

**ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ
ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ**

ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ ԱԼՎԱՐԴ ՀՈՒՍԻԿԻ

**ՌՈՏԱՎԻՐՈՒՍԱՅԻՆ ՎԱՐԱԿԻ ԿԼԻՆԻԿԱԼԱԲՈՐԱՏՈՐ
ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ ԵՎ ՑԻՏՈԿԻՆԱՅԻՆ ՊԱՏԱՍԽԱՆԻ ԴԻՆԱՄԻԿ
ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**

ԺԴ. 00. 03. «Ներքին հիվանդություններ» մասնագիտությամբ բժշկական
գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման

ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅՈՒՆ

**Գիտական ղեկավար՝
բ.գ.դ., պրոֆեսոր Ն.Մ. Գյուլազյան**

ԵՐԵՎԱՆ 2017

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ.....	4
ԳԼՈՒԽ 1. ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ.....	8
1.1 Ռոտավիրուսային վարակի համաճարակաբանական բնութագիրը	8
1.2 Ռոտավիրուսային վարակի ժամանակակից ընթացքը.....	16
1.3 Իմունաբանական պատասխանի առանձնահատկությունները վիրուսային վարակների դեպքում.....	22
ԳԼՈՒԽ 2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ.....	34
2.1 Հետազոտության նյութը.....	34
2.2 Հետազոտության մեթոդները.....	36
ԳԼՈՒԽ 3. ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ.....	41
ԳԼՈՒԽ 4. ՑԻՏՈԿԻՆԱՅԻՆ ՊԱՏԱՍԽԱՆԻ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՌՈՏԱՎԻՐՈՒՍԱՅԻՆ ՎԱՐԱԿՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ.....	63
4.1 Ինտերլեյկին-2, ՈՒՆԳ-α և Ինտերլեյկին-10-ի դերը ռոտավիրուսային վարակի ախտաճագման մեջ հիվանդների ընդհանուր խմբում.....	63
4.2 Ցիտոկինային պատասխանի համեմատական վերլուծությունը՝ կախված ռոտավիրուսային վարակի կլինիկական ախտանիշների արտահայտվածությունից և տևողությունից հիվանդների ընդհանուր խմբում.....	69
4.3 Կորելյացիոն վերլուծություն.....	77
ԳԼՈՒԽ 5. ՌՈՏԱՎԻՐՈՒՍԱՅԻՆ ՎԱՐԱԿԻ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՏԱՐԲԵՐ ԽՄԲԵՐՈՒՄ.....	79
5.1 Ռոտավիրուսային վարակի ընթացքի առանձնահատկությունները տարբեր տարիքային խմբերում.....	79
5.2 Ռոտավիրուսային վարակի ընթացքի առանձնահատկությունները մոնո- և համակցված վարակի դեպքում.....	86
ԱՄՓՈՓՈՒՄ.....	96
ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ.....	104
ԱՌԱՋԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ.....	106
ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ.....	107

ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐ

ԱՀԿ	Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպություն
ԲԱԲԳ	բարակ աղիների բակտերիալ գերաճ
ԷՆԱ	էրիթրոցիտների նստեցման արագություն
ԻԼ	ինտերլեյկին
ԻՖ	ինտերֆերոն
ԻՖԱ	իմունաֆերմենտային անալիզ
ՀՎԿԱԿ	Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման ազգային կենտրոն
ՊՇՌ	պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա
Ռ-գրաֆիա	ռենտգենոգրաֆիա
ՌՎ	ռոտավիրուս
ՌՎՎ	ռոտավիրուսային վարակ
ՍԱՎ	սուր աղիքային վարակներ
ՎՑՊ	վաղ ցիտոկինային պատասխան
ՈւՁՀ	ուլտրաձայնային հետազոտություն
ՈւՆԳ	ուռուցքի նեկրոզի գործոն

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Թեմայի արդիականությունը

Սուր աղիքային վարակները (ՍԱՎ) ամբողջ աշխարհում մանկական հիվանդացության և մահացության հիմնական պատճառներից են: Աշխարհում տարեկան գրանցվում է դիարեայի 1,7 միլիարդ դեպք: Մինչև 5 տարեկան երեխաների մահվան պատճառների շարքում ՍԱՎ-ով պայմանավորված դիարեան զբաղեցնում է երկրորդ տեղը, որից տարեկան 760 հազար երեխա է մահանում: Զարգացող երկրներում մինչև 3 տարեկան երեխաները տարեկան միջինը 3 անգամ հիվանդանում են ՍԱՎ-ով [17]: ՍԱՎ-ը ոչ միայն բժշկական և սոցիալական, այլև կարևորագույն տնտեսական խնդիր են [92, 93, 110, 117]:

Վերջին տարիներին ՍԱՎ-ի կառուցվածքում հետզհետե աճում է վիրուսներով պայմանավորված գաստրոէնտերիտների տեսակարար կշիռը՝ կազմելով դրանց գրեթե կեսը [18, 32, 109, 118]:

Մանկական տարիքում դիարեայի հիմնական պատճառներից է ռոտավիրուսը [40, 46, 47, 59, 103, 104, 111]:

Ըստ ԱՄՆ-ի հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման կենտրոնի ամփոփիչ տվյալների՝ միայն 2004թ.-ին մինչև 5 տարեկան 527000 երեխա է մահացել ՌՎ գաստրոէնտերիտի պատճառով: Մահվան դեպքերի մոտ 85%-ը գրանցվել է Հարավային Ասիայում և Ենթասահարային Աֆրիկայում [102, 134]:

Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության կողմից 2009թ. 43 երկրների մասնակցությամբ կատարված լայնածավալ հետազոտությունների արդյունքում պարզվեց, որ սուր գաստրոէնտերիտով հոսպիտալացված մինչև 5 տարեկան երեխաների մոտավորապես 36%-ի մոտ դիարեայի պատճառ հանդիսանում է ռոտավիրուսը [134]:

ԱՄՆ-ում ամեն տարի մինչև 5 տարեկան մոտ 3մլն երեխա հիվանդանում է ռոտավիրուսային ինֆեկցիայով, որի հետ կապված բժշկական և սոցիալական ծախսերը կազմում են մոտ 1մլրդ ամերիկյան դոլար [111, 133]:

Միջազգային գրականությունը հիմնականում ուղղված է ռոտավիրուսային վարակի համաճարակաբանական և ախտորոշման խնդիրների վերլուծությանը, այնինչ

այս վարակի կլինիկական ընթացքի, ախտաճագումնաբանության, իմուն պատասխանի՝ մասնավորապես ցիտոկինային պատասխանի ուսումնասիրությանն ուղղված աշխատանքները բավականին սակավ են:

Կ.Ղ. Մանուկյանի կողմից 1996թ. նկարագրվել է մեր երկրում ռոտավիրուսային ինֆեկցիայի համաճարակաբանական բնութագիրը, որը նույնպես փաստում է ՌՎ-ի կարևոր դերը ՍԱՎ-ի պատճառագիտական կառուցվածքում [4]: Սակայն Հայաստանի Հանրապետությունում երբևիցե չեն արվել հետազոտություններ՝ ուղղված ՌՎՎ-ի կլինիկական և պաթոգենետիկ առանձնահատկություններին: Հաշվի առնելով այս վարակի տարածվածությունը, վիրուսի փոփոխականությունը, կրկնակի վարակման բարձր հաճախականությունը, կլինիկական լավացումից հետո երկար պահպանվող վիրուսակրությունը, տարած վարակից հետո ստամոքս-աղիքային տրակտի խրոնիկ հիվանդությունների առաջացման հավանականությունը [4, 35, 39, 81]՝ պարզ է դառնում ՌՎՎ-ի կլինիկական ընթացքի և պաթոֆիզիոլոգիական փոփոխությունների առավել մանրակրկիտ ուսումնասիրության անհրաժեշտությունը:

Հետազոտության նպատակը՝

Ռոտավիրուսային վարակի կլինիկալաբորատոր բնութագրի և ցիտոկինային պատասխանի դինամիկայի ուսումնասիրությունը:

Հետազոտության խնդիրները՝

1. Ուսումնասիրել ռոտավիրուսի՝ Հայաստանում շրջանառող տարբերակներով պայմանավորված վարակի համաճարակաբանական, կլինիկական և լաբորատոր բնութագիրը հիվանդների ընդհանուր խմբում:
2. Վերլուծել Ինտերլեյկին-2, ՈՒՆԳ-α և Ինտերլեյկին-10 ցիտոկինների՝ նորմայից բարձրացման հայտնաբերման հաճախականությունը, միջին մակարդակների փոփոխությունները ինչպես հիվանդության սուր և լավացման շրջանում, այնպես էլ ըստ հիվանդության օրերի՝ հիվանդների ընդհանուր խմբում:
3. Հետազոտել Ինտերլեյկին-2-ի, ՈՒՆԳ-α-ի և Ինտերլեյկին-10-ի միջին մակարդակները՝ կախված ռոտավիրուսային վարակի հիմնական կլինիկական ախտանիշների տևողությունից և արտահայտվածությունից:

4. Համեմատել ռոտավիրուսային վարակի կլինիկական բնութագիրը, ցիտոկինների՝ նորմայից բարձրացման հայտնաբերման հաճախականությունը և միջին մակարդակների փոփոխությունները դինամիկայում երեխաների տարբեր տարիքային խմբերում:
5. Համեմատել ռոտավիրուսային վարակի կլինիկական բնութագիրը, ցիտոկինների՝ նորմայից բարձրացման հայտնաբերման հաճախականությունը և միջին մակարդակների փոփոխությունները դինամիկայում մոնո- և համակցված ռոտավիրուսային վարակի դեպքում:

Աշխատանքի գիտական նորույթը՝

- Առաջին անգամ նկարագրվել է ռոտավիրուսի՝ Հայաստանում շրջանառող տարբերակներով պայմանավորված վարակի կլինիկական բնութագիրը և արյան ընդհանուր քննության տարրերի ցուցանիշներն՝ ըստ հիվանդության օրերի:
- Առաջին անգամ հետազոտվել է ռոտավիրուսային վարակի դեպքում Ինտերլեյկին-2-ի, ՈՒՆԳ-α-ի և Ինտերլեյկին-10-ի՝ նորմայից բարձրացման հայտնաբերման հաճախականությունը, ինչպես նաև դրանց միջին մակարդակների ցուցանիշների փոփոխությունը՝ ըստ հիվանդության օրերի և հիվանդության սուր ու լավացման շրջաններում:
- Համեմատվել են Ինտերլեյկին-2-ի, ՈՒՆԳ-α-ի և Ինտերլեյկին-10-ի միջին մակարդակները՝ կախված հիվանդության հիմնական կլինիկական ախտանիշների՝ տենդի, փսխման և լուծի արտահայտվածությունից և տևողությունից:
- Առաջին անգամ համեմատվել են Ինտերլեյկին-2-ի, ՈՒՆԳ-α-ի և Ինտերլեյկին-10-ի միջին մակարդակները և նորմայից բարձրացման հայտնաբերման հաճախականությունը մոնո- և համակցված ռոտավիրուսային վարակի դեպքում և երեխաների տարբեր տարիքային խմբերում:

- Կատարվել են արյան ձևավոր տարրերի և Ինտերլեյկին-2-ի, ՈՒՆԳ-α-ի և Ինտերլեյկին-10-ի է կորելյացիոն կապերի ուսումնասիրություն՝ ըստ հիվանդության օրերի:

Աշխատանքի գործնական նշանակությունը՝

Աշխատանքում ներկայացված տվյալները վկայում են, որ, անկախ ռոտավիրուսի պատվաստում ստանալու փաստից, սուր աղիքային վարակով բոլոր երեխաներին պետք է հետազոտել կղանքում ռոտավիրուսի անտիգենի հայտնաբերման վերաբերյալ: Փոքր տարիքի երեխաներին (մինչև 2 տարեկան) և համակցված վարակով հիվանդներին վարելիս անհրաժեշտ է ցուցաբերել առավել ուղղորդված մոտեցում՝ կապված կլինիկական ընթացքի առանձնահատկությունների հետ, որը կնպաստի բարդությունների կանխմանը: Միևնույն ժամանակ անհրաժեշտ է կազմակերպել ռոտավիրուսային վարակով հիվանդների հսկողություն ստացիոնարից դուրս գրվելուց հետո, քանի որ, ինչպես վկայում են աշխատանքի տվյալները, իմուն բորբոքային գործընթացները շարունակվում են նույնիսկ կլինիկական լավացման շրջանում և կարող են հետագա բարդությունների պատճառ հանդիսանալ:

Աշխատանքի նախնական փորձաքննությունը՝

Ատենախոսական թեզի նախապաշտպանությունը տեղի է ունեցել 17.06.2016թ. ԵՊԲՀ գիտակոորդինացիոն խորհրդի նիստում: Աշխատանքի հիմնական դրույթները և արդյունքները բանավոր զեկույցով ներկայացվել են 2014թ. հոկտեմբերի 24-25 կայացած Հայաստանի մանկական բժշկների կոնֆերանսում, 2014թ. նոյեմբերի 1-4 Վիեննայում կայացած IMED միջազգային գիտաժողովում՝ պաստառի տեսքով:

Հրապարակումներ՝

Ատենախոսության նյութերը հրապարակվել են 17 գիտական աշխատանքներում:

Աշխատանքի ծավալը և կառուցվածքը՝

Աշխատանքը շարադրված է համակարգչային 120 էջում, կազմված է հինգ գլխից՝ ներառելով ներածություն, գրականության տեսություն, հետազոտության նյութ և մեթոդներ, սեփական հետազոտության արդյունքներ, եզրակացություններ, գործնական առաջարկություններ, 134 սկզբնաղբյուրներ պարունակող գրականության ցանկ: Աշխատանքը ներկայացված է 21 աղյուսակներով և 16 նկարներով:

ԳԼՈՒԽ 1. ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆ

1.1 Ռուրավիրության վարակի համաճարակաբանական բնութագիրը

Աղիքային վարակների պատճառագիտությունը չափազանց բազմազան է և կարող է պայմանավորված լինել ինչպես բակտերիաներով, պարզագույններով, այնպես էլ վիրուսներով, սնկերով և այլ միկրոօրգանիզմներով: Տնտեսական, սոցիալ-կենցաղային զարգացմանը, նորագույն տեխնոլոգիաների կիրառությանը, նոր դեղամիջոցների ստեղծմանը զուգահեռ փոխվում է նաև ՍԱՎ-ի պատճառագիտական կառուցվածքը: Այսպես, օրինակ, եթե նախորդ տասնամյակներում ՍԱՎ-ի պատճառ հիմնականում հանդիսանում էին բակտերիաները (սալմոնելաներ, շիգելաներ), ապա վերջին տարիներին հետզհետե աճում է վիրուսներով պայմանավորված գաստրոէնտերիտների տեսակարար կշիռը՝ կազմելով դրանց գրեթե կեսը [18, 109]:

Ռուսաստանի Դաշնությունում 1991-1996թթ. ընկած ժամանակահատվածում գրանցվել է աղիքային վարակների մոտ 1 մլն դեպք, որից 200000-ը կազմել է շիգելյոզը, 70000-ը՝ սալմոնելոզը, 26000-ը՝ էշերիխիոզը: Այդ նույն ժամանակահատվածում մոտ կրկնակի ավելացել է անհայտ ծագման ՍԱՎ-ի տեսակարար կշիռը [29]:

Ըստ Գ.Գ. Օնիշենկոյի զեկույցի [34]՝ 2010-2012թթ.-ին Նովոսիբիրսկի շրջանում գերակշռող են դարձել չճշտված պատճառագիտության ՍԱՎ-ը՝ կազմելով 73,2%, այն դեպքում, երբ սալմոնելոզը կազմել է 8,05%, իսկ շիգելյոզն՝ ընդամենը 2%: Հետզհետե աճել է վիրուսներով պայմանավորված աղիքային վարակների թիվը՝ հասնելով 33,87-49,29 100000 բնակչի հաշվով:

Մեր հանրապետությունում, ըստ ԻԿՀ «Նորք» տվյալների [15], 1990-2004թթ. ընթացքում ՍԱՎ-ի պատճառագիտական կազմում գերակշռել են չճշտված պատճառագիտության աղիքային վարակները (57%):

Վերը նշված տվյալները վկայում են, որ հետզհետե աճում են վիրուսներով պայմանավորված աղիքային վարակները: Ընդհանուր առմամբ երեխաների սուր գաստրոէնտերիտների մոտ կեսն ունի վիրուսային ծագում: Նկարագրված են 20-ից ավել վիրուսներ, որոնք կարող են առաջացնել լուծ, այդ թվում՝ ռոտավիրուսը, նորովիրուսը, աստրովիրուսը, էնտերովիրուսը, ադենովիրուսը և այլն [48, 109]:

Այս վիրուսների մոլեկուլյար-գենետիկ բազմատարրությունը և համընդհանուր տարածումը պայմանավորում են նրանց առաջատար դերը ՍԱՎ-ի կազմում [85,121, 130]:

Ըստ Ս.Պ. Կիրսանովայի և համահեղինակների հետազոտությունների [27]՝ սուր գաստրոէնտերիտով հոսպիտալացված երեխաների 79,1%-ի մոտ հայտնաբերվել է ՌՎ, 4,1%-ի մոտ՝ ադենովիրուս, իսկ 25% դեպքերում այդ երկու վիրուսները հայտնաբերվել են միաժամանակ:

Ե.Վ. Ժիրակովսկայայի և համահեղինակների հետազոտություններում [22] ուսումնասիրվել են երեխաների և մեծահասակների մոտ վիրուսային ծագման ՍԱՎ-ի պատճառագիտական գործոնները: Երեխաների մոտ ՌՎ կազմել է դեպքերի 47,8%-ը, նորովիրուսը՝ 15,9%-ը, աստրովիրուսը՝ 1,3%-ը և էնտերովիրուսը՝ 1%-ը: Մեծահասակների մոտ գերակշռել են նորովիրուսային ծագման գաստրոէնտերիտները (14,7%), իսկ ՌՎ, աստրովիրուսային և էնտերովիրուսային ծագման դիարեաները կազմել են, համապատասխանաբար՝ 7,8%, 2,9% և 1%:

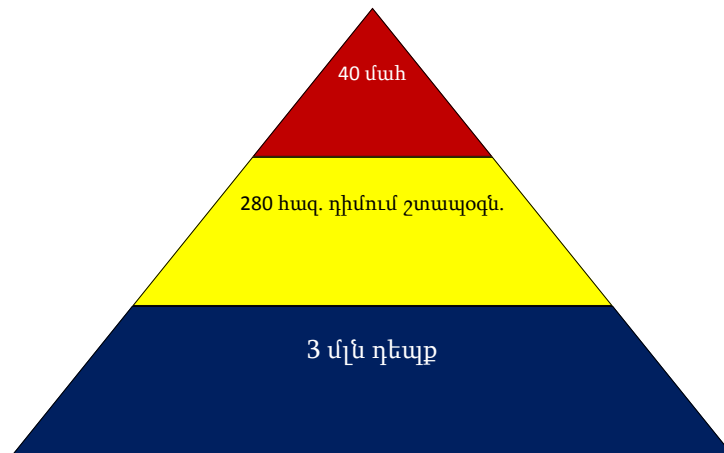
Այսպիսով, մանկական տարիքում դիարեայի հիմնական պատճառ հանդիսանում է ռոտավիրուսը [22, 27, 46, 47, 59, 104]:

Եթե մինչ ՌՎ հայտնաբերումը ՍԱՎ էթիոլոգիան հնարավոր էր լինում պարզել ընդամենը 30% դեպքերում, ապա այդ վիրուսի հայտնագործությանը հաջորդած 5 տարիների ընթացքում ՌՎ ճանաչվեց սուր գաստրոէնտերիտների ամենից հաճախ հանդիպող պատճառը երեխաների մոտ՝ հանդիսանալով հոսպիտալացման դեպքերի մոտ 30-50%-ի պատճառ [111]:

Ըստ Ու. Փարաշարի և համահեղինակների [104]՝ ՌՎՎ դեպքերը հավասարաչափ գրանցվում են բոլոր երկրներում, սակայն նրանից առաջացած բարդություններն ու մահվան դեպքերը հիմնականում գրանցվում են աղքատ տնտեսություն ունեցող երկրներում: Զարգացող երկրներում, որտեղ հոսպիտալացման 20%-70% և տարեկան 800000-ից 3 մլն մահվան դեպքերը պայմանավորված են ռոտավիրուսով, տնտեսական վնասը հասնում է առավելագույն թվերի [62, 104, 129]:

ԱՄՆ-ում, մինչև ռոտավիրուսային պատվաստանյութի ներդնումը, ամեն տարի մինչև 5 տարեկան 3 մլն երեխա հիվանդացել է ռոտավիրուսային ինֆեկցիայով,

որոնցից 700000-ը դիմել է բժշկի, ընդ որում 280000-ն ընդունվել են շտապօգնության բաժանմունք: ԱՄՆ-ում պատվաստման ներդրումը նպատակ ուներ կրճատել ոչ միայն հիվանդացությունը և հոսպիտալացումը [115], այլև առողջապահական ծախսերը [133]: Նկար 1-ում ներկայացված է ԱՄՆ-ում մինչև Ռ-Վ-Վ դեմ պատվաստումների ներդրումը մինչև 5 տարեկան երեխաների մահացության, շտապ բուժօգնության դիմումների և ոռոտավիրուսային գաստրոէնտերիտի դեպքերի թվային տվյալները:



Նկար 1. Ռ-Վ-Վ համաճարակաբանական տվյալներն ԱՄՆ-ում մինչև Ռ-Վ պատվաստանյութի ներդրումը [133]

Ա. Կիլգորը և համահեղինակները [92] իրենց հետազոտությունում ցույց են տվել, որ շտապօգնության բաժանմունք հավաստիորեն ավելի հաճախ ընդունվում են ապահովագրություն չունեցող երեխաները:

Ռուսաստանի Դաշնությունում Ռ-Վ դերը մինչև 14 տարեկան երեխաների վիրուսային գաստրոէնտերիտների կառուցվածքում հասնում է 90%-ի, ընդ որում՝ մինչև մեկ տարեկան երեխաների մոտ կազմելով 28%-ը, մինչև 6 տարեկան երեխաների մոտ՝ 66,4 %-ը [36]: Հետաքրքիր է նաև այն փաստը, որ 2000-2006թթ. հիվանդացությունն աճել է մոտ 3 անգամ՝ 9,34-ից հասնելով 32,25-ի 100 հազար բնակչի հաշվով [13]:

Հայաստանի Հանրապետությունում Ռ-Վ-Վ տարածվածության մակարդակը, ընդհանուր առմամբ, համընկնում է միջազգային վիճակագրական ցուցանիշներին: Առողջապահության նախարարության և Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության համագործակցության շրջանակներում, հանրապետությունում Ռ-Վ-Վ տարածվածությունը պարզելու և պատվաստումների ներդրման

անհրաժեշտությունը հասկանալու համար 2009 թվականի փետրվարից Երևանի «Արաբկիր» բժշկական համալիրում և «Նորք» ինֆեկցիոն կլինիկական հիվանդանոցում իրականացվում է լուծով հիվանդ երեխաների դետքային հսկողություն և, այդ տվյալների համաձայն, նշված հիվանդանոցներում փորլուծությամբ հոսպիտալացված մինչև 5 տարեկան երեխաների մոտ 40%-ի մոտ հաստատվել է ՌՎՎ (աղյուսակ 1):

Սա տարեկան միջին ցուցանիշն է, իսկ սեզոնային բարձրացումների ընթացքում, որը դիտվում է հունվար-ապրիլ ամիսներին, այն կարող է հասնել մինչև 70%: ՌՎՎ տարածված է նաև հանրապետության մարզերում: Այսպես, 2011 թվականին հանրապետության մարզերից դետքային հսկողության համակարգում ընդգրկված ՌՎՎ մինչև 5 տարեկան երեխաները կազմել են մարզերից փորլուծությամբ հոսպիտալացված երեխաների 26- 33% [2]:

