողջապահական համակարգ՝ հնարավորություն տալով լուծելու ալերգիկ հիվանդությունների կանխատեսման և օժանդակող բուժման վերահսկման հիմնախնդիրները (Bortolotti D et al., 2014):

Գրականության տվյալների և աշխարհում իրականացված տարբեր հետազոտությունների վերլուծության համաձայն գոյություն ունի ուղղակի կապ sHLA-G մոլեկուլների և որոշ ալերգիկ հիվանդությունների՝ մասնավորապես ասթմայի միջև: Սակայն իրականացված հետազոտությունների մեծ մասում ընդգրկված են եղել 5 տարեկանից մեծ երեխաներ և մեծահասակներ, իսկ ավելի վաղ տարիքի հետազոտությունների թիվը խիստ սահմանափակ է: Այս փաստը մատնանշում է նոր հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտությունը հենց այս տարիքային խմբում՝ սուլող շնչառության կրկնվելու հավանականությունը վաղ կանխատեսելու և համապատասխան վարում կազմակերպելու համար:

Ակնկալվում է ավարտին ունենալ սուլող շնչառության կրկնվելու հավանականության ռիսկի գործոններ, որոնց վաղ հայտնաբերումը կօգնի մշակել առավել լիարժեք վարման ալգորիթմներ մինչև 5 տարեկան երեխաների շրջանում՝ բարելավելով տվյալ երեխաների և իրենց ընտանիքների կյանքի որակը:

## **2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՊԱՏԱԿՆ ՈՒ ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ**

*Նպատակը:* Հայտնաբերել կրկնվող սուլող շնչառության կանխատեսման գործոնները, մշակել վարման նոր մոտեցումները 9-59 ամսական երեխաների շրջանում:

### *Խնդիրները*

1. Բնութագրել հետազոտվող երեխաների կլինիկալաբորատոր պատկերը (կյանքի ընթացքում կրկնվող սուլող շնչառության դրվագների առկայությունը, ընտանեկան և երեխայի ալերգոանամնեզը և այլն):

2. Հայտնաբերել կրկնվող սուլող շնչառությունը կանխատեսող գործոնները:

3. Որոշել հետազոտվող խմբերի արյան շիճուկում sHLA-G մակարդակը:

4. Տալ հետազոտվող խմբերի համեմատական բնութագիրը ըստ շիճուկում sHLA-G մակարդակի:

5. Ըստ կատամնեստիկ հսկողության տվյալների՝ ցույց տալ հայտնաբերված ռիսկի գործոնների և արյան շիճուկում sHLA-G մակարդակի կապը սուլող շնչառության դրվագների կրկնության հետ (1 տարվա ընթացքում):

6. Ըստ ստացված արդյունքների մշակել կրկնվող սուլող շնչառության վարման նոր մոտեցումները:

## **3. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍԱԿԸ**

Կլինիկական, պրոսպեկտիվ

## **4. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՒ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ**

Հետազոտությունը նախատեսվում է կատարել Մուրացան հիվանդանոցային համալիրի Մանկաբուժության թիվ 1 և թիվ 2 բաժանմունքներում:

Պրոսպեկտիվ հետազոտության մեջ ընդգրկվելու են 9 -59 ամսական 120 երեխա, որոնք բաժանվելու են 2 խմբերի՝ սուլող շնչառության առկայությամբ երեխաների խումբ և հսկիչ խումբ (սուր շնչառական հիվանդություններով երեխաների խումբ), որոնք չունեն սուլող շնչառություն: Հիմնական խումբն իր հերթին բաժանվելու է 2 ենթախմբերի ըստ սուլող շնչառության տեսակների, այս 2 խմբերի միջև անցկացվելու է համեմատություն ըստ ստացված sHLA-G մակարդակի և ասթման կանխատեսող ինդեքսի մոդիֆիկացված տարբերակի (mAPI):

Կատարվելու է հիվանդների զննում և կլինիկական բնութագրում, տրվելու են խմբերի համեմատական նկարագրերը, անցկացվելու է հարցում ծնողների շրջանում հատուկ մշակված հարցաթերթիկների միջոցով:

Լաբորատոր-գործիքային հետազոտություններ՝ արյան ընդհանուր քննություն, ընդհանուր IgE մակարդակ, շիճուկում sHLA-G մակարդակի որոշում ըստ սպեցիֆիկ ԻՖԱ ( Specific sandwich enzyme-linked immunoabsorbent assay) մեթոդի:

Արյունը վերցվելու է վենեպունկցիայի միջոցով, ստերիլ պայմաններում, միանգամյա օգտագործման ասեղներով:

Լաբորատոր հետազոտությունները իրականացվելու են «Մուրացան» ՀՀ-ի Լաբորատոր-ախտորոշիչ կլինիկայում:

Հիվանդանոցից դուրս գրվելուց հետո հետազոտված երեխաների նկատմամբ կսահմանվի հսկողություն (follow-up) 1 տարի ժամկետով՝ գրանցելով սուլող շնչառության կրկնության էպիզոդները:

**5. ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԱՄԱՊԱՏԱՍԽԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ ԹԵՄԱՅԻՆ**

Տվյալ աշխատանքը հանդիսանում է ամբիոնական թեմայի մի մասը:

**6. ԿՐԹԱԿԱՆ ԾՐԱԳՐԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿԱՑՈՒՅՑ**

Կրեդիտային համակարգով դասընթացներ, քննություններ		Քանակ	Ժամանակահատ ըված Աշուն/գարուն
1.	Ընդհանուր կրթական դասընթացներ	20 կրեդիտ	2019-աշուն
2.	Մասնագիտական դասընթացներ	20 կրեդիտ	2020-գարուն
3.	Որակավորման մասնագիտական քննություն		2021-2022

**7. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱՑՈՒՅՑ**

Ուսումնառության ժամանակաշրջանում անհրաժեշտ գործառույթներ		Ժամանակաշրջան
1.	Սկզբնաղբյուրների վերլուծություն	2020 – 2022
2.	Հետազոտության մեթոդների տիրապետում	2019- 2020
3.	Ընթացիք ատեստավորում (1)	2020
4.	Հետազոտությունների նյութերի հավաքում	2020- 2021
5.	Ընթացիք ատեստավորում (2)	2021
6.	Գիտական հոդվածների հրատարակում	2020_2022
7.	Սեփական հետազոտությունների արդյունքների հիման վրա Web of Science շտեմարանի Thomson Reuters կազմակերպության ազդեցության գործակից ունեցող ամսագրում գիտական հոդված	2021-2022
8.	Աշխատանքի ձևակերպում	2021-2022
9.	Ամփոփիչ ատեստավորում	2022
10.	Զեկույցների ներկայացում	2020-2022
11.	Գործուղումներ	2020, 2021, 2022
12.	Աշխատանքի նախնական փորձաքննություն	2022 մայիս
13.	Ատենախոսության պաշտպանություն	2022 սեպտեմբեր



## 9. ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Alvarez-Alvarez I et al. Meta-analysis of prevalence of wheezing and recurrent wheezing in infants. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016
2. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8
3. P.L.P. Brand et al., Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach, *Eur Respir J* 2008; 32: 1096–1110
4. Soh JE, Kim KM, Kwon JW, Kim HY, Seo JH, Kim HB, et al. Recurrent wheeze and its relationship with lung function and airway inflammation in preschool children: a cross-sectional study in South Korea. *BMJ Open*. 2017;7(10):e018010:
5. Andrew Bush et al. Managing wheeze in preschool children *BMJ*2014;348
6. GINA- Global Strategy for Asthma Management and Prevention(2019 update):
7. Zahran HS, Bailey CM, Damon SA, Garbe PL, Breyse PN. *Vital Signs: Asthma in Children — United States, 2001–2016*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:149–155
8. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.*2004;114:1282-7
9. Castro-Rodriguez JA, Cifuentes L and Martinez FD (2019) Predicting Asthma Using Clinical Indexes. *Front. Pediatr.* 7:320
10. British guideline on the management of asthma. Revised edition published July 2019
11. Fulya TAHAN et al., Increased Levels of Plasma Soluble Human Leukocyte Antigen G in Persistent Wheezy Infants. *Pediatrics International*. 2016
12. Bortolotti D, Gentili V, Rotola A, Cassai E, Rizzo R, Di Luca D. Impact of HLA-G analysis in prevention, diagnosis and treatment of pathological conditions. *World J Methodol* 2014; 4(1): 11-25
13. FabioMorandi et al., Recent Advances in Our Understanding of HLA-G Biology: Lessons from a Wide Spectrum of Human Diseases. *Journal of Immunology Research* Volume 2016, Article ID 4326495:
14. Estibaliz Alegre et al., Some Basic Aspects of HLA-G Biology. *Journal of Immunology Research*. Volume 2014, Article ID 657625
15. Ribeyre C, Carlini F, René C, Jordier F, Picard C, Chiaroni J, Abi-Rached L, Gouret P, Marin G, Molinari N, Chanez P, Paganini J, Gras D and Di Cristofaro J (2018) HLA-G Haplotypes Are Differentially Associated with Asthmatic Features. *Front. Immunol.* 9:278
16. Cookson W et al., Genetics and genomics of asthma and allergic diseases. *Immunol Rev* 2002; 190: 195–206
17. White SR, Loisel DA, McConville JF et al., Levels of soluble human leukocyte antigen-G are increased in asthmatic airways. *Eur. Respir. J.* 2010;35:925-7
18. Giorgio Ciprandi, M.D., and Mara DeAmici, B.S. Soluble HLA-G serum levels depend on allergy type and IgE levels. *Allergy Rhinol*, 2014, 5:e9 –e11

19. Tahan F, Patiroglu T., Plasma soluble human leukocyte antigen G levels in asthmatic children. Int. Arch. Allergy. Immunol. 2006;141:213–6
20. Rizzo R, Mapp CE, Melchiorri L et al., Defective production of soluble HLA-G molecules by peripheral blood monocytes in patients with asthma. J. Allergy. Clin. Immunol. 2005;115:508–13

Գիտական ղեկավար՝

\_\_\_\_\_

ստորագրություն

Ասպիրանտ՝

\_\_\_\_\_

ստորագրություն

*հեռախոս աշխ., փուն, քջջ.*

*(+374)91804065 քջջ.*

*(010)455506 փուն*

*e-mail: annamkhitarian106@gmail.com*