Աղյուսակ 1

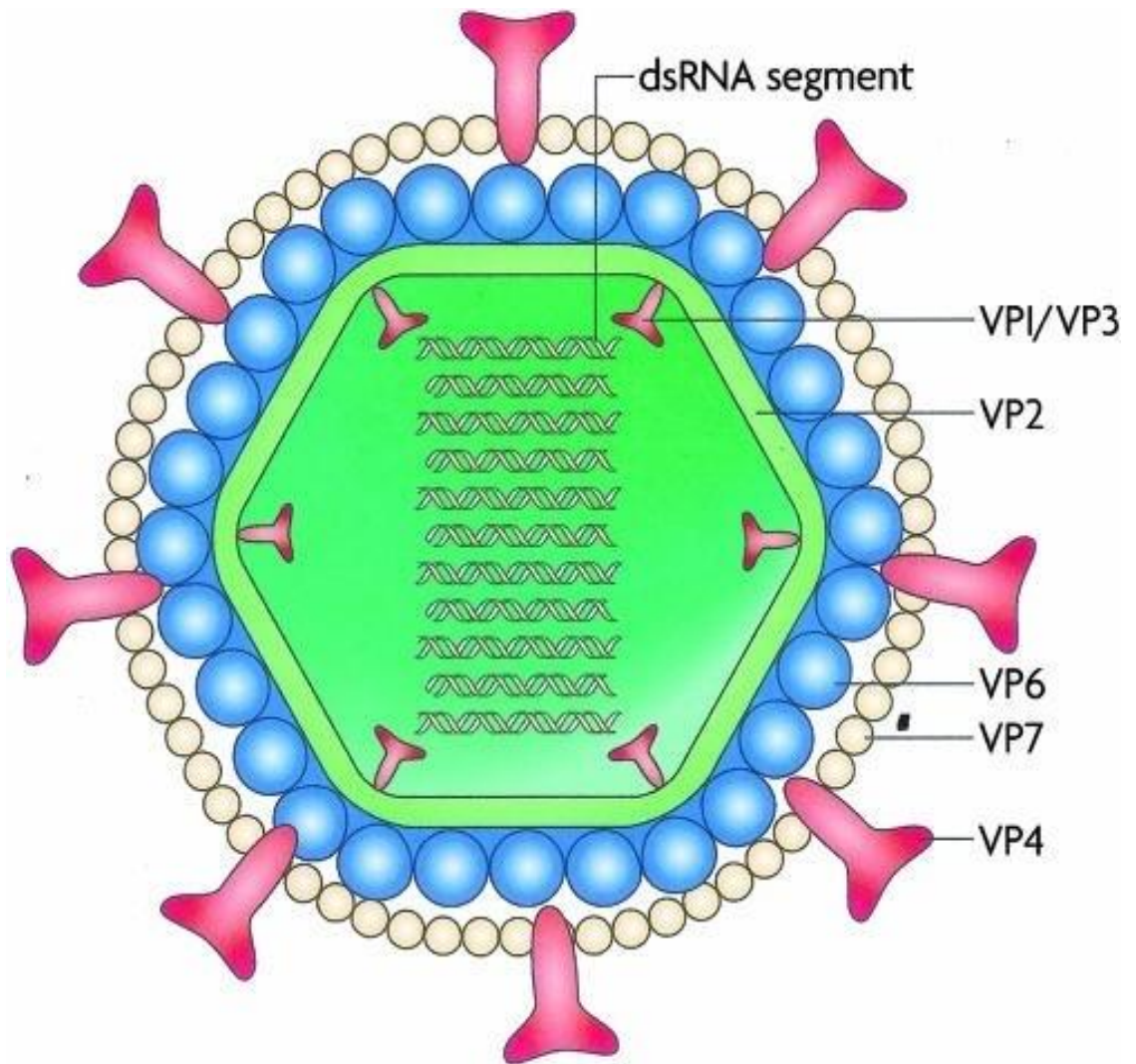
ՌՎՎ դեպքերը 2009-2012 թթ. ՀՀ-ում

Տարիներ	Հետազոտված հիվանդների թիվ	ՌՎ դրական հիվանդների թիվ	ՌՎ դրական հիվանդների %
2009	926	318	34.3%
2010	1577	578	36.7%
2011	1823	650	36.7%
2012 մինչև հունիս	1035	535	51.7%

ՌՎ առաջին անգամ հայտնաբերվել է ավստրալիացի վիրուսաբան Ռուֆ Բիշոպի կողմից 1973թ. դիարեայով հիվանդ երեխայի դուողենալ էպիթելի հետազոտության ժամանակ [57]: Այն անիվիտեսք ունեցող ՌՆԹ պարունակող վիրուս է (լատիներեն «ռոտա» նշանակում է անիվ), պատկանում է **Reoviridae** ընտանիքին (նկար 2):

Վիրուսի գենոմը կազմված է 18555 նուկլեոտիդից [112]: ՌՆԹ-ն շրջապատված է եռաշերտ իկոսաեդրիկ սպիտակուցային կապսիդով: Վիրուսային մասնիկների երկարությունը հասնում է 76,5 նմ-ի [72, 84, 105]:

ՌՎ տիպավորվում է՝ ըստ G և P անտիգենների, որոնք պարբերաբար ենթարկվում են մուտացիայի՝ առաջացնելով նոր սերոտիպեր: Արդեն հայտնի են 16 G և 27 P սերոտիպեր [79, 97, 113]:



Նկար 2. Ռոտավիրուսի կառուցվածքը

Գրականության տվյալները վկայում են ՌՎ սերոտիպերի և գենոտիպերի տեսակների զգալի տարբերության մասին՝ կախված աշխարհագրական դիրքից: Նկարագրվում են նաև վիրուսի նոր տարբերակների առաջացման դեպքեր, որոնք կարող են հետագայում ունենալ կարևոր համաճարակաբանական նշանակություն [83]: Ուստի կարևորվում է վիրուսի գենոտիպերի ուսումնասիրությունը նաև հիվանդության հսկման և կանխարգելման համար [65, 83]:

1989-2004թթ. ընթացքում 52 երկրներից վերցված 45571 նմուշների ուսումնասիրությամբ պարզվել է, որ դրանցից 88%-ը կազմել են G1, G2, G3, G4 տիպերը համակցված P[8] կամ P[4]-ի հետ [114]:

Թուրքիայում գերակշռող է եղել արտառոց գենոտիպ P[8]G9 (34,4%), ապա P[4]G2-ը (23%) և նոր՝ միայն P[8]G1 (19,7%): Այս հետազոտությունից հետո

գիտնականները կարևորել են վիրուսի գենոտիպի ուսումնասիրությունը նախքան պատվաստանյութի ներդնումը [67]:

Չինաստանում գերակշռող է եղել P[8]G3 գենոտիպը [113]:

Ռուսաստանի Դաշնության Օմսկի շրջանում արված հետազոտությունների արդյունքում ռոտավիրուսների գենոտիպային սպեկտրում գերակշռող է հանդիսացել P[8]G1-ը՝ կազմելով 50%, որին հաջորդել են P[4]G2-ը և P[8]G4-ը՝ 10-ական տոկոս և մեկական տոկոս կազմել են P[8]G3, P[9]G3 և P[6]G4 համակցությունները [13]:

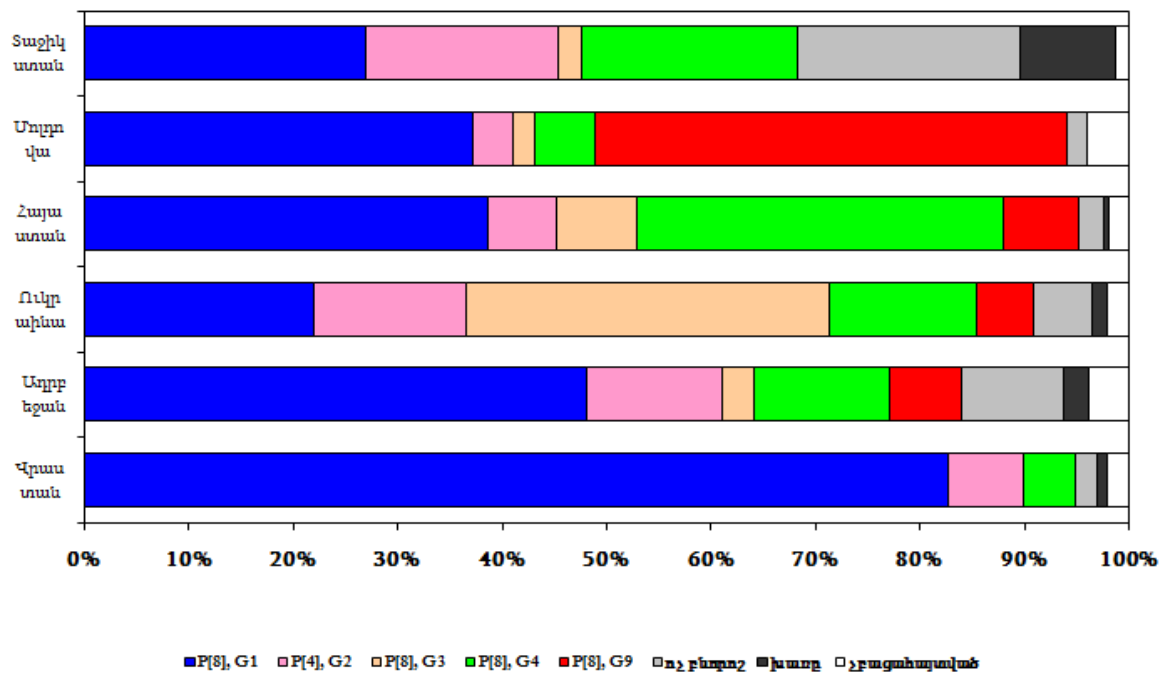
Վիրուսի տեսակների նմանատիպ տարածվածությունը հետազոտողները գրանցել են նաև Նովոսիբիրսկում՝ P[8]G1-ը կազմել է 52%, սակայն հետաքրքրության է արժանացել այն փաստը, որ 2004թ. ապրիլ և մայիս ամիսներին ի հայտ է եկել նոր գենոտիպ՝ P[8]G9, որը մայիս-հունիս ամիսներին դարձել է գերակայող՝ հասնելով 75%-ի: Հեղինակների կարծիքով հիվանդացության սեզոնային աճը կարող է կապված լինել վիրուսի նոր գենոտիպի շրջանառության հետ [21]: Նույն հեղինակների՝ արդեն 2009թ. արված հետազոտությունում ցույց է տրվել, որ այդ ժամանակահատվածում տեղի է ունեցել նախկինում շրջանառող P[8]G1 գենոտիպի փոխարինում P[8]G4-ով, ինչը հանգեցրել է ՌԿԿ-ի հիվանդացության աճի՝ հասնելով 47%-ի [23]:

2012թ. հունիսի 27-ին կայացած «Պատվաստումների ազգային օրացույցում ռոտավիրուսային պատվաստումների ներդրման ազգային խորհրդակցության» ընթացքում ՀՀ գլխավոր վարակաբան Ա. Ասոյանի կողմից ներկայացվեցին 2010թ. ընթացում Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման ազգային կենտրոնի կողմից իրականացված ռոտավիրուսի գենոտիպավորման արդյունքներն, ըստ որի Հայաստանի Հանրապետությունում գրեթե հավասարապես հանդիպում են P[8]G1-ը (37%) և P[8]G4 (33%): Հետաքրքիր է նշել, որ մեր երկրում, տարածաշրջանի այլ երկրների հետ համեմատած, ավելի հաճախ է հանդիպում P[8]G3 գենոտիպը՝ կազմելով 12%: Երկուական տոկոս կազմել են P[6]G4 և P[8]G9 գենոտիպերը, մնացածը եղել են հազվադեպ հանդիպող համակցություններ [1]: Այս տվյալները կարևորում են ՀՀ-ում ՌԿԿ կլինիկական բնութագրի ուսումնասիրությունը, քանի որ գրականության մեջ կան եզակի տվյալներ, որ ՌԿԿ կլինիկական ընթացքը կախված է նաև վիրուսի գենոտիպից:

Այսպես, համաձայն Ն.Ա. Պոլյանսկայայի հետազոտության արդյունքների [36] P[8]G3 գենոտիպի առկայության դեպքում որովայնի ցավային համախտանիշի և կղանքի հաճախականության նվազումը դիտվել է հավաստիորեն ավելի արագ, քան P[8]G4, P[4]G2 գենոտիպերի դեպքում:

Նմանատիպ արդյունքներ ստացել են նաև իտալացի գիտնականները [76]:

ՌՎ գենոտիպերի տարածվածությունը ըստ 2009 և 2010թթ. տվյալների Հայաստանում և հարևան երկրներում բերված է ստորև (նկար 3):



Նկար 3. ՌՎ գենոտիպերի տարածվածությունը Հայաստանում և հարևան երկրներում (n=822)

ՌՎ հիմնական թիրախ հանդիսանում են մինչև 5 տարեկան երեխաները, որոնցից զգալի մասը մինչև երկու տարեկաններն են [10, 58, 107, 113, 125]: Վարակը փոխանցվում է ֆեկալ-օրալ մեխանիզմով՝ սննդի, ջրի և շփման միջոցով: Անհրաժեշտ է նշել, որ կրծքով սնվող երեխաների մոտ հիվանդությունը հավաստիորեն ավելի հազվադեպ է հանդիպում, ինչը ևս մեկ անգամ փաստում է կրծքով կերակրման կարևորությունը [42, 58]: Չի բացառվում նաև վարակի աէրոգեն տարածումը [63, 66]: ՌՎ տարածման գործում կարևորագույն դեր ունի վիրուսակրության առկայությունը ինչպես երեխաների, անպես էլ մեծահասակների շրջանում: Հարկ է նշել, որ վերջիններիս մոտ վիրուսակրությունը կարող է հասնել 30,8%-ի [10]:

Ըստ Ն.Ա. Պոլյանսկայայի հետազոտության տվյալների [36]՝ տարած ՌԿՎ-ից հետո կոպրոֆիլտրատում վիրուսի անտիգենի հայտնաբերման ժամկետները եղել են հետևյալը. հիվանդների 20,5%-ի մոտ այդ անտիգենը պահպանվել է 30 օրվա, իսկ 10,3%-ի մոտ՝ 60 օրվա ընթացքում: Այս տվյալները վկայում են դիսպանսեր հսկողության և ընտանիքի անդամների հետազոտության կարևորության մասին:

ՌԿ համաճարակաբանական առանձնահատկություններից մեկը սեզոնայնության առկայությունն է: Մեղմ կլիմայով երկրներում հիվանդացության աճ դիտվում է տարվա ցուրտ ամիսներին՝ ընդգրկելով աշնանից գարուն ժամանակահատվածը, իսկ արևադարձային կլիմայով երկրներում՝ անձրևային շրջանում [10, 44, 58, 63, 66, 113]: Չնայած դրան, որոշ հեղինակների հետազոտություններում միջերկրածովյան տարածաշրջանում ՌԿՎ դեպքերը հանդիպում են տարվա բոլոր եղանակներին. հստակ սեզոնայնությունը բացակայում է [96]:

1.2 Ռոտավիրուսային վարակի ժամանակակից ընթացքը

Վերջին տասնամյակների ընթացքում կարևորվում է աղիների նորմալ միկրոֆլորայի դերը ինչպես օրգանիզմի պաշտպանական մեխանիզմների իրականացման, այնպես էլ տարաբնույթ հիվանդությունների առաջացման գործում:

Հայտնի է, որ նորմալ միկրոֆլորան նպաստում է օրգանիզմի մետաբոլիկ ակտիվության, ներծծման, մրցակցային ճանապարհով դիմադրողականության բնական մեխանիզմների և իմուն պատասխանի խթանմանը [78, 95, 108]:

Ներկայումս բավականին հետաքրքիր հետազոտություններ են կատարվում բարակ աղիների բակտերիալ գերաճի (ԲԱԲԳ) և դրա հետևանքների վերաբերյալ: ԲԱԲԳ-ն հանդիսանում է մալաբսորբցիայի պատճառներից մեկը, ինչպես նաև այն կարող է նպաստել մետաբոլիկ համախտանիշի, կոլոռեկտալ քաղցկեղի, աղու բորբոքային հիվանդությունների և գրգռված աղու համախտանիշի առաջացմանը [71, 123, 132]:

ՍԱՎ ընթացքի ծանրությունը, ելքը, հարուցչից օրգանիզմի սանացիայի ժամկետները պայմանավորող ցուցանիշներից մեկը աղիների միկրոբիոցենոզի վիճակն է [101]: Այսպիսով, աղիներում պաթոգեն կամ պայմանական պաթոգեն միկրոֆլորայի առկայությունը կարող է փոխել ՌՎ կլինիկական ընթացքը և ելքը:

Ն.Վ. Կոզանը իր աշխատությունում [28] արժանի է համարել այն փաստը, որ ՌՎՎ մինչև մեկ տարեկան երեխաների մոտ 41,5% դեպքերում ընթանում է պայմանական պաթոգեն միկրոֆլորայի հետ զուգակցված, ինչը բերում է դիարեային համախտանիշի տևողության երկարացմանը և արտահայտվածությանը, բարդությունների առաջացմանը և կղանքով վիրուսի երկարատև անջատմանը: Այս տարիքային խմբում նկատվում է նաև սեկրետոր IgA սինթեզի նվազում, ինչը վկայում է տեղային իմունիտետի ընկճման մասին:

Ա.Ա. Նովոկշոնովի և համահեղինակների հետազոտություններում [33] ինչպես մոնո-, այնպես էլ բակտերիալ միքստ վարակի դեպքում ՌՎՎ արդեն սկզբնական շրջանում հիվանդների 80%-ի մոտ զարգանում է աղիների դիսբիոզ I-II և նույնիսկ III աստիճանի՝ դրսևորվելով պայմանական պաթոգեն միկրոֆլորայի գերաճով:

Միքստ ՌՎՎ առաջացման ռիսկի գործոններ են հանդիսանում արհեստական սնուցումը, կոնստիտուցիայի անոմալիաները, սնուցման խանգարումները և բարդացած ալերգոլոգիական անամնեզը [20]: Ի տարբերություն մոնո վարակի, միքստ ՌՎՎ դրսևորվում է առավել արտահայտված փորփքությամբ, որովայնի փքվածությամբ, աղիների պերիստալտիկայի ուժեղացմամբ, շոշափման ժամանակ զգայունությամբ, էքսիկոզի և տոքսիկոզի երևույթների արտահայտվածությամբ [9]:

Ռուսաստանի Դաշնության Իրկուտսկ քաղաքում արված հետազոտությունների արդյունքում ՌՎՎ հիվանդ 1-14 տարեկան երեխաների 26%-ի մոտ ՌՎ զուգակցվել է պայմանական պաթոգեն միկրոֆլորայի հետ, որից 10%-ը *Candida albicans*-ի հետ, ինչը ոչ ուղղակիորեն վկայում է միկրոբիոցենոզի և իմուն համակարգի ֆունկցիոնալ վիճակի խաթարման մասին [7]:

ՌՎ կարող է զուգակցվել նաև այնպիսի պաթոգեն միկրոֆլորայի հետ, ինչպիսիք են շիգելան, սալմոնելան, պաթոգեն աղիքային ցուպիկները և այլն:

Բանգլադեշի խիտ բնակեցված արվարձաններում արված հետազոտությամբ ջրատար խողովակներից վերցված ջրի նմուշներում 40% դեպքերում անջատվել է ՌՎ, 10-ական տոկոսում՝ շիգելաներ և վիբրիոններ և 8%-ում՝ պաթոգեն աղիքային ցուպիկներ: Սա վկայում է ՌՎՎ և բակտերիալ վարակների հնարավոր միաժամանակյա վարակման մասին, ինչը կարող է ազդել հիվանդության կլինիկական դրսևորումների և լաբորատոր արդյունքների վրա [73]:

2003-2008թթ. Էկվադորում արված հետազոտությունները փաստում են, որ աղիքային ցուպիկի և լյամբլիայի հետ զուգակցված ՌՎ վարակման դեպքում հարուցիչներից յուրաքանչյուրը դրսևորում է իր կլինիկական նշանները, ինչը ընդհանուր առմամբ փոխում է հիվանդության կլինիկական պատկերը [18, 55]: Ընդ որում, աղիքային ցուպիկի էնտերոպաթոգեն տարատեսակը (EPEC) ամենից հաճախ զուգակցվում է հենց ՌՎ հետ [124]:

Սակայն մեկ այլ հետազոտությունում ՌՎ մոնո- և աղիքային ցուպիկի հետ զուգակցված դեպքերում կլինիկական ախտանիշների հավաստի տարբերություններ չեն դիտվել, իսկ շիգելայի և խոլերայի վիբրիոնի հետ զուգակցման դեպքում կլինիկական պատկերը բնութագրվում է վերջիններիս բնորոշ ախտանիշներով [127]:

ՌՎՎ ունի ինֆեկցիոն հիվանդություններին բնորոշ ցիկլիկ ընթացք, որում առանձնացնում են հետևյալ փուլերը՝ գաղտնի շրջան՝ մինչև 5 օր տևողությամբ, սուր շրջան՝ 3-7 օր, ծանր ընթացքի դեպքում՝ ավելի երկար տևողությամբ և լավացման շրջան՝ 4-5 օր տևողությամբ: Սկիզբը սուր է, հիմնականում գաստրոէնտերիտի երևույթներով, բնորոշ է բուռն ընթացք [10, 44]:

ՌՎՎ ընթանում է երեք հիմնական կլինիկական ախտանիշներով՝ տենդ, փսխում և փորլուծություն [28, 44, 45, 82, 88]: Ըստ Ազյամովայի և համահեղինակների [5]՝ երեխաների մոտ հիվանդությունը 96,5% դեպքերում ընթանում է տենդով, 86,1% և 89,3% դեպքերում, համապատասխանաբար՝ լուծով և փսխումով: Մեծահասակ հիվանդների մոտ, բացի վերը նշված հիմնական ախտանիշներից, 57% դեպքերում դիտվել է նաև որովայնի գոգոց և ծփանք աղիների երկայնքով [8]: Այլ հեղինակների տվյալներով ՌՎՎ հիվանդ բոլոր երեխաների մոտ դիտվել է լուծ, այն դեպքում, երբ տենդը և փսխումը հանդիպել են, համապատասխանաբար՝ 66,4% և 55,5% դեպքերում [26]:

Ըստ Լ. Սաիի և համահեղինակների [113]՝ ՌՎՎ դեպքում լուծը 88,2% դեպքերում զուգակցվում է փսխման, իսկ 79,1% դեպքերում՝ տենդի հետ:

Որոշ հեղինակների տվյալներով այս ախտանիշների արտահայտվածությունն աճում է աստիճանաբար, ինչով բացատրվում է հոսպիտալացման համեմատաբար ուշ ժամկետները: Այսպես, Բ.Յ. Վասիլևը և համահեղինակները [10] իրենց աշխատություններում պարզել են, որ հիվանդության առաջին օրը հոսպիտալացվել են երեխաների 36,5%-ը, երկրորդ օրը՝ 54,5% և երրորդ օրը՝ 9%:

Բացի վերը նշված հիմնական կլինիկական ախտանիշներից, հիվանդությանը բնորոշ են նաև որովայնի ցավեր հիմնականում էպի- և մեզոգաստրալ շրջաններում, ախորժակի անկում, արտահայտված ընդհանուր թուլություն, գլխապտույտ, ծարավի զգացում, ավելի հազվադեպ՝ դող և սարսուռ [44]:

Որոշ հեղինակներ կատարալ համախտանիշը նույնպես համարում են ՌՎՎ բնորոշ համախտանիշ: Ըստ Տ.Ա. Ազյամովայի և համահեղինակների տվյալների [5]՝ ՌՎՎ հիվանդ երեխաների 21,4%-ի մոտ դիտվել են կատարալ երևույթներ: Այլ տվյալներով, մեծահասակ հիվանդների շրջանում այս համախտանիշը դիտվում է 64%

դեպքերում [8]: Կատարալ համախտանիշը ամենից հաճախ գրանցվում է 1-3 տարեկան երեխաների շրջանում՝ կազմելով 78% [42]:

Դիարեային համախտանիշի պաթոգոնետիկ օղակում կարևորագույն տեղ զբաղեցնող մալաբսորբցիայի համախտանիշը, որը զարգանում է ՌՎ հիվանդ երեխաների մինչև 91%-ի մոտ, նույնպես նպաստում է բարդությունների առաջացմանը: Բարակ աղու պրոքսիմալ հատվածի էնտերոցիտների վնասման հետևանքով առաջացած երկրորդային դիսախարիդազային անբավարարության հետևանքով աղու լուսանցքում կուտակված չճեղքված դիսախարիդներն առաջացնում են օսմոտիկ դիարեա, իսկ հասնելով հաստ աղի և վերածվելով օրգանական թթուների՝ նպաստում են աղիների պերիստալտիկայի ուժեղացմանը [16, 69]:

Հետաքրքիր է նշել, որ մինչ օրս դեռևս ամբողջությամբ պարզաբանված չեն էնտերոցիտների վնասման մեխանիզմները:

Մի շարք գիտնականների կողմից արված հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ *in vitro* Caco-2 բջիջների վարակումը ռոտավիրուսով բերում է ոչ թե բջիջների արագ քայքայման, այլ միջբջջային կապերի և տրանսէպիթելիալ թափանցելիության խաթարմանը՝ թույլ տալով 478-ից մինչև 4,000 Da կշռով մակրոմոլեկուլների անցումը այդ թաղանթով, ինչը հանգեցնում է մետաբոլիկ խանգարումների [69, 89]:

Հիվանդությունը կարող է բարդանալ ծանր ջրազրկումով, ցնցումներով և էնցեֆալիտով՝ բերելով մահվան [44, 77, 88]:

Շվեդիայի ինֆեկցիոն հիվանդությունների ինստիտուտի հետազոտողներն ամփոփել են տասնմեկ տարվա տվյալները, որի արդյունքում սուր ՌՎՎ-ով 984 երեխաներից 16,5%-ի մոտ զարգացել են բարդություններ՝ 0,1% դեպքերում բերելով մահացու ելքի: Հեղինակները հետաքրքրության արժանի են համարել այն փաստը, որ ցնցումային համախտանիշ ունեցող երեխաների տարիքը զգալիորեն գերազանցել է այն երեխաների տարիքին, ում մոտ բարդություններ չեն դիտվել [88]: Բարդությունների առաջացմանը նպաստում է այն հանգամանքը, որ հիվանդների մինչև 90%-ի մոտ զարգացող փսխումային համախտանիշը խոչընդոտում է *per os* ռեհիդրատացիայի միջոցով ջրաաղային հաշվեկշռի վերականգնմանը [61]:

Հետզհետե ավելանում են նաև ՌՎՎ-ի հետևանքով առաջացած կենտրոնական նյարդային համակարգի նկարագրման դեպքերը:

Այսպես, մի շարք հեղինակներ նկարագրել են առանձին դեպքեր, երբ ՌՎՎ բարդացել է էնցեֆալիտով, մենինգոէնցեֆալիտով և ցերեբելիտով [68, 88, 116, 91]: Ախտորոշումը հաստատվել է կղանքում ռոտավիրուսի անտիգենի հայտնաբերմամբ ԻՖԱ մեթոդով, ՊՇՌ-ով և մագնիտառեզոնանսային տոմոգրաֆիայով, ընդ որում հետաքրքրության արժանի է եղել այն փաստը, որ որոշ դեպքերում ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկում բացակայել են յուրահատուկ հակամարմինները: Առավել ռիսկային տարիք ԿՆՀ-ի կողմից բարդությունների առաջացման համար հեղինակները համարում են 6-24 ամսականը [68]:

Ս.Ս.Սայապինան [39] ուսումնասիրել է ՌՎՎ տարած մինչև 3 տարեկան երեխաների բիլիար համակարգի և ենթաստամոքսային գեղձի ֆունկցիայի խանգարումները: Հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ 94,4% դեպքերում երեխաների մոտ դիտվել է լեղուղիների սֆինկտերի սպազմ՝ բերելով լեղապարկի կրճատման խանգարումների: Ենթաստամոքսային գեղձի ախտահարումը բնութագրվել է էխոգենության դիֆուզ ավելացմամբ, էլաստազա-1-ի մակարդակի փոփոխությամբ հատկապես ծանր ընթացքի դեպքում, կղանքում չեզոք ճարպի առկայությամբ:

Մեկ այլ խումբ հեղինակների կողմից [54] նկարագրվել է ՌՎՎ դեպք, որը բարդացել է հիպոալբումինեմիայով, անասարկայով՝ պլևրալ և որովայնի խոռոչներում հեղուկի առկայությամբ՝ բերելով շոկի և տարածուն ներանոթային մակարդման համախտանիշի առաջացման:

Կան մի շարք աշխատություններ, որտեղ նկարագրվում են վիրուսային դիարեաներով պայմանավորված ախտաբանական փոփոխությունները: Այսպես, նորածինների մոտ նկարագրվել է համակարգային բորբոքային պատասխան համախտանիշի (**SIRS - Systemic inflammatory response syndrome**) և նեկրոտիկ էնտերոկոլիտի դեպքեր ոչ միայն ՌՎ-ով, այլև նորովիրուսով և աստրովիրուսով հարուցված հիվանդության դեպքում [50, 119, 131]:

Ճապոնացի գիտնական Նակագոմիի կողմից արված 25 տարվա տվյալների վերլուծության արդյունքում նշվել է վարկած, որ ՌՎՎ-ի դեպքում կարող է առաջանալ աղիների անանցանելիություն [98]:

Ձեռքբերովի կամ բնածին իմունանբավարարությամբ երեխաների մոտ հնարավոր է նաև լյարդի և երիկամի հյուսվածքում ռոտավիրուսի բազմացումը, ինչը հանգեցնում է վերը նշված օրգանների ֆունկցիոնալ խանգարումների [111]: Նկարագրվել են նաև տրանսամինազների մակարդակի բարձրացման դեպքեր ՌՎ հիվանդ երեխաների մոտ [14]:

Վերը նշված բարդությունների առկայությունը հերքում է այն նախնական վարկածը, որ ռոտավիրուսն ախտահարում է միայն ստամոքս-աղիքային տրակտը:

Այսպիսով, գրականության մեջ եղած տվյալները ամբողջությամբ չեն արտացոլում ՌՎՎ ժամանակակից ընթացքի կլինիկալաբորատոր առանձնահատկությունները, ինչը կարող է չափազանց կարևոր լինել ՌՎ հիվանդների վարման և բուժման ռազմավարությունն ընտրելիս:

1.3 Իմունաբանական պատասխանի առանձնահատկությունները

Վիրուսային վարակների դեպքում

Առողջ մարդու օրգանիզմն ազատվում է տարբեր միկրոօրգանիզմներից, այդ թվում նաև վիրուսներից՝ ոչ յուրահատուկ և յուրահատուկ մեխանիզմների շնորհիվ: Վիրուսների ցիտոպաթիկ ազդեցությունը տարաբնույթ է և կախված է ինչպես վիրուսի տեսակից, այնպես էլ բջջից: Այդ ազդեցությունը կարող է ավարտվել բջջի քայքայմամբ (ցիտոլիզ), վիրուսի և բջջի համատեղ գործունեությամբ, առանց վերջինիս քայքայման (լատենտ և պերսիստող վարակներ) և բջջի տրանսֆորմացիայով [25, 41]:

Վիրուսային վարակների ժամանակ մակրոօրգանիզմի իմուն պաշտպանությունն ունի որոշակի առանձնահատկություններ, որոնք պայմանավորված են վիրուսների գոյության երկու հիմնական ձևով՝ արտաբջջային և ներբջջային: Հակավիրուսային իմունիտետի հիմնական գործոններն են յուրահատուկ հակամարմինները, T-կիլերները, NK-բջիջները և վիրուսային մասնիկների շիճուկային ինհիբիտորները: Յուրահատուկ հակամարմիններն ունակ են ոչնչացնել միմիայն արտաբջջային վիրուսները, այն դեպքում, երբ ներբջջային վիրուսային մասնիկներն անհասանելի են նրանց համար: Հակաձին-հակամարմին կոմպլեքսներով ակտիվանում են NK-բջիջները: Վիրուսով վարակված բջիջները վիրուսային սպիտակուցները էքսպրեսիայի են ենթարկում իրենց մակերեսին, ինչն էլ ակտիվացնում է T-կիլեր բջիջներին: Հզոր հակավիրուսային ազդեցություն ունի նաև ինտերֆերոնը, որը ոչ թե անմիջականորեն է ազդում վարակված բջջի վրա, այլ կապվում է բջջային ընկալիչների հետ՝ ընկճելով բջջի կենսասինթետիկ ակտիվությունը [11]:

Ֆիտոկինները հանդիսանում են օրգանիզմի բորբոքային և իմունային ռեակցիաների կարևորագույն ազդակներ: Նրանց շնորհիվ օրգանիզմում ինչպես նորմալում, այնպես էլ պաթոլոգիկ պրոցեսների ժամանակ իմունակոմպետենտ բջիջների և տարբեր օրգան-համակարգերի բջիջների միջև ձևավորվում է կոմունիկացիոն ազդակների ցանց, որն ապահովում է օրգանիզմի հաջորդական և նպատակային պատասխանը [94, 120]:

Նոր հայտնաբերվող ցիտոկինների աճող քանակը, նրանց պլեյոտրոպիզմը և տարբեր բջիջների կողմից արտադրվելու ունակությունը դժվարություններ է

առաջացնում նրանց դասակարգման հարցում: Քանի որ ցիտոկինների հիմնական դերը սուր բորբոքային ռեակցիայի իրականացումն է, առավել ընդունված է այդ ցիտոկինները հարաբերականորեն բաժանել երկու խմբի՝ նախա- և հակաբորբոքային (աղյուսակ 2), որը երբեմն սխալմամբ մեկնաբանվում է ինչպես «պաշտպանող» և «վնասող» ցիտոկիններ: Պետք է նշել, որ այդպիսի բաժանումը պայմանական է և առավելապես արտացոլում է ցիտոկինի ազդեցության վերջնական արդյունքը:

Աղյուսակ 2

Տարբեր բջիջների կողմից սինթեզված նախա- և հակաբորբոքային ցիտոկիններ
[94, 120]

Բջիջների տեսակներ	Ցիտոկիններ	
	Նախաբորբոքային	Հակաբորբոքային
CD4+ T-բջիջներ	ԻԼ-2; ԻՖ- γ ; ԻԼ-12; ՈԻՆԳ- α ; ՈԻՆԳ- β	ԻԼ-4; ԻԼ-5; ԻԼ-6; ԻԼ-10; ԻԼ-13
CD8+ T-բջիջներ	ԻԼ-2; ԻՖ- γ	ԻԼ-4; ԻԼ-5; ԻԼ-10
NK-բջիջներ	ԻԼ-1; ԻՖ- γ ; ՈԻՆԳ- α ; ՈԻՆԳ- β	ԻԼ-4
Մոնոցիտ/մակրոֆագ	ԻԼ-1; ԻԼ-12; ՈԻՆԳ- α	ԻԼ-4; ԻԼ-6; ԻԼ-10
B-բջիջներ	ԻԼ-12; ՈԻՆԳ- α ; ՈԻՆԳ- β	ԻԼ-10; ԻԼ-6
Դենդրիտային բջիջներ	ԻԼ-12; ԻԼ-1; ՈԻՆԳ- α	ԻԼ-10; ԻԼ-4
Նեյտրոֆիլներ	ԻԼ-12; ԻԼ-1; ՈԻՆԳ- α	ԻԼ-4
Պարարտ բջիջներ	ՈԻՆԳ- α	ԻԼ-4; ԻԼ-5; ԻԼ-6
Էոզինոֆիլներ	-	ԻԼ-4; ԻԼ-5; ԻԼ-6

Հաշվի առնելով ցիտոկինների կարևորագույն դերը օրգանիզմի իմուն պատասխանում՝ նրանց դասակարգում են նաև ըստ սինթեզող լիմֆոցիտար բջիջների տեսակի և ըստ իմունիտետի բաղադրիչների ակտիվացման՝ Th1 և Th2 [43, 94, 100, 120]:

Th-1 բջիջների կողմից սինթեզվում են ԻԼ-2, ԻԼ-3, γ -ԻՖ, ՈԻՆԳ և այլն, որոնք անհրաժեշտ են բջջային իմուն պատասխանի ձևավորման, դանդաղ տիպի գերզգայունության և իմուն բորբոքման առաջացման համար: Այդ ցիտոկիններն ուղղված են ոչնչացնելու առավելապես ներբջջային միկրոօրգանիզմներին և

պաշտպանելու աուտոիմուն գործընթացներից: Th-2 տիպի ցիտոկինները (ԻԼ-4, ԻԼ-5, ԻԼ-6, ԻԼ-10 և այլն) հիմնականում ասոցացված են հակամարմինների, հատկապես IgE սինթեզի և հակաբորբոքային ազդեցության հետ [11, 53]:

Աղիքային վարակների դեպքում ցիտոկինների սինթեզի ակտիվացումն օրինաչափ գործընթաց է՝ ուղղված օրգանիզմը վնասող ախտաբանական գործոններին: Ցիտոկիններն ակտիվացնում են քեմոտաքսիկ, ադիզիվ, ֆագոցիտար, ցիտոտոքսիկ ակտիվությունը, ախտաբանական գործընթացի վաղ շրջանում նպաստում են միկրոշրջանառության խաթարմանը, հիպերեմիայի, այտուցի, լեյկոցիտար ինֆիլտրատի, նեկրոբիոտիկ ռեակցիաների զարգացմանը: Ավելի ուշ շրջանում ցիտոկինների ազդեցությամբ վնասված բջիջները ֆագոցիտվում են, դեստրուկցիայի ենթարկված հյուսվածքները հեռացվում են և սկսվում են ռեգեներացիոն, ռեպարացիոն, անգիոգենետիկ պրոցեսները, կոլագենի և ֆիբրոզ հյուսվածքի սինթեզը: Այս ամենի արդյունքում ցիտոկինները ինդուկցում և կարգավորում են ստամոքս-աղիքային համակարգի ինչպես դեստրուկտիվ, այնպես էլ ռեգեներատիվ պրոցեսները [12, 51]:

Գործնական բժշկության մեջ ցիտոկինային ստատուսի որոշումը թույլ է տալիս բնութագրել հիվանդության ընթացքի առանձնահատկությունները, կանխագուշակել ելքը, գնահատել բուժման արդյունավետությունը, ընդ որում այդ արդյունքները ճիշտ մեկնաբանելու համար անհրաժեշտ է ուսումնասիրել նախա- և հակաբորբոքային ցիտոկինների մակարդակը ոչ թե միանվագ, այլ հիվանդության զարգացման փուլերում [31, 38]:

Ուղղակի հակավիրուսային ազդեցություն ունեցող ցիտոկիններին են դասվում ԻՖ a/β և NK-նջիջների կողմից սինթեզվող ՈՒՆԳ-ը: Վերջինս ակտիվացնում է ԻԼ-12 կախյալ ԻՖ-γ-ի սինթեզը [75, 126]:

Վաղ ցիտոկինային պատասխանը (ՎՑՊ) կարելի է դիտել որպես վիրուսային վարակի նկատմամբ օրգանիզմի արագ զարգացող պատասխան: ՎՑՊ դասական օրինակ է հանդիսանում ինտերֆերոնի սինթեզը (ԻՖ a/β) անմիջապես բջջի վարակումից հետո: Տվյալ պարագայում մենք գործ ունենք բնածին իմուն պատասխանի հետ, որի ակտիվացման գործոն է հանդիսանում վիրուսը՝ բերելով իր

իսկ ոչնչացման: Ինտերֆերոններն ունակ են ակտիվացնելու NK և T-ցիտոտոքսիկ բջիջները, որի արդյունքում տեղային մակարդակով իրականանում է չվարակված հարակից բջիջների պաշտպանություն: Սակայն որոշ դեպքերում տարբեր գործոնների պատճառով (իմունային համակարգի անբավարարություն, անբարենպաստ էկոլոգիական պայմաններ, սթրես) ինտերֆերոնի ազդեցությունը բավարար չի լինում հիվանդության բարենպաստ ելքի համար: Այդ դեպքում պրոցեսին միանում է T և B-բջիջներով պայմանավորված յուրահատուկ իմուն պատասխանը՝ բերելով այնպիսի վաղ ցիտոկինների սինթեզի, ինչպիսիք են ՌԻՆԳ և ԻՖ- γ [41]:

Երբեմն վիրուսներին հաջողվում է խուսափել բնածին և ձեռքբերովի իմուն պատասխանից՝ շնորհիվ իմունասուպրեսոր ազդեցության կամ ռեգուլատոր մոլեկուլների սինթեզի, որոնք, խթանելով կասկադային համակարգի առաջացումը, խոչընդոտում են հակավիրուսային պաշտպանությանը: Օրինակ, հերպեսվիրուսները, ադենովիրուսները սինթեզում են վիրոկիններ, որոնցով ընկճում են իմունիտետը և խաթարում են Th1 պատասխանը: Շատ վիրուսներ կարողանում են ընկճել ապոպտոզը, բորբոքային ցիտոկինների սինթեզը, կոմպլիմենտի համակարգի և հակամարմինների ակտիվությունը: Որոշ վիրուսներ ձեռք են բերել էպիտոպներ, որոնցով տիրոջ օրգանիզմում սինթեզվում են Th1 և Th2-ից տարբերվող T-բջիջներ, որը կարողանում է սինթեզել հակաբորբոքային ցիտոկին ԻԼ-10, որն, ազդելով մակրոֆագերի վրա, ընկճում է ԻՖ- γ -ի արտադրությունը: ԻԼ-10-ի գերարտադրության դեպքում ընկճվում է օրգանիզմի հակավիրուսային պաշտպանությունը, և զարգանում են խրոնիկ հիվանդություններ: Այսպիսով, վիրուսները, թափանցելով ընկալ օրգանիզմ, կարող են մնալ անճանաչելի կամ ընկճել բջջային և հումորալ իմունիտետը՝ առաջացնելով ցիտոկինային դիսբալանս և բերելով հիվանդությունների ծանր ընթացքի և խրոնիզացիայի:

Մի շարք հեղինակների կողմից [30] ուսումնասիրվել են վիրուսային վարակների ժամանակ (հեմոռագիկ տենդ երիկամային համախտանիշով, վիրուսային հեպատիտ C) ցիտոկինային համակարգի շեղումները և դրանց դերը հիվանդությունների անբարենպաստ ելքի դեպքում: Պարզվել է, որ ՌԻՆԳ-a և ԻԼ-10-ի վաղ սինթեզը բջջային իմուն պատասխանի մարկերների ընկճման ֆոնի վրա (ԻԼ-2, ԻՖ- γ) բերում է

թթվածնային ռադիկալների, ազոտի օքսիդի կոնցենտրացիայի արագ աճի, ինչը բերում է ապոպտոզի ակտիվացման: Վերջինս հանդիսանում է նշված հիվանդությունների անբարենպաստ ելքի կարևորագույն պաթոգենետիկ օղակ: Սրանից ելնելով՝ իմունադեֆիցիտային վիճակները կարելի է մեկնաբանել նաև ցիտոկինային կարգավորման խանգարման տեսանկյունից:

Ինտերլեյկինները հանդիսանում են ցիտոկինների ընտանիքի ամենաձավալուն ներկայացուցիչները: Ներկայումս բացահայտված են 20-ից ավել ինտերլեյկիններ, սակայն նրանց դերը և նշանակությունը շարունակում է մնալ ուսումնասիրության առարկա [43]:

ՈՒՆԳ-ը բորբոքման և իմուն պատասխանի մեդիատոր է, որը հայտնաբերվել է ավելի քան 20 տարի առաջ և իր անվանումը ստացել է *in vitro* ուռուցքային բջիջներ ոչնչացնելու կարողության շնորհիվ [52]: Այն ունի հզոր պարակրին և էնդոկրին հատկություններ, ինչի շնորհիվ մոդելավորում է էնդոթելիալ բջիջների ֆունկցիան և պաշտպանում է ինֆեկցիոն հիվանդություններից (աղյուսակ 3):

Այս մեդիատորի ուսումնասիրության ժամանակ առանձնացվեցին երկու տարբեր գործոններ՝ ՈՒՆԳ- α և ՈՒՆԳ- β : ՈՒՆԳ- α հիմնականում սինթեզվում է մոնոցիտների կողմից ի պատասխան բորբոքային ազդակների, իսկ ՈՒՆԳ- β T-բջիջների կողմից: Երկու գործոններն էլ փոխազդում համապատասխան ընկալիչների հետ՝ ՈՒՆԳ-RI և ՈՒՆԳ-RII [52]:

ՈՒՆԳ- α պիրոգեն է: Նրա ազդեցությունը որոշակիորեն նմանվում է ԻԼ-1-ի ազդեցությանը, սակայն այն ունի նաև կարևորագույն դեր սեպտիկ շոկի զարգացման պաթոգենեզում: Այս ցիտոկինի ազդեցությամբ կտրուկ աճում է մակրոֆագերի և նեյտրոֆիլների կողմից ջրածնի պերօքսիդի և ազատ ռադիկալների սինթեզը: Խրոնիկ հիվանդություններ դեպքում ՈՒՆԳ- α ակտիվացնում է կատաբոլիզմը՝ բերելով կախեք-սիայի առաջացման [43]:

ՈՒՆԳ ակտիվության ընդհանուր բնութագիրը

Հիմնական ինդուկտորները	-տարբեր բակտերիալ մասնիկներ՝ ԼՊՍ, էկզոտոքսին, ԴՆԹ և այլն -սնկեր (<i>Candida, Aspergillus</i>) -անտիգեն/միտոգեն -ցիտոկիններ -իմուն կոմպլեքսներ
Սինթետիկ բջջերը	-T-բջջիներ (Th1) -B-բջջեր -մոնոցիտներ/մակրոֆագեր -NK-բջջեր -կերատոցիտներ -պարարտ բջջեր -նեյտրոֆիլներ -աստրոցիտներ -ֆիբրոբլաստներ
Հիմնական ազդեցու- թյունները	Խթանում– մակրոֆագեր, լիմֆոցիտներ, նեյտրոֆիլներ, էոզինոֆիլներ, էնդոթելիալ բջջեր, ֆիբրոբլաստներ, խոնդրոցիտներ, օստեոկլաստներ և նյարդային բջջեր Ինդուկցիա – տենդի և շոկանման համախտանիշի, ԻԼ-1 և ԻԼ-6 արտադրության տարբեր բջջերի կողմից, հիստոհամատեղելիության II տիպի անտիգենների մոնոցիտների վրա, ադիպոցիտների մոլեկուլի էքսպրեսիա (VCAM-1, E-սելեկտին), ապոպտոզի ակտիվացում Ֆիտոտոքսիկություն – տրանսֆորմացվող և վիրուսով վարակված բջջերի, ուռուցքային բջջերի և էնդոթելիալ բջջերի համար Ուժեղացում – CD14-ի էքսպրեսիա պոլիմորֆ բջջային լեյկոցիտների վրա, երիկամի մեզենզիալ բջջերի կողմից PGE2-ի սինթեզ, ի պատասխան՝ ԼՊՍ-ի ԻԼ-10-ի սինթեզ, նեյտրոֆիլների կողմից թթվածնային «պայթյուն», B-բջջերի պրոլիֆերացիա և դիֆերենցացիա, T-կախյալ անտիգենների առաջնային հակամարմինային պատասխան Ռեգուլյացիա – ակտիվացած սինովիալ T-բջջերի աճ Արգելակում – մարդու գրանուլացիոն հյուսվածքի ֆիբրոբլաստների կողմից կոլագենի սինթեզ Այլ հատկություններ – ՈՒՆԳ-ն ներգրավված է T-բջջերի կողմից մոնոցիտ-միջնորդված ցիտոկինների արտադրության վերահսկման մեջ, մկների CD4+ և CD8+ թիմոցիտների ԼՊՍ-միջնորդված ապոպտոզում

ԻԼ-2-ը հայտնաբերվել է 1976թ. միտոգեններով խթանված լիմֆոցիտների կուլտուրալ հեղուկում: Ի սկզբանե այն անվանվեց T-բջջիների աճի գործոն, սակայն հետագայում պարզ դարձավ, որ այս ինտերլեյկինն ունի շատ ավելի լայն ազդեցության ոլորտ, մասնավորապես այն խթանում է B-լիմֆոցիտների պրոլիֆերացիան, ակտիվացնում է ցիտոտոքսիկ լիմֆոցիտներին և բնական կիլեր բջջիներին, նպաստում է մի շարք ինտերլեյկինների սինթեզին (ԻԼ-4, ԻԼ-6, ԻՖ- γ , ՈԻՆԳ), ընդ որում տարբեր հետազոտություններում այս ԻԼ-2-ի և ԻՖ- γ -ի մակարդակի փոփոխություններով պայմանավորված ախտանիշները համընկնում են (աղյուսակ 4) [20, 87]:

Աղյուսակ 4

ԻԼ-2 ակտիվության ընդհանուր բնութագիրը [20, 43, 87]

Հիմնական ինդուկտորները	-թիմոզին -թիմուսի շիճուկային գործոն -անտիգեն/միտոգեն -ցիտոկիններ (ԻԼ-1, ԻԼ-6, ԻՖ, ՈԻՆԳ) -իոնոֆորներ
Սինթեզող բջջիները	-T-բջջիներ (CD4+) -T-ցիտոտոքսիկ բջջիներ (CD8+) -տրանսֆորմացված T և B-բջջիներ -լեյկեմիկ բջջիներ
Հիմնական ազդեցությունները	-B-բջջիների պրոլիֆերացիա և իմունոգլոբուլինների սինթեզ -T-ցիտոտոքսիկ լիմֆոցիտների ակտիվացում -T-լիմֆոցիտների դիֆերենցացիա -NK-բջջիների խթանում -լիմֆոկին-ակտիվացված կիլերների գեներացիա -ԻԼ-4, ԻԼ-6, ԻՖ-γ, ՈԻՆԳ, գաղութախթանիչ գործոնի սինթեզի և սեկրեցիայի խթանում -ԻԼ-2-ի ընկալիչի էքսպրեսիայի կարգավորում -աղիների պատի թափանցելիության բարձրացում -մասնակցություն սեպտիկ շոկի առաջացմանը -հյուսվածքներում ռեպարացիոն և ռեգեներացիոն պրոցեսների ակտիվացում

ԻԼ-2-ի ազդեցության համար թիրախ են հանդիսանում բոլոր այն բջջիները, որոնք իրենց մակերեսին ունեն ԻԼ-2R հատուկ ընկալիչ: Վերջինս առկա է ակտիվացած

T, B բջիջների, մակրոֆագերի մակերեսին: ԻԼ-2-ի և ԻԼ-2R-ի փոխազդեցությունից առաջանում է T-հելփերների պրոլիֆերացիա, որոնք էլ արդյունքում բերում են ցիտոտոքսիկ T-լիմֆոցիտների, NK-բջիջների, B-բջիջների, մակրոֆագերի տարբերակման և պրոլիֆերացիայի, ինչի արդյունքում էլ ձևավորվում է հետագա իմուն պատասխանը [74, 99]: Միևնույն ժամանակ, հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ ԻԼ-2-ի շատ ազդեցություններ նկարագրված են *in vitro* և կարող են տարբերվել *in vivo*, պարզ է դառնում այս ինտերլեյկինի ազդեցությունների հետագա ուսումնասիրությունների կարևորությունը:

Ֆիորենցյոյի և համահեղինակների կողմից 1989թ. հայտնաբերված նոր ցիտոկինը հետագայում անվանվեց ԻԼ-10 և դարձավ լայն ուսումնասիրությունների առարկա: Այն հիմնականում արտադրվում է Th2 բջիջների կողմից և թողնում է արտահայտված խթանիչ ազդեցություն B-բջիջների, հատկապես՝ հակամարմիններ սինթեզելու ֆունկցիայի վրա, ինչի հետևանքով այս ինտերլեյկինը դիտվում է որպես օրգանիզմի հումորալ իմուն պատասխանի ձևավորմանը նպաստող կարևորագույն գործոն: Միևնույն ժամանակ ԻԼ-10-ը ունի արգելակող ազդեցություն ակտիվացած մակրոֆագերի/մոնոցիտների կողմից սինթեզված նախաբորբոքային ցիտոկինների և պարարտ բջիջների պրոլիֆերացիայի վրա [56] (աղյուսակ 5):

Այս ինտերլեյկինն ունի առանցքային դեր լորձաթաղանթների, այդ թվում՝ նաև աղիների լորձաթաղանթի հոմեոստազի պահպանման գործընթացում: Դրոր Շոուրարը և համահեղինակները [70] 2014թ. ամփոփեցին մկների և մարդկանց վրա արված հետազոտության արդյունքները, ըստ որի ԻԼ-10-ի անբավարար արտադրությունը բերում է աղիների բորբոքային հիվանդությունների չափազանց վաղ դրսևորման:

Մեկ այլ խումբ հեղինակների կողմից ցույց է տրվել, որ ԻԼ-10-ի ցածր մակարդակը կապակցված է աուտոիմուն հիվանդությունների բարձր ռիսկի հետ [106]:

Այսպիսով, ԻԼ-10 հանդիսանում է ունիվերսալ և հզոր հակաբորբոքային և իմունասուպրեսիվ գործոն, որն արգելակում է նախաբորբոքային ցիտոկինների սինթեզը: Հաշվի առնելով այս հանգամանքը՝ տարբեր հեղինակներ հետազոտել են այս ինտերլեյկինի մակարդակը տարբեր պատճառագիտության հիվանդությունների դեպքում:

ԻԼ-10 ակտիվության ընդհանուր բնութագիրը

Հիմնական ինդուկտորները	-անտիգեններ/միտոգեններ -լիպոպոլիսախարիդ ԼՊՍ (արդեն 7-8, ամենաշատը՝ 10 ժամ անց) -խոլերայի էնտերոտոքսին -ԻԼ-4 ընկճում -ալվեոլյար մակրոֆագերը ռեսպիրատոր-սինցիտիալ վիրուսի ազդեցությամբ
Սինթեզող բջջերը	-T-բջջիներ (Th0, Th1, Th2) -B-բջջիներ (CD5+ ԻԼ-10-ի հիմնական աղբյուր) -ակտիվացած մոնոցիտներ -Կուպֆերյան բջջիներ -կերատոցիտներ -պարարտ բջջիներ -թիմոցիտներ -ուռուցքային բջջիներ
Հիմնական ազդեցությունները	ԻԼ-10 ունի արտահայտված պլեոտրոպիզմ, մոդուլյացիայի է ենթարկում տարբեր իմունոկոմպետենտ բջջիների ֆունկցիան (T-, B-, NK-բջջիներ, մոնոցիտներ, մակրոֆագեր, նեյտրոֆիլներ): Ինդուկցիա – ԻԼ-1ra էքսպրեսիա մարդու նեյտրոֆիլների կողմից (ունի սիներգիզմ ՈՒՆԳ-a և ԻԼ-4 հետ) Խթանում – բջջիների տարբերակման և պրոլիֆերացիայի (սիներգիզմ էրիթրոպոետինի ազդեցության հետ) Ակտիվացում – ակտիվացած մակրոֆագերի կողմից լուծվող ՈՒՆԳ R2-ի սինթեզ, մարդու մոնոցիտների աճ և դիֆերենցացիա, ԻԼ-6 սինթեզ, FcyR I, II, III, Fcy-միջնորդված ֆագոցիտոզի էքսպրեսիա, Bcl-2 էքսպրեսիա, Cd34+ նախաբջջիների կենսունակություն Արգելակում – Th1 բջջիների կողմից ԻՖ-γ սինթեզ, անտիգեն ներկայացնող բջջիների ֆունկցիան, մակրոֆագերի կողմից ԻԼ-1, ԻԼ-6, THF-a առաջացում ի պատասխան ԼՊՍ-ի և ԻՖ-γ-ի կողմից խթանման, հիստոհամատեղելիության II տիպի անտիգենների էքսպրեսիան մոնոցիտներում /մակրոֆագերում և NK-բջջիներում, ԻԼ-1, ԻԼ-6, ՈՒՆԳ-a, ազոտի օքսիդի, թթվածնի ռեակտիվ ձևեր: Կոակտիվացում – Tc-բջջիների և թիմոցիտների (ԻԼ-2 և/կամ ԻԼ-4-ի հետ) B-բջջիների – հիստոհամատեղելիության II տիպի անտիգենների էքսպրեսիա, իմունոգլոբուլինների սինթեզ, պրոլիֆերացիա և դիֆերենցացիա Հյուսվածքային բազոֆիլների, ցողունային և T-բջջիների աճ

Իվանովը [24] ուսումնասիրել է պարագրիպով հիվանդների արյան շիճուկում ԻԼ-10-ի մակարդակը հիվանդության սուր և լավացման շրջանում՝ օգտագործելով Бектор-Бект (Ռուսաստան) ԻՖԱ թեստ-համակարգեր: ԻԼ-10-ի մակարդակը հավաստիորեն բարձր է եղել՝ համեմատած ստուգիչ խմբի հետ ինչպես հիվանդության սուր, այնպես էլ լավացման շրջանում: Սակայն հեղինակներն ուշագրավ են համարել այն փաստը, որ որոշված ԻԼ-ի մակարդակը տատանվել է միջին ցուցանիշների վրա՝ 44,3 պգ/մլ (ըստ թեստ-համակարգի այդ տիրույթը կազմում է 0-31), ինչը կարելի է բացատրել ցիտոկինների առավելապես տեղային և ոչ թե համակարգային ազդեցությամբ, նրանց արագ քայքայման և ընկալիչների հետ միանալու գործընթացներով:

Տեղային և համակարգային բորբոքման մեդիատորների ուսումնասիրություն կատարվել է Պրիտուլինայի կողմից [37]: Գրիպով հիվանդների մոտ որոշվել է ԻԼ-10, ԻԼ-2 և ԻՖ- γ մակարդակները քիթըմպանից վերցված արտադրուկում և արյան շիճուկում: Հիվանդության սուր փուլում քիթըմպանի արտադրուկում ԻԼ-2-ի մակարդակը կազմել է $1047 \pm 19,24$ պգ/մլ, այն դեպքում, երբ միևնույն փուլում արյան մեջ նրա կոնցենտրացիան եղել է 6,5 անգամ պակաս: Դիտվել է նաև ուղղակի կորելյացիոն կապ նախաբորբոքային ԻԼ-2 և ԻՖ- γ -ի և հակաբորբոքային ԻԼ-10-ի կոնցենտրացիաների միջև քիթըմպանի արտադրուկում և շիճուկում, այսինքն ագրեսիվ նախաբորբոքային գործոնների կոնցենտրացիայի տեղային աճն ուղեկցվել է հակաբորբոքային գործոնների կոնցենտրացիայի համակարգային աճով:

ՌՎՎ դեպքում զարգանում է ինչպես բջջային, այնպես էլ հումորալ իմուն պատասխան, ինչը պաշտպանում է հետագա ռեինֆեկցիայից և ծանր դիարեայի զարգացումից: Միևնույն ժամանակ ՌՎՎ-ով երեխաների մոտ կլինիկական լավացում դիտվում է հիվանդության արդեն առաջին շաբաթվա վերջում՝ նախքան T-բջջիների ամբողջական ակտիվացումը և հակամարմինների սինթեզը, ինչը վկայում է հիվանդության ելքի և կանխատեսման գործընթացում բնածին իմունիտետի տարրերի՝ ցիտոկինների, կարևորագույն դերի մասին [32, 86, 87]:

Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ նորմայում մարդու օրգանիզմում դիտվում է Th1/Th2 ազդեցության հավասարակշռություն, հետաքրքրություն է առաջացնում ինչպես տարբեր հիվանդությունների ժամանակ բազմակողմանի ուսումնասիրված

դասական նախա- և հակաբորբոքային (ինչպիսիք են ՌԻՆԳ-a և ԻԼ-10), այնպես էլ վարակային հիվանդությունների դեպքում համեմատաբար ավելի քիչ ուսումնասիրված և նախաբորբոքային ազդեցություն ունեցող ԻԼ-2-ի մակարդակների ուսումնասիրությունը ՌՎՎ դեպքում:

Մի խումբ հեղինակների կարծիքով ՌՎՎ դեպքում երեխաների մոտ դիտվում է T-լիմֆոցիտների (78%), T-հելփերների (46%), IgA-ի պարունակության (67%), ֆագոցիտար գործոնի, կոմպլիմենտի համակարգի ակտիվության ընկճում: Հարաբերական հիպոսուպրեսիվ տիպի (CD8-ի նվազում շրջանառող իմուն կոմպլեքսների ֆոնին) իմուն անբավարարության առկայությունը կապված է այն հանգամանքի հետ, որ վիրուսն, ամենայն հավանականությամբ, խթանում է իմունաախտաբանական գործընթացների առաջացումը: Իմունոգլոբուլինների ակտիվ սինթեզը բացակայում է հիվանդության սուր փուլում, ինչը պատճառ է հանդիսանում արյան հունի մեջ վիրուսի և նրա անտիգենների թափանցման՝ պայմանավորելով հիվանդության ծանր ընթացքը: Այս հեղինակները կարծում են, որ ՌՎ թույլ գրգռիչ է T-բջջիների համար, որոնք արտադրում են ԻՖ- γ [32]:

ՌՎՎ պաթոգենետիկ օղակում ցիտոկինների դերը և նշանակությունը պարզելու նպատակով Ատլանտայում ՌՎՎ-ով հիվանդ մինչև 2 տարեկան 30 երեխայից վերցվել է արյուն հիվանդության սուր (72 ժամվա ընթացքում) և լավացման (21-28 օրվա ընթացքում) շրջաններում: Որոշվել են 9 ցիտոկինի (ԻԼ 1 β , ԻԼ 2, ԻԼ 4, ԻԼ 6, ԻԼ 8, ԻԼ 10, ԻԼ 12, ԻՖ γ , ՌԻՆԳ α) մակարդակները արյան մեջ և դրանց տատանումների կապը հիվանդության ընթացքի ծանրության և ախտանիշների արտահայտվածության հետ: Պարզվել է, որ ՌՎ դեպքում արտադրվում են ինչպես Th1, այնպես էլ Th2 տիպի ցիտոկիններ: Սուր փուլում զգալի բարձր է եղել ԻԼ 6, ԻԼ 10 և ԻՖ γ -ի, իսկ լավացման շրջանում՝ ԻԼ 6 և ՌԻՆԳ α -ի մակարդակները: ԻԼ 2 և ԻՖ γ -ի բարձր մակարդակներ դիտվել են հիվանդության 4-րդ օրվանից սկսած, և այն ասոցացվել է հիվանդության ավելի մեղմ ընթացքի և երեք հիմնական ախտանիշների թույլ արտահայտվածության հետ [87]: Բանգլադեշի գիտնականները համեմատել են արյան շիճուկում ԻԼ-10, ԻՖ- γ և ՌԻՆԳ- α -ի մակարդակները ՌՎ պայմանավորված սուր (մինչև 14 օր) և կայուն (14 օրից ավել տևող) լուծերի ժամանակ: Արդյունքները ցույց են տվել, որ ԻԼ-10 և ՌԻՆԳ- α -

ի մակարդակները, ստուգիչ խմբի հետ համեմատած, հավաստիորեն բարձր են եղել, սակայն սուր և կայուն լուծով հիվանդների մոտ այս ցիտոկինների մակարդակի տարբերություն չի գրանցվել: Ի տարբերություն դրա, ԻՖ-γ-ի մակարդակը զգալիորեն բարձր է եղել կայուն լուծ ունեցող երեխաների խմբում: Նույն հեղինակները կղանքում որոշել են միայն ՈՒՆԳ-a-ի մակարդակը, որը չի տարբերվել ստուգիչ, սուր և կայուն լուծով հիվանդների խմբերում: Հետաքրքիր է նշել, որ ՌՎ յուրահատուկ IgA-ի մակարդակը նույնպես չի տարբերվել վերը նշված երեք խմբերում ինչպես շիճուկում, այնպես էլ կղանքում: Այսպիսով, հետազոտողները եկել են այն եզրակացության, որ միայն շիճուկային ԻՖ-γ-ի բարձր մակարդակն է կապակցված ՌՎՎ պայմանավորված կայուն լուծի առաջացման հետ [49]:

Ե.Մ. Ժիդկովի արած հետազոտություններում [20] ՌՎ հիվանդների մոտ դիտվել է հիպերցիտոկինեմիա նախա- և հակաբորբոքային ցիտոկինների դիսբալանսով, որն առավել արտահայտված է եղել միքստ և ներհիվանդանոցային վարակների դեպքում: Կանխատեսման առումով անհարթ ընթացքի հավանականությունն առավել բարձր է եղել վաղ ռեկոնվալեսցենցիայի շրջանում ցիտոկինային հավասարակշռության շեղումը դեպի Th-2 ունեցող հիվանդների մոտ:

Ռ.Կ. Բաբիկի և համահեղինակների հետազոտություններում [6] ՌՎՎ երեխաների արյան մեջ որոշվել են ԻՖ-γ և որոշ ինտերլեյկիններ, և արդյունքները համադրվել են կլինիկական ընթացքի հետ: Պարզվել է, որ այն երեխաների մոտ, ովքեր ԻԼ-1a և ԻԼ-1β անբավարարության ֆոնի վրա ունեցել են ԻՖ-γ և ԻՖ-α-ի ոչ բավականաչափ արտադրություն, դիտվել է հիվանդության ծանր և անհարթ ընթացք:

Այսպիսով, հաշվի առնելով ժամանակակից գրականության մեջ ՌՎՎ պաթոգենետիկ օղակներում ցիտոկինների դերը բացահայտող հարցերի սպառիչ պատասխանների բացակայությունը, հետազոտությունների փոքրաթիվ քանակը, հակասական տվյալների առկայությունը, ուսումնասիրված խմբերի տարիքային սահմանափակումները և, կարևորելով այդ ցիտոկինների դերը հիվանդության ընթացքի առանձնահատկությունների և ելքի կանխագուշակման հարցում, ակներև է դառնում ՌՎՎ դեպքում իմունային պատասխանի ուսումնասիրության անհրաժեշտությունը:

ԳԼՈՒԽ 2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Սույն հետազոտության նպատակն իրականացնելու և առաջադրված խնդիրները լուծելու համար օգտագործվել են հետազոտման և գնահատման մի շարք դասական և ժամանակակից մեթոդներ: Հետազոտությունը պրոսպեկտիվ, հատույթային է:

2.1 Հետազոտության նյութը

Հետազոտության նյութ են հանդիսացել 126 հիվանդներ, որոնք 2014թ. փետրվարից հունիս ընկած ժամանակահատվածում ընդունվել են <<Նորք>> ինֆեկցիոն կլինիկական հիվանդանոցի մանկական բաժանմունքներ ՌՎՎ ախտորոշմամբ: Ընդգրկման պայման հանդիսացել է կղանքում ՌՎ անտիգենի հայտնաբերումը ԻՖԱ մեթոդով, բացառման պայման՝ այդ անտիգենի բացակայությունը: Կատարվել է բոլոր հիվանդների կլինիկական, համաճարակաբանական և լաբորատոր տվյալների վերլուծություն:

Հիվանդների 54,8%-ը կազմել են արական սեռի ներկայացուցիչները, մնացածը՝ իգական: Միջին տարիքը եղել է $28,7 \pm 13,3$ ամսական, նվազագույնը՝ 4 ամս., առավելագույնը՝ 60 ամս.: Ընդունվել են միջինում հիվանդության 3 ± 1 օրը: Հոսպիտալացման միջին տևողությունը կազմել է $6,5 \pm 2,5$ մ/օր, դուրս են գրվել կլինիկական լավացմամբ: Հետազոտված հիվանդների գերակշռող մեծամասնության մոտ (87,3%) հիվանդությունն ընթացել է տիպիկ՝ գաստրոէնտերիտիկ տարբերակով, դիտվել են նաև գաստրիտիկ (2,4%), էնտերիտիկ (3,9%), գաստրոէնտերոկոլիտիկ (3,9%) և էնտերոկոլիտիկ (2,4%) տարբերակները: Հիվանդների ջրազրկման ծանրությունը որոշվել է ըստ Գաստրոէնտերոլոգների համաշխարհային կազմակերպության և ԱՀԿ-ի ուղեցույցների [17, 47]: Ուսումնասիրված հիվանդների կեսից ավելիի մոտ (54,8%) դիտվել է թեթև արտահայտված ջրազրկում, 36,5%-ի մոտ ջրազրկման նշաններ չեն դիտվել, իսկ մնացած հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է արտահայտված ջրազրկում: Հիվանդներին կատարվել է պաթոգենետիկ և սիմպտոմատիկ բուժում՝ հիմնականում պարէնտերալ ռեհիդրատացիայի միջոցով, էթիոտրոպ բուժումը բացակայում է [17]: Համապատասխան հետազոտության խնդիրների՝ կլինիկալաբորատոր առանձնահատկությունները համեմատելու համար հիվանդները բաժանվել են տարբեր խմբերի՝ ըստ տարիքի և ըստ կղանքում

բակտերիալ վարակի առկայության: Ըստ տարիքի բաժանումը կատարվել է՝ ելնելով <<<< ՌՎՎ դետքային համաճարակաբանական հսկողություն>> ԱՀԿ-ի հետ համատեղ ծրագրի ցուցումների՝ մինչև 2 տարեկան և 2-5 տարեկան [1]: Ըստ բակտերիալ վարակի առկայության հիվանդները բաժանվել են 2 խմբի՝ մոնովարակով և համակցված վարակով: Մոնովարակով խմբում ընդգրկվել են այն հիվանդները, որոնց կղանքի բակտերիաբանական հետազոտությամբ պաթոգեն կամ պայմանական պաթոգեն միկրոօրգանիզմներ չեն հայտնաբերվել: Համակցված վարակով խմբում ընդգրկվել են այն հիվանդները, որոնց կղանքում, ՌՎ անտիգենի առկայությանը զուգահեռ, հայտնաբերվել են պաթոգեն կամ պայմանական պաթոգեն միկրոօրգանիզմներ: Ըստ ախտանիշների հաճախականության և արտահայտվածության՝ բոլոր հիվանդները բաժանվել են՝ օգտագործելով հանրընդունված դասակարգումները [44, 45]. ըստ տենդի արտահայտվածության՝ սուբֆերիլ, ֆերիլ և հիպերֆերիլ ջերմոդներ, ըստ լուծի և փսխման հաճախականության՝ 0-5, 6-10 և 11 և ավել անգամ լուծողներ և փսխողներ: Ըստ ախտանիշների տևողության հիվանդները բաժանվել են՝ ախտանիշների տևողությունը մինչև 5 օր և 5 օր և ավել:

Բոլոր հիվանդներին կատարվել է օբյեկտիվ գնում, աղիքային վարակների դեպքում ցուցված ռուտինային հետազոտություններ (արյան, մեզի, կղանքի ընդհանուր, արյան բիոքիմիական (գլյուկոզա, սպիտակուց և այլն), կղանքի բակտերիաբանական քննություն), ինչպես նաև յուրահատուկ հետազոտություններ (կղանքի ԻՖԱ Rida-Quick և Oxoid թեստ-համակարգերով՝ ՌՎ անտիգենի հայտնաբերման նպատակով, արյան շիճուկում ԻԼ-2, ՈՒՆԳ- α և ԻԼ-10 մակարդակի որոշում ԻՖԱ-ով Бектор-Бект թեստ-համակարգով): Արյան ընդհանուր քննություն կատարվել է բոլոր հիվանդներին հոսպիտալացման առաջին օրը՝ հիվանդության սուր փուլում (հիվանդության 4 ± 1 օրը) և 23 հիվանդի ստացիոնարից դուրս գրվելիս՝ լավացման շրջանում (հիվանդության 8 ± 1 օրը): Ֆիտոկինների միջին մակարդակի որոշումը նույնպես կատարվել է հիվանդության սուր (93 հիվանդ) և լավացման (68 հիվանդ) շրջաններում: Որպես ցիտոկինների նորմալ մակարդակ՝ վերցվել է թեստ-համակարգում նշված նորման՝ ԻԼ-2-ինը՝ 0պգ/մլ, ՈՒՆԳ- α -ինը՝ 0,5պգ/մլ և ԻԼ-10-ինը՝ 5պգ/մլ: Ըստ ցուցումների կատարվել է ՈՒՁՀ (25 հիվանդ) և Ռ-գրաֆիա (28 հիվանդ):

2.2 Հետազոտության մեթոդները

ՌՎՎ 126 հիվանդներից վերցվել են կղանքի նմուշներ՝ կղանքի ընդհանուր, բակտերիաբանական և իմունաֆերմենտային հետազոտություններ իրականացնելու նպատակով:

ՌՎ անտիգենը կղանքում հայտնաբերվել է RIDA®Quick Rotavirus (Գերմանիա) ախտորոշիչ թեստ-համակարգի միջոցով: Այն մեկ փուլային իմունաքրոմատոգրաֆիկ թեստ է՝ նախատեսված կղանքի նմուշներում ՌՎ որակական որոշման համար: Թեստը ներառում է ՌՎ նկատմամբ լատեքսային մասնիկներով ներկված, ինչպես նաև պաթոգենի նկատմամբ թաղանթին ամրացված յուրահատուկ հակամարմիններ: Գործընթացը սկսելուց առաջ կղանքի նմուշը սուսպենզավորում են բուֆերում, որից հետո իրականացնում են նստեցումը, ապա ներդնում են թեստային ստրիպ: Այն դեպքում, երբ նմուշը պարունակում է հարուցչի անտիգեններ, լատեքսային մասնիկների և անտիգենների միջև յուրահատուկ հակամարմինների միջոցով առաջանում են կոմպլեքսներ: Վերջիններս, թաղանթով անցնելիս, միանում են յուրահատուկ հակամարմիններին, որոնք տեղադրված են թեստի գծանշումներին:

Մինչ հետազոտության իրականացումը կղանքի նմուշները պահվել են 2-8°C ջերմաստիճանի պայմաններում: Հետազոտության իրականացման համար անհրաժեշտ է մոտ 50մգ կղանք: Մինչ սկսելը որոշ ժամանակ ռեագենտները պահվում են սենյակային ջերմաստիճանում: Թեստ-կասետները հանվում են տուփից աշխատանքը սկսելուց անմիջապես առաջ, դրանք նախատեսված են միանվագ օգտագործման համար: Թեստն իրականացնելու համար 1մլ բուֆեր լցվել է համապատասխան նշում ունեցող սրվակի մեջ, այնուհետև Pipet միանվագ օգտագործման պիպետով վերցվել է 100 մկլ հեղուկ կղանք և սուսպենզավորվել էքստրակցիայի համար նախատեսված բուֆերում: Անընդհատ խառնելով՝ հոմոգեն է դարձվել: Թողնվել է մոտ 3 ր, որպեսզի մասնիկները նստեն, իսկ սուպերնատանտը դառնա թափանցիկ: Տուփից հանվել է Cassette թեստ-կասետը և տեղադրվել հարթ մակերեսի վրա: Pipet պիպետով վերցվել է 4 կաթիլ սուպերնատանտ և լցվել թեստային սարքի ստորին անկյունում գտնվող շրջանաձև անցքի մեջ: 5ր հետո հաշվվել են արդյունքները: Թեստ իրականացնելիս առաջանում է ամենաշատը 2 գծանշում՝

ստուգիչ (կապույտ) և թեստային (կարմիր): Որակի ապահովման մասին խոսում է ստուգիչ գծանշման առաջացումը: Արդյունքը համարում ենք բացասական, եթե առաջանում է միայն կապույտ գծանշումը (ստուգիչը): Արդյունքը համարում ենք դրական, եթե առաջանում են ինչպես կապույտ, այնպես էլ կարմիր գծանշումները: 10 ր հետո առաջացած ցանկացած գունավորման գծանշումներ չունեն ավտորոշիչ նշանակություն: Թեստ համակարգի զգայունությունը 100% է, իսկ սպեցիֆիկությունը՝ 99%:

ՀՀ ռոտավիրուսային վարակի դետեքային համաճարակաբանական հսկողության ծրագրի շրջանակներում բոլոր հիվանդներից կղանքի մեկական նմուշ ուղարկվել է Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման ազգային կենտրոն, որտեղ նույնպես կատարվել է ՌՎ անտիգենի որակական հայտնաբերում ԻՖԱ-ով՝ Oxoid թեստ-համակարգերի միջոցով:

Կղանքի բակտերիաբանական հետազոտության իրականացման համար ստերիլ տարայում վերցվել է 3-5գ կղանք և կատարվել է ցանքս հասարակ միջավայրում:

Կղանքի ընդհանուր հետազոտությունը նույնպես կատարվել է դասական եղանակով: Վերը նշված հետազոտությունները կատարվել են ԻԿՀ «Նորք» լաբորատորիայում:

Հիվանդներից վերցվել է նաև արյուն՝ ռուտինային (արյան ընդհանուր, բիոքիմիական) և յուրահատուկ (ինտերլեյկինների մակարդակի որոշում ԻՖԱ-ով) հետազոտություններ իրականացնելու նպատակով: Արյունը վերցվել է արմնկային երակից քաղցած վիճակում:

Արյան ԻՖԱ կատարվել է ՌՎՎ-ով հիվանդ 93 հիվանդի հիվանդության սուր և 68 հիվանդի լավացման շրջանում: Արյունը վերցվել է գել պարունակող ստերիլ սրվակներում, որից հետո ցենտրիֆուգվել է 15ր 3000 պտ/ր արագությամբ: Շիճուկը պահվել է միկրոսրվակներում -40°C ջերմաստիճանի պայմաններում: Հետազոտության համար օգտագործվել են Бектор-Бест (Ռուսաստան) թեստ-համակարգեր:

ԻԼ-10-ի, ԻԼ-2-ի և ՌԻՆԳ-α-ի մակարդակների որոշման համար օգտագործվող մեթոդը հիմնված է եռափուլ «սենդվիչ» պինդ-ֆազային իմունաֆերմենտային անալիզի վրա: Թեստ-համակարգի յուրահատուկ ռեագենտները այդ ցիտոկինների նկատմամբ

մոնոկլոնալ հակամարմիններն են, որոնք սորբցիայի են ենթարկված պոլիստիրոլային պլանշետի խորշիկների մակերեսին, ինչպես նաև բիոտինով պոլիկլոնալ հակամարմինների կոնյուգատը և չափաբերման նմուշները:

Հետազոտության առաջին փուլում հետազոտվող և ստուգիչ նմուշները ինկուբացվում են իմոբիլիզացված հակամարմիններով խորշիկներում: Նմուշում առկա ցիտոկինը կապվում է այդ հակամարմինների հետ: Կապված ԻԼ-ը փոխազդում է բիոտինով հակամարմինների հետ (կոնյուգատ N1):

Հաջորդ փուլում կոնյուգատ N1-ը փոխազդում է կոնյուգատ N2-ի հետ (ստրեպտավիդին խրենի պերօքսիդազա): Կապվող կոնյուգատ N2-ի քանակը որոշվում է գունային ռեակցիայով, որում օգտագործվող սուբստրատը տետրամեթիլբենզիդինն է: Ներկման ինտենսիվությունը համեմատական է նմուշում առկա ԻԼ-ի մակարդակին:

Հետազոտությունն իրականացվել է հետևյալ քայլերով՝

- Թեստ-համակարգը բացվել է և պահվել սենյակային ջերմաստիճանում 30ր
- Սկսած առաջին խորշիկից՝ ավելացվել է 100 մկլ նմուշների նոսրացման լուծույթ, այնուհետև 100մկլ չափաբերման և ստուգիչ նմուշներ կրկնակի և 100մկլ հետազոտվող նմուշ կրկնակի
- ինկուբացվել է 37°C-ում 120ր՝ օգտագործելով 700պտ/ր շեյկեր
- լվացվել է 5 անգամ՝ 1,350մկլ հեղուկով
- ավելացվել է 100մկլ կոնյուգատ N1
- ինկուբացվել է 37°C-ում 60ր՝ օգտագործելով 700պտ/ր շեյկեր
- լվացվել է 5 անգամ 1,350մկլ հեղուկով
- ավելացվել է 100մկլ կոնյուգատ N2
- ինկուբացվել է 37°C-ում 30ր՝ օգտագործելով 700պտ/ր շեյկեր
- լվացվել է 5 անգամ՝ 1,350մկլ հեղուկով
- ավելացվել է 100մկլ տետրամեթիլբենզիդինի լուծույթ
- ինկուբացվել է 18-25°C-ում 25ր մթության մեջ
- ռեակցիան կանգնեցնելու համար ավելացվել է 100մկլ ստոպ-ռեագենտ
- որոշվել է օպտիկական խտությունը

Օպտիկական խտության որոշումն իրականացվում է երկալիք ռեժիմով ավտոմատ սպեկտրոֆոտոմետրի միջոցով՝ հիմականը 450 նմ և ռեֆերենս-ֆիլտրը՝ 620-655 նմ դիապազոնում, որից հետո հաշվվում է խորշիկների միջին օպտիկական խտությունը և կառուցվում է ստուգաճշտումային կորագիծը՝ օպտիկական խտություն/կոնցենտրացիա առանցքներով:

Թեստ-համակարգի յուրահատկությունը. ԻԼ-10-ի և ՈՒՆԳ-α-ի համար հայտնաբերված չեն խաչաձև ռեակցիաներ ԻԼ-4, ԻԼ-6, ԻԼ-2, ԻԼ-18, ԻՖ-γ, ԻԼ-8, ՈՒՆԳ-α, ԻՖ-α, ԻԼ-1 ընկալիչի անտագոնիստի և ԻԼ-1β մոնոկլոնալ հակամարմինների միջև, ԻԼ-2-ի համար, բացի վերը նշվածից՝ նաև ԻԼ-17-ի միջև:

Արյան մեջ ցիտոկինների մակարդակի որոշումը կատարվել է Լևոն Հովհաննիսյանի անվան Սրտաբանության գիտահետազոտական ինստիտուտի իմունաբանական լաբորատորիայում:

Արյան ընդհանուր հետազոտությունը կատարվել է Human Count (Գերմանիա) անալիզատորով: Արյան բիոքիմիական և մեզի ընդհանուր քննությունները կատարվել են հանրընդունված մեթոդներով: Նշված 3 հետազոտությունները կատարվել են ԻԿՀ «Նորք» լաբորատորիայում:

Հետազոտության էթիկական հարցերը

Աշխատանքի էթիկական կողմը պահպանելու նպատակով հետազոտության յուրաքանչյուր մասնակցի բացատրվել է հետազոտության նպատակը և մասնակցության կամավորության սկզբունքը: Մասնակիցների կողմից ստացվել է գրավոր տեղեկացված համաձայնություն: Հետազոտություններն անց են կացվել հետազոտվող կլինիկայի ղեկավարի և բաժանմունքի վարիչների նախնական համաձայնությամբ:

Մոտիվացված սուբյեկտ ստեղծելու համար նշվել է գիտական կարևորությունը և հարցվողներին տրվել են հարցաթերթերի լրացման կարգի վերաբերյալ հստակ ցուցումներ:

Մարդկային սուբյեկտներ ընդգրկող հետազոտությունը միջազգային կանոններին և չափորոշիչներին համապատասխանեցնելու նպատակով աշխատանքը

քննարկվել է Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի բիոէթիկայի կոմիտեի նիստում և տրվել դրական եզրակացություն:

Հետազոտության արդյունքների վիճակագրական վերլուծություն

Հետազոտության արդյունքում ստացված նյութերի մշակումը կատարվել է համընդհանուր ճանաչում գտած վիճակագրական մեթոդներով:

Այս հետազոտության տվյալները մուտքագրվել են Excel ծրագրի բազա և վերլուծությունը իրականացվել է SPSS16, STATA 12 և Excel 2013 համակարգչային ծրագրերով:

Նկարագրողական վերլուծության համար ներկայացվել են շարունակական տվյալների միջինը, ստանդարտ շեղումը, մինիմալ և մաքսիմալ սահմանները, իսկ կատեգորիական փոփոխականների դեպքում՝ տոկոսային հարաբերությունը:

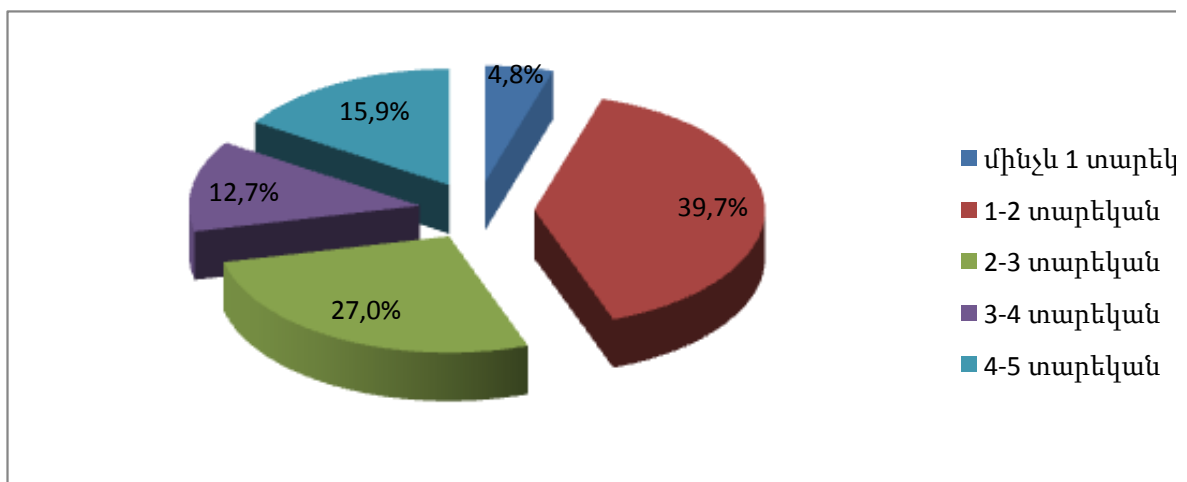
Համեմատական վերլուծությունը իրականացվել է Ստյուդենտի Թ-թեստի և Քայ Սքեյր անալիտիկ մեթոդների միջոցով: Ոչ պարամետրիկ տվյալների համար օգտագործվել են Մեն Վիտնի և Վիլկոքսոնի թեստերը:

Միևնույն մարդու մոտ միևնույն ցուցանիշի ժամանակային փոփոխությունը նկարագրելու համար իրականացվել է զույգավորված Թ-թեստ (Paired t test) Վիլկոքսոնի մեթոդով: Մի քանի խմբերի աճող տվյալների համեմատության համար իրականացվել է ANOVA, Kruskal-Wallis: Պիրսոնի և Սպիրմանի կորելյացիոն վերլուծությունն իրականացվել է երկու փոփոխականների երկկողմանի ազդեցությունը ուսումնասիրելու համար [64]:

ԳԼՈՒԽ 3. ՀԵՏԱԶՈՏՎԱԾ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԵՎ ԼԱԲՈՐԱՏՈՐ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ

Հետազոտությանը նախորդող յոթ տարիների ընթացքում մեր կողմից ուսումնասիրվել և վերլուծվել է Հայաստանում ՍԱՎ-ի պատճառագիտական կառուցվածքը, ապա համեմատվել նախորդ տարիների տվյալների հետ: Այսպես, մեր երկրում 2010թ. տվյալներով չճշտված պատճառագիտության աղիքային վարակները շարունակել են գերակշռել (45,1%) ընդհանուր աղիքային վարակների մեջ, սակայն, համեմատած 1990-2004թթ. տվյալների հետ, վերջին տարիներին դիտվել է դրանց քանակի աստիճանական նվազում, որը պայմանավորված է ինչպես լաբորատոր ախտորոշման կատարելագործմամբ, այնպես էլ նոր, վիրուսային ծագման հարուցիչների հայտնաբերման մեթոդների ներդրմամբ: Երկրորդ տեղը զբաղեցրել են պայմանական պաթոգեն միկրոօրգանիզմներով պայմանավորված ՍԱՎ-ը (20,4%), ապա՝ սալմոնելոզը (15,5%) և շիգելյոզը (14,3%): 2005-2010թթ. ընթացքում դիտվել է նաև վիրուսային, հատկապես ռոտավիրուսային ծագման աղիքային վարակների աստիճանական, բայց հետևողական աճ:

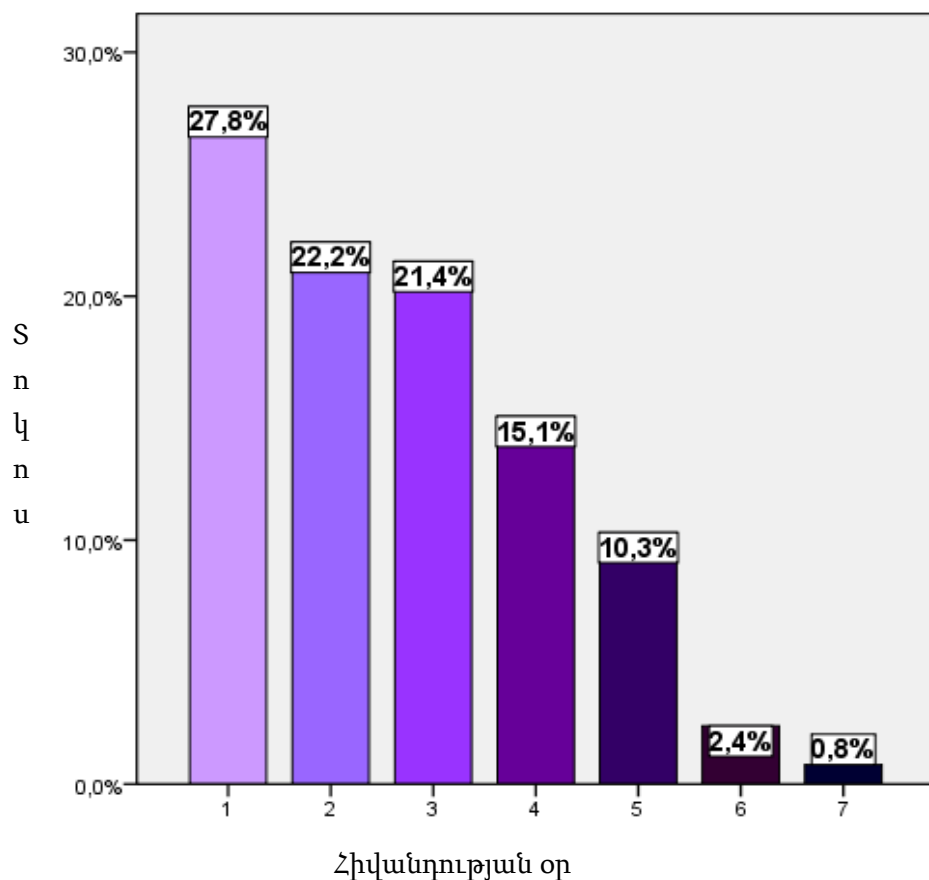
Տվյալ աշխատանքի շրջանակներում մեր կողմից 2014թ. փետրվարից հունիս ընկած ժամանակահատվածում ԻԿՀ «Նորք»-ում հետազոտվել են ՌՎՎ ախտորոշմամբ 126 հիվանդ երեխա, որոնց տարիքային կազմը ներկայացված է նկար 4-ում, միջին տարիքը կազմել է $28,7 \pm 13,3$ ամսական: ՌՎՎ հիվանդ տղաների և աղջիկների միջին տարիքում հավաստի տարբերություն չի դիտվել ($p=0,22$):



Նկար 4. ՌՎՎ հիվանդների տարիքային կազմը

Երեխաների կեսից ավելին եղել են երևանաբնակ (58,7%), մյուսները դիմել են ՀՀ տարբեր մարզերից:

Հետազոտած հիվանդների 71,4%-ը դիմել են հիվանդության առաջին երեք օրերին, 4-րդ և 5-րդ օրերին դիմել են հիվանդների, համապատասխանաբար՝ 15,1% և 10,3%, 6-րդ օրվանից հետո դիմել են հիվանդների ընդամենը 3,2%-ը (նկար 5): Մեր տվյալները համընկնում են հեղինակների այն կարծիքի հետ, որ ՌՎՎ սկսվում է սուր, ինչը պայմանավորում է հիվանդների վաղ դիմելիությունը [10]:



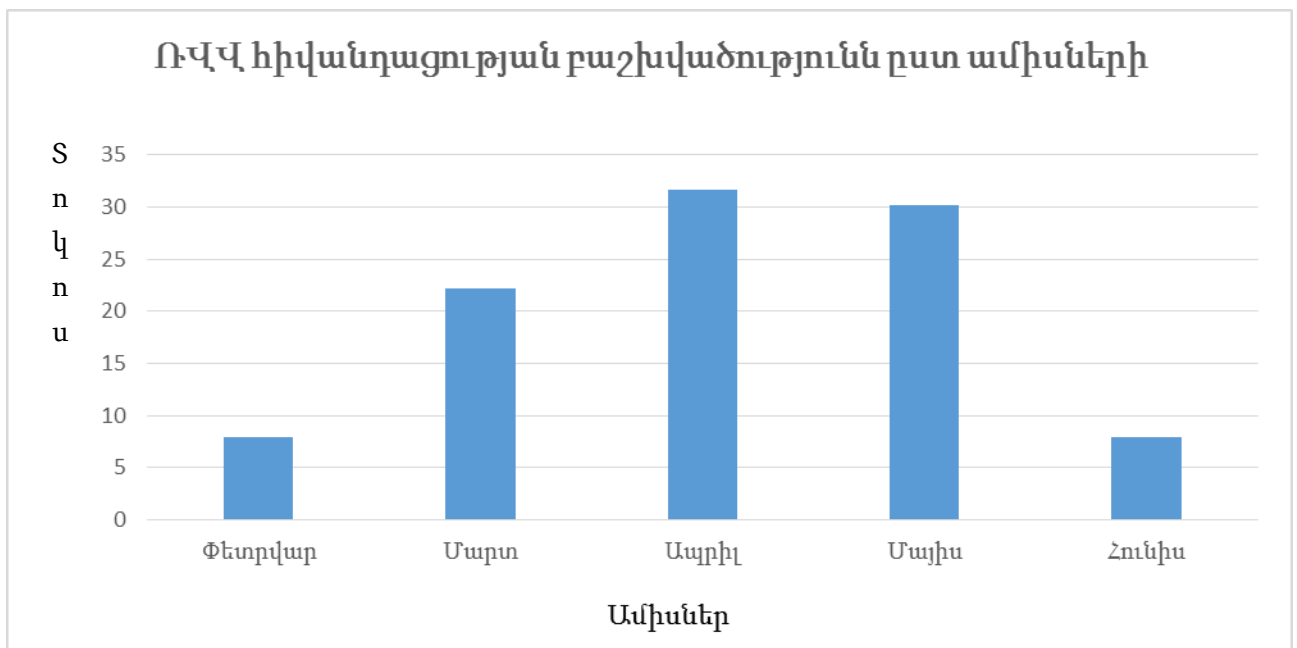
Նկար 5. ՌՎՎ հիվանդների դիմելիությունը ստացիոնար ըստ հիվանդության օրերի

Հիվանդի տարիքը և սեռը որևէ կերպ չեն ազդել ստացիոնար դիմելու ժամկետների վրա ($p=0,81$ և $p=0,43$ համապատասխանաբար), այն դեպքում, երբ բնակության վայրը ունեցել է որոշակի դեր. երևանաբնակները դիմել են ստացիոնար հիվանդության զարգացման շատ ավելի վաղ շրջանում ($2,3 \pm 1,2$ օր), քան մարզերի բնակիչները ($3,2 \pm 1,7$ օր)՝ $p=0,006$:

Հետազոտված երեխաների կեսը եղել են ընտանիքի առաջին երեխան, 38,9%-ը՝ երկրորդ, 8,7%-ը՝ երրորդ, մեկական երեխաներ եղել են ընտանիքի չորրորդ, հինգերորդ և վեցերորդ երեխաները: Երեխաների մայրերի միայն 15,1%-ի մոտ է հղիությունն անցել անհարթ, 9,5%-ն էլ ունեցել են վաղաժամ ծննդաբերություն: Ծննդալուծումը 21,4%-ի մոտ կատարվել է կեսարյան հատմամբ, մնացածը՝ բնական ճանապարհով:

Հիվանդների մեծ մասը դիմել է ԻԿՀ «Նորք» առանց ուղեգրի (55%): Շտապօգնությամբ տեղափոխվել են հիվանդների 22%-ը, պոլիկլինիկայի ուղեգրով դիմելիությունը կազմել է 7% և այլ բժշկական կենտրոնների ուղեգրով դիմել են հիվանդների 16%-ը:

Ուսումնասիրել ենք նաև ՌՎՎ հիվանդացության բաշխվածությունն ըստ ամիսների (նկար 6): Ինչպես երևում է նկարից, դեպքերի առավելագույն քանակ դիտվել է ապրիլին՝ 31,8%, գրեթե նույնքան դեպքեր գրանցվել են նաև մայիսին՝ 30,2%: Մարտ ամսին ՌՎՎ դեպքերը կազմել են 22,2%, փետրվարին և հունիսին՝ հավասարապես 7,9%:



Նկար 6. ՌՎՎ հիվանդացության բաշխվածությունն ըստ ամիսների

Համաճարակաբանական անամնեզից պարզվել է, որ մեր հետազոտած երեխաների 10,3%-ն է հաճախել մանկապարտեզ: Հիվանդների 19,8%-ը նշել է շփում

նմանատիպ ախտանիշներով հիվանդների հետ (հիմնականում ընտանիքի անդամներ):

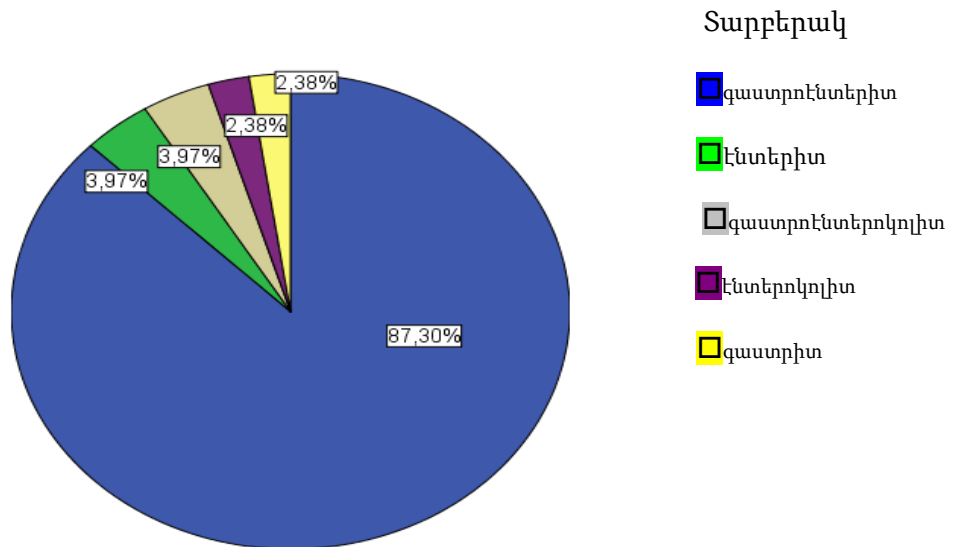
Ուշադրության է արժանացել նաև երեխաների ՌՎ պատվաստանյութ ստանալու փաստը: Rotarix պատվաստանյութը, որը պարունակում է ՌՎ մեկ գենոտիպ [128], ներդրվել է ՀՀ պատվաստումների ազգային օրացույց 2012թ. նոյեմբեր ամսից [3]: Մեր հետազոտած երեխաների 81%-ը չի ստացել պատվաստանյութ, քանի որ ծնված է եղել վերը նշված ժամկետից ավելի վաղ: Սակայն երեխաների 19%-ը կազմել են սույն թվականից հետո ծնվածները, ովքեր, մայրերի նշելով, ստացել են բոլոր պատվաստումները (ներառյալ ՌՎ), ինչը կարող է խոսել ՌՎ ոչ պատվաստումային գենոտիպով վարակման մասին [21, 23]:

Հոսպիտալացման տևողությունը կազմել է $6,5 \pm 2,5$ մ/օր, ինչը, ըստ գրականության, համապատասխանում է միջին ծանրության ընթացքին [10, 44]:

Հիվանդների 8,7%-ը ընդունվել է վերակենդանացման բաժանմունք, քանի որ, ընդհանուր վիճակի ծանրությամբ պայմանավորված, կարիք են ունեցել ինտենսիվ թերապիայի և վերակենդանացման միջոցառումների: Վերակենդանացման և ընդհանուր բաժիններ ընդունված հիվանդների մոտ տարիքային հավաստի տարբերություն չի դիտվել՝ կազմելով համապատասխանաբար $27,6 \pm 12,8$ և $28,8 \pm 21,3$:

Ուսումնասիրել ենք նաև հիվանդության ընթացքի տարբերակը: Մեր հետազոտությունում գերակշռել է հիվանդության գաստրոէնտերիտիկ տարբերակը, որը դիտվել է հիվանդների 87,3%-ի մոտ: Ավելի հազվադեպ դիտվել են գաստրիտիկ (2,4%), էնտերիտիկ (4,0%), գաստրոէնտերոկոլիտիկ (4,0%) և էնտերոկոլիտիկ (2,4%) տարբերակներ (նկար 7):

Այսպիսով, մեր տվյալները համընկել են գրականության տվյալների հետ, ըստ որի՝ ՌՎԿ տիպիկ տարբերակը գաստրոէնտերիտն է, սակայն նկարագրված են նաև այլ տարբերակներ [28, 44, 45, 82, 88]:



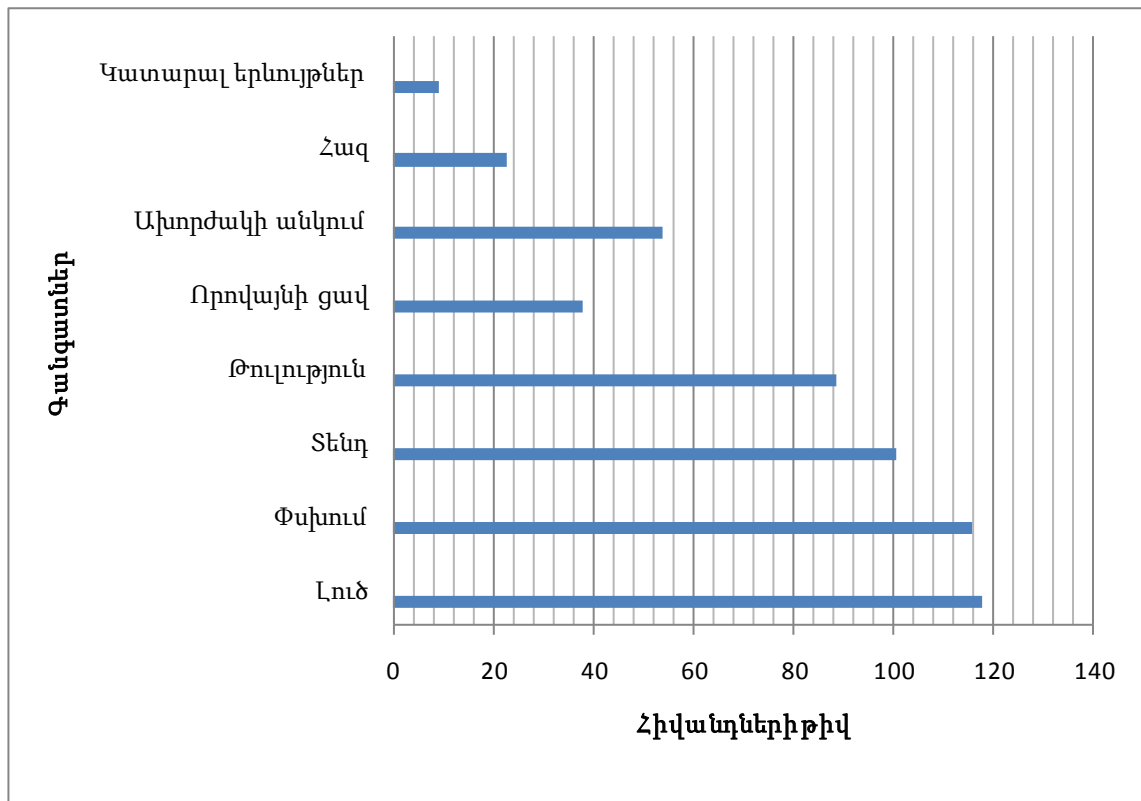
Նկար 7. ՌՎՎ կլինիկական տարբերակները

Դիմելիության օրվա և հիվանդության տարբերակի միջև հավաստի կապ չի դիտվել:

Հիվանդների ջրազրկման ծանրությունը որոշվել է ըստ Գաստրոէնտերոլոգների համաշխարհային կազմակերպության և ԱՀԿ-ի ուղեցույցների [17, 47]: Ուսումնասիրված հիվանդների կեսից ավելիի մոտ (54,8%) դիտվել է թեթև արտահայտված ջրազրկում, 36,5%-ի մոտ ջրազրկման նշաններ չեն դիտվել, իսկ մնացած հիվանդների մոտ հայտնաբերվել է արտահայտված ջրազրկում:

Հետազոտված հիվանդներից միայն 4,8%-ն է ունեցել ուղեկցող հիվանդություններ: Մեկական հիվանդներ ունեցել են հիպոտրոֆիա, ասկարիդոզ, տետրապարեզ և սրտի բնածին արատ: Երկու երեխա էլ հիվանդ է եղել ջրծաղիկով:

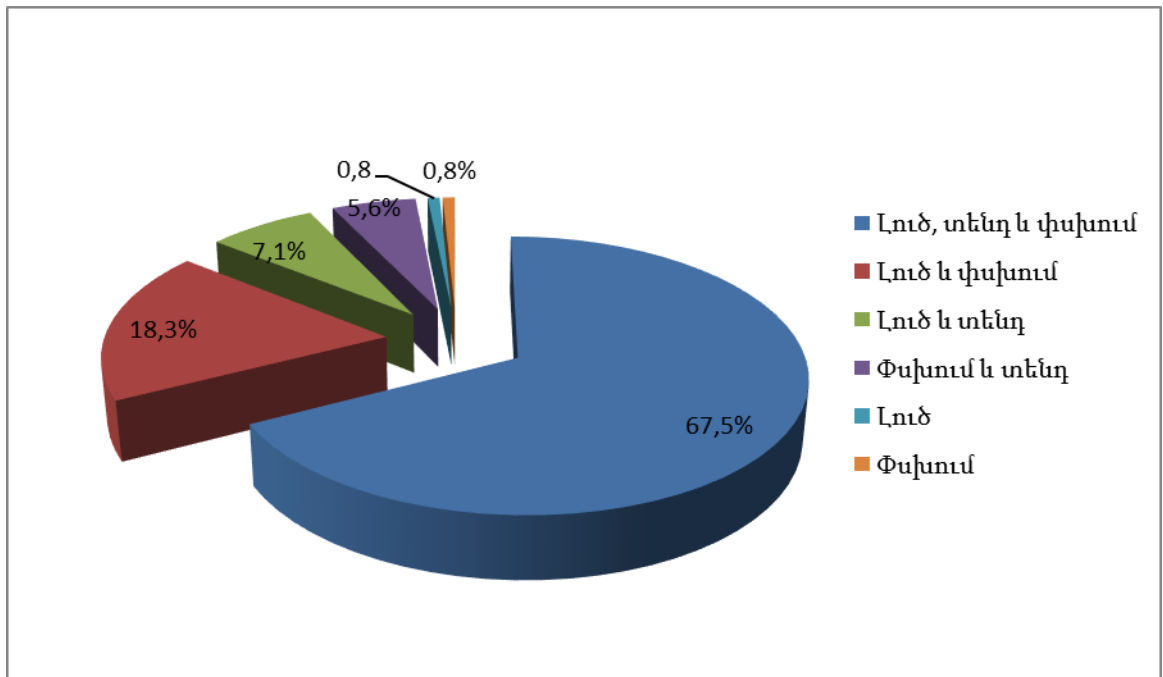
Ստացիոնար ընդունման պահին հիվանդների ամենից հաճախ ներկայացրած գանգատները եղել են լուծը՝ 93,7%, փսխումը՝ 92,1%, տենդը՝ 80,2% և ընդհանուր թուլությունը՝ 70,6%: Ինչպես երևում է նկար 8-ից, հիվանդները գանգատվել են նաև որովայնի շրջանի ցավերից (30,2%), ախորժակի անկումից կամ բացակայությունից (42,9%), հազից (18,3%), կատարալ երևույթներից (7,1%):



Նկար 8. ՌՎՎ հիվանդների գանգատներն ընդունման պահին

Հիվանդությունը հիմնականում սկսվել է փսխումով՝ 55,6% և ջերմության բարձրացումով՝ 54,0%: Լուծը՝ որպես հիվանդության սկզբնական ախտանիշ, նշվել է 27% դեպքերում, ընդհանուր թուլությունը՝ 17,5%-ում: Կատարալ ախտանիշներով հիվանդությունը սկսվել է 4,8% դեպքերում:

Հետաքրքիր էր ուսումնասիրել նաև հիվանդների կողմից ներկայացված երեք հիմնական գանգատների զուգորդումը ընդունման պահին: Նկար 9-ում ներկայացված է լուծի, փսխման և տենդի տարբեր զուգորդումներն ընդունման պահին: Ինչպես երևում է նկարից, հիվանդների մեծամասնությունը (67,5%) ընդունման պահին գանգատվել են լուծից, փսխումից և ջերմության բարձրացումից, 18,3%-ը՝ լուծից և փսխումից, 7,1%-ը՝ լուծից և ջերմության բարձրացումից, 5,6%-ը՝ փսխումից և ջերմության բարձրացումից, և մեկական հիվանդ դիմել է միայն լուծով կամ միայն փսխմամբ:



Նկար 9. Ընդունման պահին ՌՎՎ հիվանդների գանգատներն ընդունման պահին

Հիվանդների օբյեկտիվ գննման տվյալները ցույց տվեցին, որ ընդունման պահին հիվանդների գերակշռող մեծամասնության (96,0%) ընդհանուր վիճակը գնահատվել է ծանր, մնացածինը՝ միջին ծանրության: Գիտակցության խանգարումներ դիտվել են երեխաների ընդամենը 4,8%-ի մոտ:

Ինչպես նշվել էր վերևում, ՌՎՎ բնորոշ հիմնական տրիադան ներառում է տենդ՝ որպես ինտոքսիկացիայի դրսևորում, փսխում և լուծ՝ որպես ստամոքս-աղիքային ուղու ախտահարման դրսևորումներ: Այդ իսկ պատճառով այս կլինիկական ախտանիշները ենթարկվել են առավել մանրամասն ուսումնասիրության:

Նշված եղյակից առաջինն ուսումնասիրել ենք տենդի բնութագիրը ՌՎՎ հիվանդների ընդհանուր խմբում: Ինչպես երևում է աղյուսակ 6-ից, որտեղ նկարագրված են տենդի, փսխման և լուծի բնութագրերը, հիվանդները մինչև հոսպիտալացումը ջերմել են միջինում $2,3 \pm 1,9$ օր, հոսպիտալացման ընթացքում՝ $1,8 \pm 1,5$ օր, հետևաբար հիվանդության ամբողջ ընթացքում ջերմության տևողությունը կազմել է $4,1 \pm 2,3$ օր, առավելագույն՝ 11 օր, տևողությունը գրանցվել է մեկ հիվանդի մոտ: Հիվանդների տենդի միջին արտահայտվածությունը կազմել է $38,4^{\circ}\text{C} \pm 0,7$: Առավելագույն ջերմաստիճանը կազմել է 40°C (դիտվել է 2 հիվանդի մոտ), նվազագույնը՝ $37,1$: Հիվանդների մեծ մասը՝ 72,2% ջերմել են ֆեբրիլ թվերի վրա, 22,2%-ը՝ սուբֆեբրիլ, 1,6%-ը՝ հիպերֆեբրիլ, հիվանդների 4,0%-ը չեն ջերմել:

ՌՎՎ հիվանդների տենդի, փսխման և լուծի բնութագրերը

Բնութագրեր	Տենդ (n=121)				Փսխում (n=116)				Լուծ (n=122)			
	Միջին	Ստ. շեղ.	Մին.	Մաքս.	Միջին	Ստ. շեղ.	Մին.	Մաքս.	Միջին	Ստ. շեղ.	Մին.	Մաքս.
Տևողությունը մինչև հոսպիտալացումը (օր)	2,3	1,9	0	10	2	1	0	7	3	2	0	7
Տևողությունը հոսպիտալացման ընթացքում (օր)	1,8	1,5	0	7	1	1	0	4	3	2	0	12
Տևողությունը հիվանդության ամբողջ ընթացքում (օր)	4,1	2,3	0	11	3	1	1	8	5	3	1	14
Հաճախականություն (օրական)	-	-	-	-	5	3	2	20	6	3	3	20
Արտահայտվածություն (°C)	38,4	0,7	37,1	40	-	-	-	-	-	-	-	-

Փսխում նշել են հիվանդների 92,1%-ը: Տևողությունը մինչև հոսպիտալացումը կազմել է 2 ± 1 օր, հոսպիտալացման ընթացքում՝ 1 ± 1 օր, հետևաբար փսխման ամբողջ տևողությունը եղել է 3 ± 1 օր: Փսխման առավելագույն տևողությունը եղել է 8 օր (մեկ հիվանդի մոտ): Հաճախականությունը օրվա ընթացքում կազմել է 5 ± 3 անգամ, փսխման առավելագույն հաճախականությունը հասել է 20-ի (դիտվել է մեկ հիվանդի մոտ):

Լուծ ունեցել են գրեթե բոլոր հիվանդները (96,8%): Լուծի տևողությունը ինչպես մինչև հոսպիտալացումը, այնպես էլ հոսպիտալացման ընթացքում կազմել է 3 ± 2 օր, հետևաբար, ամբողջ հիվանդության ընթացքում այն կազմել է 5 ± 3 օր, առավելագույն տևողությունը եղել է 14 օր (մեկ հիվանդի մոտ): Կղանքի հաճախականությունը միջինում եղել է օրական 6 ± 3 անգամ, առավելագույնը՝ 20 անգամ (2 հիվանդի մոտ):

Կղանքի զննմամբ հիվանդների գերակշռող մեծամասնության մոտ դիտվել է ջրիկ կղանք (95,2%), լորձի առկայություն եղել է 64,3%-ի մոտ, անմարս կղանք՝ 46,8%-ի մոտ և գարշահոտ կղանք՝ 21,4%-ի մոտ: Հետաքրքիր է նշել, որ հիվանդների 4,8%-ը կղանքում ունեցել է արյուն, ինչը կարող է պայմանավորված լինել ինչպես կոլիտի առկայությամբ, այնպես էլ ախտածին կամ պայմանական ախտածին մանրէների

առկայությամբ պայմանավորված ախտաբանական փոփոխություններով [48, 50, 81, 82, 86, 129]: Կղանքի գույնը նույնպես անուղղակիորեն կարող է անդրադարձնել աղիների ախտահարման դրսևորումները՝ լուծի ինվազիվ կամ սեկրետոր բնույթը: Մեր կողմից ուսումնասիրված հիվանդների մոտ գերակշռել է կանաչ կղանքը՝ 63,5%, գրեթե հավասարապես դիտվել է կղանքի դեղին և շագանակագույն երանգ՝ համապատասխանաբար 17,5% և 15,9%, իսկ մեկ հիվանդի մոտ՝ դեղնականաչավուն:

Օբյեկտիվ գննմամբ ստամոքս-աղիքային ուղու ախտահարման այլ դրսևորումներից լեզվի չորություն դիտվել է 36,5% հիվանդների մոտ, գրեթե նույնքան հիվանդների լեզուն եղել է փառակալած (39,7%), իսկ 19,8%-ի մոտ այս երկու նշանները դիտվել են միաժամանակ:

Հիվանդների 47,6%-ի որովայնը շոշափելիս եղել է փքված, որովայնի ցավոտություն ունեցել են հիվանդների 46,8%-ը:

Այլ կլինիկական ախտանիշներից մաշկի գունատություն դիտվել է երեխաների 94,4%-ի մոտ, մեկ երեխայի մոտ դիտվել է հոդագույն երանգ և մարմարանման մաշկ: Հիվանդների 65,1%-ի մոտ դիտվել է մաշկի տուրգորի և էլաստիկության անկում:

Հիվանդների մեծ մասի մոտ (82,5%) դիտվել է բկանցքի հիպերեմիա, քթով դժվարացած շնչառություն գրանցվել է հիվանդների 17,5%-ի մոտ: Թոքերի աուսկուլտատիվ տվյալներով հիվանդների 84,9%-ի մոտ դիտվել է պուերիլ շնչառություն, որից 14,9%-ի մոտ զուգորդվել է խզզոցներով և մեկ հիվանդի մոտ դիտվել է թուլացած շնչառություն: Գրականության մեջ նշվում են ՌՎՎ ընթացքին բնորոշ նույնատիպ շնչուղիների ախտահարում [10]:

Սիրտ-անոթային համակարգի ախտահարումներից հիվանդների 57,1%-ի մոտ դիտվել է տոների խլացում, 68,3%-ի մոտ՝ հաճախասրտություն: Պուլսի թույլ լեցունություն ունեցել են 42,9%, ինչը կարող է վկայել ջրազրկման մասին:

Նյարդային համակարգի կողմից շեղումներ դիտվել են հիվանդների 5,6%-ի մոտ հիմնականում քնկոտության և հիպերթերմիկ ցնցումների տեսքով:

Օբյեկտիվ գննմանը զուգահեռ կատարվել են նաև հիվանդների լաբորատոր և գործիքային հետազոտություններ:

Արյան ընդհանուր հետազոտությունը կատարվել է ինչպես հիվանդության սուր (նշված է 1 թվով), այնպես էլ լավացման (նշված է 2 թվով) շրջանում:

Հիվանդության սուր փուլում արյան ընդհանուր հետազոտություն կատարվել է բոլոր 126 հիվանդներին, իսկ լավացման շրջանում՝ 23 հիվանդի: Հետազոտությունների արդյունքները բերված են աղյուսակ 7-ում:

Աղյուսակ 7

Ռ-ՎՎ հիվանդների արյան ընդհանուր քննության արդյունքները

Ցուցանիշներ	Միջին	Ստ. շեղում	Մինիմում	Մաքսիմում	Նորմա
Hemoglobin_1	124,29	12,23	88,00	157,00	120-160 g/L
Hemoglobin_2	115,43^{*p1}	16,30	75,00	144,00	120-160 g/L
RBC_1	4,54	0,42	3,23	5,85	3,7-5,6 x 10 ⁶ /μL
RBC_2	4,36	0,55	3,40	5,40	3,7-5,6 x 10 ⁶ /μL
HCT_1	35,86	3,88	25,22	47,59	36-48%
HCT_2	33,39^{*p2}	5,39	21,68	44,09	36-48%
MCV_1	79,16	7,71	55,00	94,00	80-100 fL
MCV_2	77,52	8,21	58,00	91,00	80-100 fL
MCH_1	27,39	2,58	18,20	32,00	26-34 Pg
MCH_2	26,62	2,69	20,20	29,90	26-34 Pg
RDWcv_1	14,60	3,20	11,80	47,60	13-19 %
RDWcv_2	14,43	1,44	12,20	17,10	13-19%
WBC_1	10,03	4,62	3,35	32,22	4-10 x 10 ³ /μL
WBC_2	9,13	3,68	3,11	18,96	4-10 x 10 ³ /μL
LYM_1	2,56	1,69	0,44	9,78	1,2-3 x 10 ³ /μL
LYM_2	4,94	2,79	1,31	13,05	1,2-3 x 10 ³ /μL
MON_1	1,02	0,43	0,32	3,09	0,09-0,8 x 10 ³ /μL
MON_2	1,06	0,52	0,06	2,45	0,09-0,8 x 10 ³ /μL
NEU_1	6,46	4,30	1,07	28,34	2-5,8 x 10 ³ /μL
NEU_2	3,12^{*p3}	1,60	1,31	6,29	2-5,8 x 10 ³ /μL
PLT_1	388,26	126,58	182,00	814,00	150-400 x 10 ³ /μL
PLT_2	354,13	133,14	138,00	682,00	150-400 x 10 ³ /μL
ESR_1	14,08	8,39	4,00	40,00	2-15 մմ/ժամ
ESR_2	14,95	11,81	5,00	50,00	2-15 մմ/ժամ

* - առկա է վիճակագրորեն հավաստի իջեցում սուր փուլի համեմատությամբ (p1=0,0029, p2=0,009, p3=0,0003): Վիճակագրական մեթոդներից համեմատության համար կիրառվել է **Wilcoxon signed Ranks Test**:

Ինչպես երևում է աղյուսակ 7-ից, հիվանդության սուր փուլում հեմոգլոբինի (Hemoglobin) միջին մակարդակը կազմել է $124,3 \pm 12,2$ գ/լ, էրիթրոցիտներինը (RBC)՝ $4,5 \pm 0,4 \times 10^6/\mu\text{L}$, հեմատոկրիտը (HCT)՝ $35,9 \pm 3,9\%$, էրիթրոցիտների միջին ծավալը (MCV)՝ $79,2 \pm 7,7$ fL, հեմոգլոբինի միջին քանակն էրիթրոցիտում (MCH)՝ $27,4 \pm 2,6$ Pg, էրիթրոցիտների բաշխվածությունն ըստ ծավալի (RDWcv) $14,6 \pm 3,2\%$, լեյկոցիտներինը (WBC)՝ $10,0 \pm 4,6 \times 10^3/\mu\text{L}$, լիմֆոցիտներինը (LYM)՝ $2,6 \pm 1,7 \times 10^3/\mu\text{L}$, մոնոցիտներինը (MON)՝ $1,0 \pm 0,4 \times 10^3/\mu\text{L}$, գրանուլոցիտներինը (NEU)՝ $6,5 \pm 4,3 \times 10^3/\mu\text{L}$, թրոմբոցիտները (PLT)՝ $388,3 \pm 126,6 \times 10^3/\mu\text{L}$, էրիթրոցիտների նստեցման արագությունը (ESR)՝ $14,1 \pm 8,4$ մմ/ժամ:

Միջին արժեքների շեղում նորմայից դիտվել է հետևյալ ցուցանիշների պարագայում՝ հեմատոկրիտի և էրիթրոցիտների միջին ծավալի միջին արժեքները եղել են նորմայից փոքր-ինչ ցածր, իսկ մոնոցիտների և գրանուլոցիտների միջին արժեքները՝ նորմայից բարձր:

Հիվանդության սուր փուլում արյան ընդհանուր հետազոտության տվյալներով $33,3\%$ հիվանդների մոտ հեմոգլոբինի մակարդակը ցածր է եղել նորմայի ստորին սահմանից: Էրիթրոցիտների քանակը բոլոր հիվանդների մոտ եղել է նորմայի սահմանում, բացառությամբ մեկ հիվանդի ($5,9 \times 10^6/\mu\text{L}$):

Հեմատոկրիտը նորմայի ստորին սահմանից ցածր է եղել $54,0\%$ հիվանդների մոտ, մնացածի մոտ՝ նորմայի սահմանում:

Էրիթրոցիտների միջին ծավալի ցուցանիշը հիվանդների $52,4\%$ -ը ունեցել է նորմայից ցածր արժեք: Հեմոգլոբինի միջին քանակն էրիթրոցիտում իջած է եղել հիվանդների $20,6\%$ -ի մոտ, իսկ ըստ ծավալի էրիթրոցիտների բաշխվածության արժեքներն՝ $11,9\%$ հիվանդների մոտ:

Լեյկոցիտոզ դիտվել է $42,9\%$, իսկ լեյկոպենիա՝ $2,4\%$ հիվանդների մոտ: Լեյկոգրամայում դիտվել են հետևյալ փոփոխությունները՝ լիմֆոցիտների բացարձակ քանակի նորմայից բարձրացում դիտվել է $29,4\%$ -ի, իսկ իջեցում՝ $21,4\%$ -ի մոտ: Մոնոցիտների բացարձակ թիվը 69% հիվանդների մոտ եղել է նորմայից բարձր, գրանուլոցիտներինը՝ $54,8\%$ -ի մոտ բարձր, $7,1\%$ -ի մոտ՝ ցածր:

Թրոմբոցիտների նորմայից բարձրացում դիտվել է 37,3%-ի մոտ, ԷՆԱ-ի բարձրացում ունեցել են հիվանդների 34,9%-ը:

Հիվանդության լավացման շրջանում արյան ընդհանուր քննության ցուցանիշները կազմել են՝ հեմոգլոբինի միջին մակարդակը՝ $115,4 \pm 16,3$ գ/լ, էրիթրոցիտներինը՝ $4,4 \pm 0,6 \times 10^6/\mu\text{L}$, հեմատոկրիտը՝ $33,4 \pm 5,4\%$, էրիթրոցիտների միջին ծավալը՝ $77,5 \pm 8,2$ fL, հեմոգլոբինի միջին քանակն էրիթրոցիտներում՝ $26,6 \pm 2,7$ Pg, էրիթրոցիտների բաշխումն ըստ ծավալի՝ $14,4 \pm 1,4\%$, լեյկոցիտները՝ $9,1 \pm 3,7 \times 10^3/\mu\text{L}$, լիմֆոցիտներ՝ $4,9 \pm 2,8 \times 10^3/\mu\text{L}$, մոնոցիտները՝ $1,1 \pm 0,5 \times 10^3/\mu\text{L}$, գրանուլոցիտները՝ $3,1 \pm 1,6 \times 10^3/\mu\text{L}$, թրոմբոցիտները՝ $354,1 \pm 133,1 \times 10^3/\mu\text{L}$, էրիթրոցիտների նստեցման արագությունը՝ $15,0 \pm 11,8$ մմ/ժամ:

Հաշվի առնելով վերը նշված ցուցանիշները՝ պարզ է դառնում, որ հիվանդության լավացման շրջանում հեմոգլոբինի, հեմատոկրիտի և էրիթրոցիտների միջին ծավալի միջին արժեքները նորմայից ցածր են, լիմֆոցիտների, մոնոցիտների միջին արժեքները՝ նորմայից բարձր: Մնացած ցուցանիշները նորմայի սահմաններում են:

Լավացման շրջանում արյան ընդհանուր հետազոտության տվյալներով 60,9% հիվանդների մոտ հեմոգլոբինի մակարդակը ցածր է եղել նորմայի ստորին սահմանից: Էրիթրոցիտների քանակը նորմայից ցածր է եղել 16,7% հիվանդների մոտ:

Հեմատոկրիտը նորմայի ստորին սահմանից ցածր է եղել 65,2% հիվանդների մոտ: Հեմատոկրիտի նորմայից բարձրացում որևէ հիվանդի մոտ չի գրանցվել:

Էրիթրոցիտների միջին ծավալի ցածր արժեքներ գրանցվել են հիվանդների 52,2%-ի մոտ: Հեմոգլոբինի միջին քանակն էրիթրոցիտում իջած է եղել հիվանդների 36,1%-ի մոտ, իսկ ըստ ծավալի էրիթրոցիտների բաշխվածությունն արժեքը (RDWcv)՝ 8,7% հիվանդների մոտ:

Լեյկոցիտոզ դիտվել է 34,8%, իսկ լեյկոպենիա՝ 4,4% հիվանդների մոտ: Լեյկոգրամայում դիտվել են հետևյալ փոփոխությունները՝ լիմֆոցիտների բացարձակ քանակի նորմայից բարձրացում դիտվել է 73,9%-ի մոտ, մոնոցիտներինը՝ 69,6%-ի մոտ: Մոնոցիտների նորմայից ցածր արժեք գրանցվել է ընդամենը մեկ հիվանդի մոտ: Գրանուլոցիտների բացարձակ քանակը 34,8%-ի մոտ եղել է նորմայից ցածր և միայն 4,4% -ի մոտ բարձր ի տարբերություն առաջին հետազոտության:

Թրոմբոցիտների նորմայից բարձրացում դիտվել է 26,1%-ի մոտ, ցածր արժեքներ՝ 4,4%-ի մոտ: ԷՆԱ- ի բարձրացում ունեցել են հիվանդների 31,8%-ը:

Համեմատելով հիվանդության սուր և լավացման շրջաններում արյան ընդհանուր քննության ցուցանիշների միջին արժեքները՝ պարզվել է, որ հիվանդության լավացման շրջանում դիտվել է հեմոգլոբինի ($p=0.0029$), հեմատոկրիտի ($p=0.009$) և գրանուլոցիտների ($p=0.0003$) մակարդակների հավաստի նվազում:

Մեր կողմից ուսումնասիրվել են նաև արյան ընդհանուր քննության ցուցանիշներն ըստ հիվանդության օրերի՝ դինամիկայում այդ ցուցանիշների փոփոխությունները ուսումնասիրելու նպատակով: Տվյալ նպատակն իրականացնելու համար արյունը վերցրել ենք ստացիոնար ընդունվելու առաջին օրը: Հիվանդները ստացիոնար դիմել են հիվանդության տարբեր օրերի, հետևաբար այդ ցուցանիշների ուսումնասիրությունը կարտացոլի դրանց դինամիկան հիվանդության բնականոն ընթացքի դեպքում՝ մինչ որևէ բժշկական միջամտություն ստանալը:

**Ռ-Վ-Վ հիվանդների արյան ընդհանուր քննության ցուցանիշներն ըստ հիվանդության օրերի
(Վիճակագրական մեթոդը - Wilcoxon signed Ranks Test)**

Ցուցանիշ	Նորմա	Հիվանդության օր											
		1		2		3		4		5		6	
		(n=35)		(n=28)		(n=27)		(n=19)		(n=13)		(n=3)	
		Միջին	Ստ. շեղ.	Միջին	Ստ. շեղ.	Միջին	Ստ. շեղ.	Միջին	Ստ. շեղ.	Միջին	Ստ. շեղ.	Միջին	Ստ. շեղ.
Hemogl	120-126	126,7±	11,92	125,32±	13,12	125,3±	12,78	118,53±	9,65	123,23±	13,06	119±	11,14
RBC	3,7-5,6	4,63±	0,34	4,49±	0,42	4,57±	0,46	4,50±	0,50	4,49±	0,37	4,22±	0,42
HCT	36-48	36,18±	3,76	36,25±	3,99	36,56±	4,38	33,75±	2,61	36,09±	4,28	34,1±	2,72
MCV	80-100	78,34±	8,22	80,96±	6,59	80,11±	8,58	75,53±	7,42	80,77±	6,97	81,0±	1,73
MCH	26-34	27,14±	2,96	27,93±	1,80	27,60±	2,83	26,60±	2,84	27,52±	2,36	28,1±	0,35
RDWcv	13-19	14,36±	1,22	14,20±	1,06	14,50±	1,39	14,82±	1,15	13,72±	1,03	13,5±	1,05
WBC	4-10	12,55±	5,88	9,07*±	2,35	9,58±	4,49	8,90±	3,21	8,32±	4,54	6,63±	1,20
LYM	1,2-3	2,15±	1,37	1,95±	1,29	2,54±	1,46	3,80*±	1,89	2,83±	2,25	2,87±	1,27
MON	0,09-0,8	1,16±	0,54	0,90±	0,36	1,03±	0,40	0,92±	0,32	1,00±	0,33	0,79±	0,15
NEU	2-5,8	9,24±	5,60	6,22*±	2,29	6,00±	4,06	4,17*±	2,54	4,51±	2,73	2,98±	1,09
PLT	150-400	423±	58,69	377,00±	143,31	390,0±	135,65	346,68±	108,01	367,38±	113,84	400±	34,96
ESR	2-15	12,66±	7,34	13,93±	7,42	17,04±	10,33*	13,06±	9,10	12,62±	6,93	20±	8,66

Առաջին օրվա համեմատությամբ կա վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն
Երկրորդ օրվա համեմատությամբ կա վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն
Երրորդ օրվա համեմատությամբ կա վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն

Ինչպես երևում է աղյուսակ 8-ից, հիվանդության առաջին օրը հիվանդանոց են դիմել 35 երեխա: Նրանց մոտ հեմոգլոբինի միջին մակարդակը եղել է նորմայի սահմանում՝ կազմելով $126,7 \pm 11,9 \text{ գ/լ}$, էրիթրոցիտների և հեմատոկրիտի միջին արժեքները նույնպես պահպանվել են նորմայի սահմանում՝ կազմելով համապատասխանաբար $4,6 \pm 0,3 \times 10^6 / \mu\text{L}$ և $36,2 \pm 3,8\%$: Հիվանդության առաջին օրը դիտվել է էրիթրոցիտների միջին ծավալի միջին ցուցանիշի նորմայից ցածր արժեք: Այն կազմել է $78,3 \pm 8,2 \text{ fL}$: Հեմոգլոբինի միջին մակարդակն էրիթրոցիտներում կազմել է $27,1 \pm 3,0 \text{ Pg}$, իսկ էրիթրոցիտների բաշխումն ըստ ծավալի՝ $14,4 \pm 1,2\%$: Այդ երկու ցուցանիշների միջին արժեքներն էլ գտնվել են նորմայի սահմանում: Հետաքրքիր է նշել, որ հիվանդության առաջին օրը լեյկոցիտների միջին արժեքը եղել է $12,6 \pm 5,9 \times 10^3 / \mu\text{L}$, ինչը բարձր է նորմայի վերին սահմանից: Լեյկոգրամայում նորմալ է եղել միայն լիմֆոցիտների բացարձակ թվի միջին արժեքը՝ կազմելով $2,2 \pm 1,4 \times 10^3 / \mu\text{L}$, իսկ մոնոցիտների ($1,2 \pm 0,5 \times 10^3 / \mu\text{L}$) և գրանուլոցիտների ($9,2 \pm 5,6 \times 10^3 / \mu\text{L}$) միջին ցուցանիշները եղել են նորմայից բարձր: Երեխաների մոտ դիտվել է նաև թրոմբոցիտների բարձր քանակ՝ $423,0 \pm 58,7 \times 10^3 / \mu\text{L}$: ԷՆԱ-ն եղել է նորմայի սահմանում՝ $12,7 \pm 7,3 \text{ մմ/ժամ}$:

Հիվանդության երկրորդ օրը ստացիոնար բուժման ընդունված 28 ՌՎՎ հիվանդների հեմոգլոբինի, էրիթրոցիտների և հեմատոկրիտի միջին արժեքները գրեթե չեն փոխվել՝ կազմելով համապատասխանաբար $125,3 \pm 13,1 \text{ գ/լ}$, $4,5 \pm 0,4 \times 10^6 / \mu\text{L}$ և $36,3 \pm 4,0\%$ և մնալով նորմայի սահմանում: Էրիթրոցիտների միջին ծավալի միջին ցուցանիշը հիվանդության երկրորդ օրը բարձրացել է՝ հասնելով նորմայի և կազմելով $81,0 \pm 6,6 \text{ fL}$: Հեմոգլոբինի միջին մակարդակն էրիթրոցիտներում կազմել է $27,9 \pm 1,8 \text{ Pg}$, իսկ էրիթրոցիտների բաշխումն ըստ ծավալի՝ $14,2 \pm 1,1\%$: Այդ երկու ցուցանիշների միջին արժեքները երկրորդ օրը նույնպես գտնվել են նորմայի սահմանում: Հիվանդության դինամիկայում լեյկոցիտները հավաստիորեն իջել են՝ ($p=0,005$) հասնելով նորմայի և կազմելով $9,1 \pm 2,4 \times 10^3 / \mu\text{L}$, սակայն լեյկոգրամայում դարձյալ դիտվել են մոնոցիտների ($0,9 \pm 0,4 \times 10^3 / \mu\text{L}$) և գրանուլոցիտների ($6,2 \pm 2,3 \times 10^3 / \mu\text{L}$) միջին ցուցանիշների նորմայից բարձր արժեքներ, չնայած առաջին օրվա հետ համեմատած այդ ցուցանիշներն իջել են, ընդ որում գրանուլոցիտների քանակի իջեցումը եղել է վիճակագրորեն հավաստի

($p=0,013$): Լիմֆոցիտների քանակը նույնպես իջել է ($2,0 \pm 1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$)՝ մնալով նորմայի սահմանում: Թրոմբոցիտների քանակը նվազելով ($377,0 \pm 143,3 \times 10^3/\mu\text{L}$) դարձել է նորմալ: ԷՆԱ-ն կազմել է $13,9 \pm 7,4$ մմ/ժամ՝ դարձյալ մնալով նորմայի սահմանում:

Հիվանդության երրորդ օրը դիմաժ 27 երեխաների մոտ հեմոգլոբինի ($125,3 \pm 12,8$ գ/լ), էրիթրոցիտների ($4,6 \pm 0,5 \times 10^6/\mu\text{L}$), հեմատոկրիտի ($36,6 \pm 4,4\%$), էրիթրոցիտի միջին ծավալի ($80,1 \pm 8,6$ fL), էրիթրոցիտներում հեմոգլոբինի միջին քանակի ($27,6 \pm 2,8$ Pg) և ըստ ծավալի էրիթրոցիտների բաշխման ($14,5 \pm 1,4\%$) միջին ցուցանիշները եղել են նորմայի սահմանում և գրեթե չեն տարբերվել երկրորդ օրվա համեմատությամբ: Լեյկոցիտների քանակը, ինչպես հիվանդության երկրորդ օրը, այնպես էլ երրորդ օրը, առաջին օրվա հետ համեմատած, եղել է ցածր և կազմել է $9,6 \pm 4,5 \times 10^3/\mu\text{L}$, չնայած երկրորդ օրվա համեմատությամբ, հավաստիորեն բարձրացել է ($p=0,014$): Լիմֆոցիտները, առաջին և երկրորդ օրերի հետ համեմատած, փոքր-ինչ բարձրացել են ($2,5 \pm 1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$), սակայն պահպանվել են նորմայի սահմանում: Մոնոցիտները երրորդ օրը ևս եղել են նորմայից բարձր՝ $1,0 \pm 0,4 \times 10^3/\mu\text{L}$, իսկ գրանուլոցիտների քանակը շարունակել է իջնել՝ հասնելով $6,0 \pm 4,1 \times 10^3/\mu\text{L}$, սակայն մնալով նորմայից բարձր, երկրորդ օրվա համեմատությամբ իջեցումը եղել է վիճակագրորեն հավաստի ($p=0,04$): Թրոմբոցիտների քանակը կազմել է $390 \pm 135,7 \times 10^3/\mu\text{L}$: Երրորդ օրը ԷՆԱ-ն բարձրացել է ($17,0 \pm 10,3$ մմ/ժամ)՝ գերազանցելով նորմայի վերին սահմանը: Առաջին օրվա հետ համեմատած՝ այդ բարձրացումը եղել է վիճակագրորեն հավաստի ($p=0,037$):

Չորրորդ օրը հոսպիտալացվել են 19 հիվանդ: Նրանց մոտ հեմոգլոբինի միջին արժեքը նորմայից փոքր-ինչ ցածր է եղել՝ $118,5 \pm 9,7$ գ/լ, էրիթրոցիտների միջին քանակը, ինչպես և նախորդ օրերին, պահպանվել է նորմայի սահմանում՝ կազմելով $4,5 \pm 0,5 \times 10^6/\mu\text{L}$: Այս օրն ընդունված հիվանդների մոտ գրանցվել է հեմատոկրիտի ամենացածր արժեքը՝ $33,8 \pm 2,6\%$, լինելով նորմայից ցածր և հավաստիորեն տարբերվելով երրորդ օրվանից ($p<0,05$): Էրիթրոցիտի միջին ծավալի միջին արժեքը նույնպես եղել է նվազագույնը ($75,5 \pm 7,4$ fL)՝ իջնելով նորմայի ստորին սահմանից: Էրիթրոցիտներում հեմոգլոբինի միջին քանակի ($26,6 \pm 2,8$ Pg) և ըստ ծավալի էրիթրոցիտների բաշխման ($14,8 \pm 1,2\%$) միջին ցուցանիշները եղել են նորմայի սահմանում: Լեյկոցիտները շարունակել են իջնել նաև չորրորդ օրը՝ կազմելով

$8,9 \pm 3,2 \times 10^3 / \mu\text{L}$: Հիվանդության բոլոր օրերի արժեքները համեմատելիս պարզվեց, որ լիմֆոցիտոզ դիտվել է միայն չորրորդ օրը՝ $3,8 \pm 1,9 \times 10^3 / \mu\text{L}$, լիմֆոցիտների քանակի աճը վիճակագրորեն հավաստի է ($p=0,02$): Մոնոցիտները շարունակել են մնալ նորմայից բարձր՝ $0,9 \pm 0,3 \times 10^3 / \mu\text{L}$: Գրանուլոցիտների քանակը, համեմատած նախորդ օրերի հետ, իջել է՝ $(4,2 \pm 2,5 \times 10^3 / \mu\text{L})$ հասնելով նորմայի: Առաջին օրվա համեմատությամբ այդ իջեցումը եղել է հավաստի ($p=0,024$): Թրոմբոցիտների ($346,7 \pm 108,0 \times 10^3 / \mu\text{L}$) և ԷՆԱ-ի ($13,1 \pm 9,1$ մմ/ժամ) արժեքները եղել են նորմայի սահմանում:

Հինգերորդ օրն ընդունված 13 երեխաների արյան ընդհանուր քննության բոլոր ցուցանիշները եղել են նորմայի սահմանում, բացի մոնոցիտներից, որոնք դարձյալ նորմայից բարձր արժեք են ունեցել: Հեմոգլոբինի միջին մակարդակը, չորրորդ օրվա համեմատությամբ, բարձրացել է՝ կազմելով $123,2 \pm 13,1$ գ/լ, էրիթրոցիտների քանակը գրեթե նույնն է մնացել՝ $4,5 \pm 0,4 \times 10^6 / \mu\text{L}$, հեմատոկրիտը ($36,1 \pm 4,3\%$), էրիթրոցիտի միջին ծավալը ($80,8 \pm 7,0$ fl) և էրիթրոցիտներում հեմոգլոբինի միջին քանակը ($27,5 \pm 2,4$ Pg), նախորդ օրվա համեմատ, բարձրացել են: Ըստ ծավալի էրիթրոցիտների բաշխման միջին ցուցանիշը եղել է $13,7 \pm 1,0\%$: Լեյկոցիտների նվազման օրինաչափությունը պահպանվել է նաև հինգերորդ օրը՝ $8,3 \pm 4,5 \times 10^3 / \mu\text{L}$: Լիմֆոցիտները, չորրորդ օրվա համեմատությամբ, փոքր-ինչ նվազել են՝ $2,8 \pm 2,3 \times 10^3 / \mu\text{L}$, սակայն մնում են բարձր առաջին երեք օրերի միջին արժեքներից: Մոնոցիտոզը պահպանվել է՝ $1,0 \pm 0,3 \times 10^3 / \mu\text{L}$: Գրանուլոցիտների քանակը եղել է նորմայի սահմանում՝ $4,5 \pm 2,7 \times 10^3 / \mu\text{L}$, ինչը ցածր է առաջին երեք օրերի ցուցանիշներից: Թրոմբոցիտների միջին քանակը կազմել է $367,4 \pm 113,8 \times 10^3 / \mu\text{L}$, ԷՆԱ-ն՝ $12,6 \pm 6,9$ մմ/ժամ:

Վեցերորդ օրն ընդունված 3 հիվանդի մոտ հեմոգլոբինի միջին արժեքը փոքր-ինչ ցածր է եղել նորմայից՝ $119,0 \pm 11,1$ գ/լ: Էրիթրոցիտների քանակը պահպանվել է նորմայի սահմանում՝ $4,2 \pm 0,4 \times 10^6 / \mu\text{L}$, իսկ հեմատոկրիտինը՝ նորմայից ցածր՝ $34,1 \pm 2,7\%$: Վեցերորդ օրը գրանցվել է էրիթրոցիտի միջին ծավալի ($81,0 \pm 1,7$ fl) և էրիթրոցիտներում հեմոգլոբինի միջին քանակի ($28,1 \pm 0,4$ Pg) առավելագույն արժեքները, չնայած դրանք շարունակել են մնալ նորմայի սահմանում: Ըստ ծավալի էրիթրոցիտների բաշխման միջին ցուցանիշը եղել է $13,5 \pm 1,1\%$: Վեցերորդ օրը

լեյկոցիտները դարձյալ նվազել են՝ կազմելով $6,6 \pm 1,2 \times 10^3/\mu\text{L}$, լիմֆոցիտները մի փոքր ավելացել են՝ $2,9 \pm 1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$: Մոնոցիտների միջին քանակի նորմալ արժեք գրանցվել է միայն վեցերորդ օրը՝ $0,8 \pm 0,2 \times 10^3/\mu\text{L}$: Գրանուլոցիտները, նախորդ օրվա համեմատությամբ, գրեթե կրկնակի նվազել են՝ $3,0 \pm 1,1 \times 10^3/\mu\text{L}$: Թրոմբոցիտները եղել են նորմայի վերին սահմանում՝ $400,0 \pm 35,0 \times 10^3/\mu\text{L}$, իսկ ԷՆԱ-ն զգալի բարձրացել է՝ գերազանցելով նորմայի վերին սահմանը $20,0 \pm 8,7$ մմ/ժամ:

Հիվանդության յոթերորդ օրն ընդունվել է ընդամենը մեկ հիվանդ, այդ պատճառով նրա արյան ընդհանուր քննության միջին ցուցանիշները ներկայացված չեն:

Մեր կողմից ուսումնասիրվել է նաև ՌՎՎ հիվանդների արյան բիոքիմիական քննության տվյալները: Հիվանդների քանակը և արդյունքները ներկայացված են աղյուսակ 9-ում: Հաշվի են առնվել նաև ցուցանիշների նորմաների տարիքային առանձնահատկությունները:

Աղյուսակ 9

Արյան բիոքիմիական հետազոտության արդյունքները

Ցուցանիշ	Հիվանդների թիվ	Մինիմում	Մաքսիմում	Միջին	Ստ. շեղում	Նորմա
Գլյուկոզա	119	4,00	6,77	4,75	0,50	3,3-5,5 մմոլ/լ
Ընդհ. Սպիտ.	101	5,25	6,77	6,2	0,28	6,1-8 գ/%
Կրեատինին	75	50,00	151,00	84,24	13,42	27-97 մկմոլ/լ
Միզանյութ	34	3,50	6,80	5,00	0,92	1,7-8,3 մմոլ/լ
Մնացորդային ազոտ	34	14,60	21,70	17,81	1,96	14,3-28,6 մմոլ/լ
Բիլիռուբին	1	7,60	7,60	7,60	-	3,4-20,7 մկմոլ/լ
ԱԼԱՏ	14	18,00	32,00	24,00	4,67	7-41 ՄՄ/լ
ԱՍԱՏ	14	21,00	51,00	30,64	10,00	10-38 ՄՄ/լ
ՀՖ	1	134,00	134,00	134,00	-	մինչև 644 Մ/լ
ԳԳՏ	2	17,00	19,00	18,00	1,41	6-23 Մ/լ
Կալցիում	27	2,00	2,40	2,22	0,13	2,15-2,50 մմոլ/լ

Ինչպես երևում է աղյուսակից, ՌՎՎ հիվանդների մոտ գլյուկոզայի միջին մակարդակը կազմել է $4,8 \pm 0,5$ մմոլ/լ, ընդհանուր սպիտակուցինը՝ $6,2 \pm 0,3$ գ/%, կրեատինինը՝ $84,2 \pm 13,4$ մկմոլ/լ, միզանյութինը՝ $5,0 \pm 0,9$ մմոլ/լ, մնացորդային ազոտինը՝ $17,8 \pm 2,0$ մմոլ/լ, ընդհանուր բիլիռուբինինը՝ $7,6$ մկմոլ/լ, ԱԼԱՏ-ինը՝ $24 \pm 4,7$ ՄՄ/լ, ԱՍԱՏ-ինը՝ $30,6 \pm 10$ ՄՄ/լ, ՀՖ-ինը՝ 134 Մ/լ, ԳԳՏ-ինը՝ $18 \pm 1,4$ Մ/լ, կալցիումինը՝ $2,2 \pm 0,1$ մմոլ/լ: Բիոքիմիական անալիզի բոլոր ցուցանիշների միջին մակարդակները եղել են նորմայի սահմանում:

Գլյուկոզայի նորմայից բարձր արժեք դիտվել է 2, և ցածր՝ 18 հիվանդների մոտ: Հիվանդների գրեթե կեսն ունեցել են հիպոպրոտեինեմիա՝ 41,6%: Կրեատինինի մակարդակը բարձր է եղել 8%, ցածր՝ 2,7% հիվանդների մոտ: Հիվանդների 37%-ի մոտ դիտվել է հիպոկալցեմիա:

Մեզի ընդհանուր հետազոտության արդյունքներում հիվանդների մեզը եղել է դեղին 88,9%-ի մոտ, թափանցիկ՝ 82,5%-ի մոտ, պղտոր՝ 6,4%-ի մոտ, լորձի առկայությամբ՝ 4,8%-ի մոտ, աղերի առկայությամբ՝ 99,2%-ի մոտ: Հիվանդների 23,8%-ի մոտ դիտվել բակտերիա: Սպիտամիզություն ունեցել են հիվանդների 3,2%-ը, սպիտակուցի միջին կոնցենտրացիան մեզում կազմել է $0,1 \pm 0,1$ %: Էպիթելիալ բջիջներ և լեյկոցիտներ ունեցել են բոլոր հիվանդները: Էպիթելիալ բջիջների միջին քանակը կազմել է 4 ± 1 , իսկ լեյկոցիտներինը՝ 5 ± 2 : Էրիթրոցիտներ (միջինում՝ 1-2 տեսադաշտում) հայտնաբերվել են 7,1% հիվանդների մոտ:

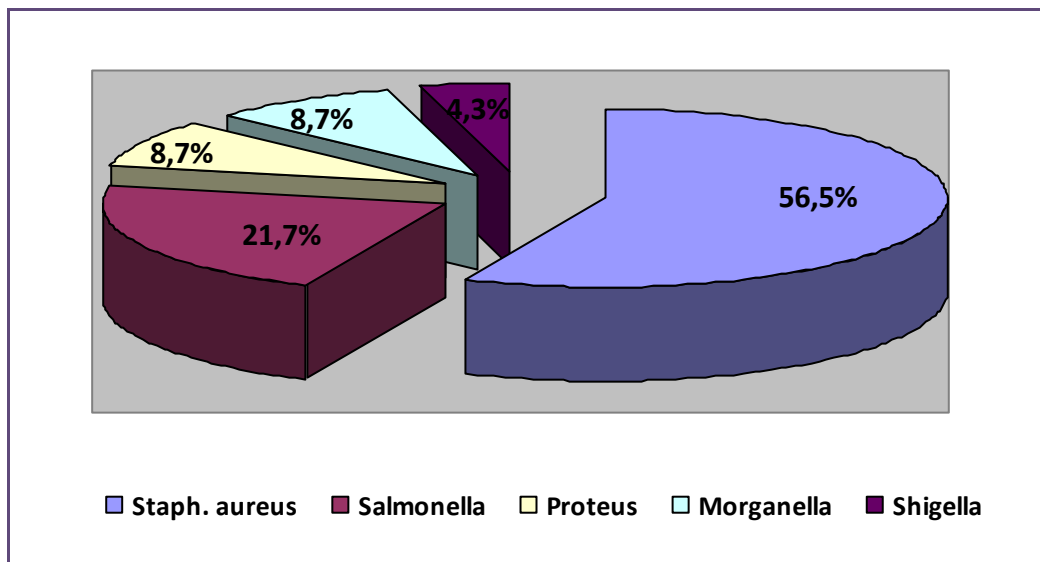
Կոարբոլոգիական հետազոտության արդյունքներում հիվանդների գերակշռող մեծամասնության մոտ կղանքը նկարագրվել է չձևավորված (94,4%): Այն եղել է կանաչ 66,7%-ում, շագանակագույն՝ 26,2%-ում և դեղին՝ 2,4%-ում:

Կոարբոլոգիական հետազոտությամբ կղանքում տեսանելի արյուն դիտվել է 2 հիվանդի մոտ: Չեզոք ճարպեր եղել են հիվանդների 93,7%-ի, չմարսված բջջանյութ՝ 93,7%-ի, ճարպաթթուներ՝ 0,8%-ի մոտ: Լեյկոցիտների միջին քանակը կազմել է 5 ± 2 , էրիթրոցիտներ դիտվել են հիվանդների 3,2%-ի մոտ՝ միջինում կազմելով $2,5 \pm 1,3$ էրիթրոցիտ/տեսադաշտում:

Բոլոր հիվանդներին, կղանքում ՌՎ յուրահատուկ անտիգենի հայտնաբերմանը զուգահեռ, կատարվել է նաև կղանքի բակտերիաբանական քննություն: Հիվանդների

մեծ մասի մոտ (81,7%) ՌՎՎ ընթացել է մոնոկարակի տեսքով, մնացած 18,3%-ի մոտ այն զուգակցվել է պաթոգեն կամ պայմանական պաթոգեն միկրոֆլորայի հետ:

Ինչպես երևում է նկար 10-ից, համակցված ՌՎՎ դեպքում (23 հիվանդ) գերակշռել է ոսկեգույն ստաֆիլոկոկը՝ կազմելով 56,5%, որին ըստ հաջորդականության հետևել են Salmonella՝ 21,7%, Morganella՝ 8,7%, Proteus՝ 8,7%, Shigella՝ 4,3%:



Նկար 10. Կղանքի բակտերիաբանական հետազոտության արդյունքները համակցված ՌՎՎ հիվանդների շրջանում

ՌՎՎ բուժումը պաթոգենետիկ է և ուղղված է ջրազրկման վերականգմանը: Մեր ուսումնասիրած բոլոր հիվանդներին արվել է ռեհիդրատացիա, ընդ որում 98,4%-ին ներերակային հեղուկների տեսքով (Ռինգերի լ-թ, ֆիզ. լուծույթ, գլյուկոզայի 5% լ-թ): Ռեհիդրատացիայի միջին տևողությունը կազմել է 5 ± 2 օր: Ռեհիդրատացիոն բուժմանը զուգահեռ, հիվանդներին տրվել են մարսողական ֆերմենտներ, էնտերոսորբենտներ, անհրաժեշտության դեպքում նաև հակաբիոտիկներ:

Հետազոտված հիվանդներից 19,8%-ին արվել է որովայնի ուլտրաձայնային հետազոտություն, որոնցից 40%-ի մոտ հայտնաբերվել են նորմայից շեղումներ: Արտահայտված մեթերիզմ դիտվել է 3 հիվանդի մոտ: Աղիների պերիստալտիկայի թուլացում վայրէջ հաստ աղու լուսանցքի լայնացումով դիտվել է 2 հիվանդի մոտ, ևս մեկ հիվանդի մոտ այն ուղեկցվել է փոքր կոնքի խոռոչում հեղուկի առկայությամբ: Մեկ հիվանդ ունեցել է հեպատոմեգալիա, մեկը՝ սպլենոմեգալիա, ևս մեկը՝ հեպատո-

սպլենոմեգալիա: Մեկ հիվանդի մոտ դիտվել է սպլենոմեգալիա՝ աղիների պերիստալտիկայի թուլացումով և վայրէջ հաստ աղու լուսանցքի լայնացումով:

Համեմատվել է ՌԻՁՀ-ով ախտաբանական շեղումներ ունեցող հիվանդների արյան բիոքիմիական հետազոտության արդյունքները պաթոլոգիա չունեցողների հետ. հավաստի տարբերություններ չեն դիտվել:

Հիվանդների 22,2%-ին արվել է ռենտգենոգրաֆիկ հետազոտություն, որոնցից 85,7%-ի մոտ հայտնաբերվել է նորմայից շեղում: Կրծքավանդակի Ռ-հետազոտությամբ տրախեոբրոնխիտի պատկեր նկարագրվել է 17 հիվանդի մոտ, բրոնխոպնևմոնիա գրանցվել է 2 երեխայի մոտ, մեկական հիվանդի մոտ էլ ախտորոշվել է ծախակողմյան բազալ թոքաբորբ և վիճակ՝ սրտի վիրահատությունից հետո: Որովայնի ոչ կոնտրաստային շրջադիտակային Ռ-հետազոտությամբ 2 հիվանդի մոտ դիտվել է աղիների դինամիկ անանցանելիության պատկեր, մեկի մոտ՝ մեծ քանակությամբ գազեր:

Այսպիսով, ՌՎՎ հիվանդների 54,8%-ը եղել են արական սեռի ներկայացուցիչները, գերակշռել են 12-23 ամսականները: Հիվանդների մեծ մասը (71,4%) հոսպիտալացվել են հիվանդության առաջին երեք օրերի ընթացքում: Հոսպիտալացման ամենից բարձր ցուցանիշներ գրանցվել են ապրիլ և մայիս ամիսներին, հոսպիտալացման միջին տևողությունը կազմել է $6,5 \pm 2,5$ մ/օր: Երեխաների 19%-ը կազմել են ՌՎՎ պատվաստանյութ ստացածները: Հիվանդության ծանրությամբ պայմանավորված՝ երեխաների 8,7%-ը ընդունվել են վերակենդանացման բաժանմունք:

Կլինիկական տարբերակից մեծամասնության մոտ (87,3%) գերակշռել է գաստրոէնտերիտը, ամենից հաճախ հանդիպող գանգատները՝ լուծ, փսխում և տենդ:

Արյան ընդհանուր քննությամբ հիվանդության դինամիկայում դիտվել է հեմոգլոբինի, հեմատոկրիտի և նեյտրոֆիլների միջին մակարդակների հավաստի իջեցում:

Արյան ընդհանուր քննության էլեմենտների ուսումնասիրությամբ դիտվեց լեյկոցիտների և գրանուլոցիտների քանակի աստիճանական նվազում, լիմֆոցիտների քանակի բարձրացում:

Կոպրոլոգիական հետազոտությամբ հիվանդների 1,5%-ը ունեցել են տեսանելի արյուն, իսկ 3,2%-ը՝ էրիթրոցիտներ:

Հիվանդների 18,3%-ի մոտ ՌՎ-ն զուգակցվել է պաթոգեն կամ պայմանական պաթոգեն միկրոօրգանիզմների հետ:

Հիվանդների գերակշռող մեծամասնությունը (98,4%) ստացել է պարէնտերալ ռեհիդրատացիա:

Որովայնի ՈԻՁՀ-ով պաթոլոգիական փոփոխություններ հայտնաբերվել են 10, իսկ ռենտգենաբանորեն՝ 24 հիվանդի մոտ:

ԳԼՈՒԽ 4. ՑԻՏՈՎԻՆԱՅԻՆ ՊԱՏԱՍԽԱՆԸ ՌՈՏԱՎԻՐՈՒՍԱՅԻՆ ՎԱՐԱԿԻ ԴԵՊՔՈՒՄ

4.1 Ինտերլեյկին 2-ի, ՌԻՆԳ-α-ի և Ինտերլեյկին 10-ի դերը ՌՎՎ ախտածագման մեջ հիվանդների ընդհանուր խմբում

Մեր հետազոտության նպատակներից մեկը եղել է ցիտոկինային պատասխանի վերլուծությունը ՌՎՎ դեպքում: Ինչպես նշվել է գրականության վերլուծությունում, ՌՎՎ դեպքում դիտվում է արտահայտված տեղային բորբոքում, որի հետևանքով դիտվում է ցիտոկինային համակարգի զգալի տեղաշարժ [60, 80, 118, 126]: Հաշվի առնելով ՌՎՎ համակարգային ախտանիշների մասին հետզհետե ավելացող զեկույցները [32, 37, 38, 39]՝ մենք որոշեցինք հետազոտել նախա- և հակաբորբոքային ցիտոկինների մակարդակը ՌՎՎ հիվանդների արյան շիճուկում:

Որոշվել է ԻԼ-2-ի, ՌԻՆԳ-α-ի և ԻԼ-10-ի մակարդակների նորմայից բարձրացման հանդիպման հաճախականությունը հիվանդության սուր և լավացման շրջաններում, միջին մակարդակները՝ ըստ հիվանդության օրերի, և հիվանդության սուր և լավացման շրջաններում:

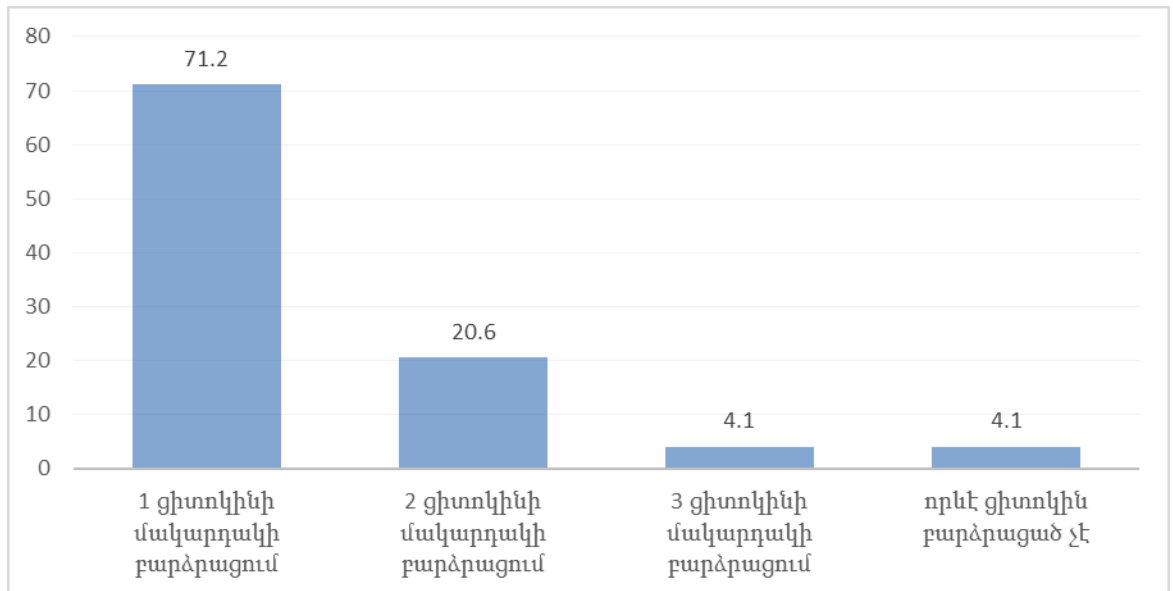
Սուր փուլում արյունը վերցվել է 93 հիվանդից միջինում հիվանդության 4 ± 1 -րդ օրը, իսկ լավացման փուլում՝ 68 հիվանդից միջինում հիվանդության 8 ± 1 -րդ օրը:

Ընդհանուր առմամբ հիվանդության սուր փուլում ցիտոկինների մակարդակի նորմայից բարձրացում ունեցել են հիվանդների 95,9%-ը:

Ինչպես երևում է նկար 11-ից, հիվանդների մեծ մասի մոտ (71,2%) հայտնաբերվել է միայն մեկ ինտերլեյկինի մակարդակի բարձրացում նորմայից, առավել հաճախ այդ ինտերլեյկինը եղել է ԻԼ-10-ը (69,1%), որին հաջորդել է ՌԻՆԳ-ն (2,1%): Միայն ԻԼ-2-ի բարձրացում հիվանդների մոտ չի դիտվել:

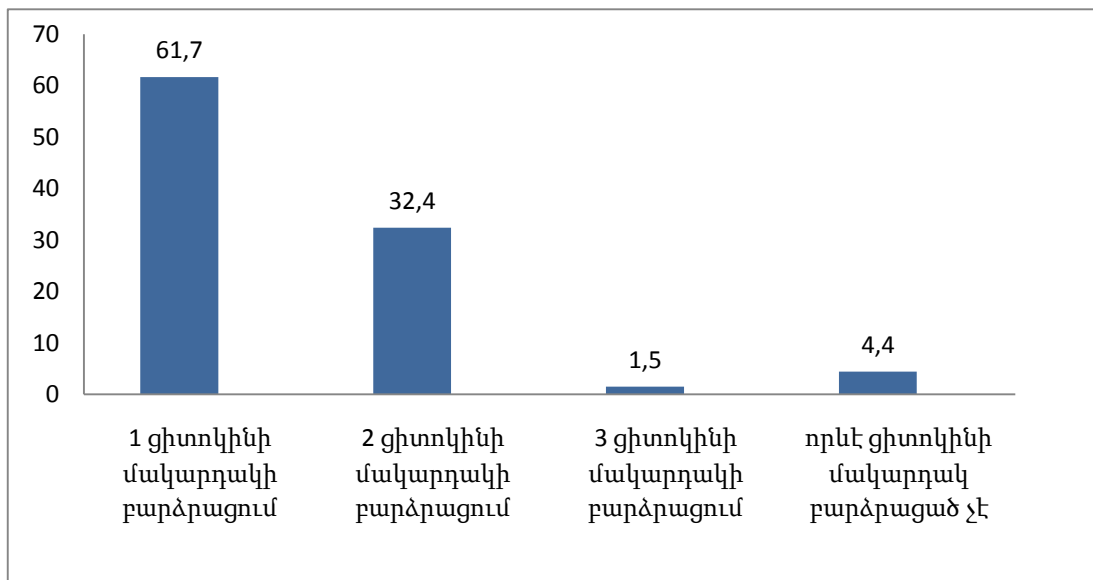
Միաժամանակ երկու ինտերլեյկինի մակարդակի բարձրացում նորմայից դիտվել է հիվանդների 20,6%-ի մոտ, հետևյալ կոմբինացիաներով՝ ՌԻՆԳ + ԻԼ-10՝ 15,5%, ԻԼ-2 + ԻԼ-10՝ 4,1% և ԻԼ-2 + ՌԻՆԳ՝ 1%:

Հիվանդների 4,1%-ը ունեցել են միաժամանակ 3 ցիտոկինների մակարդակի բարձրացում նորմայից, նույնքան քանակի հիվանդների մոտ էլ դիտվել է բոլոր ցիտոկինների նորմալ մակարդակ:



Նկար 11. Արյան մեջ ցիտոկինների մակարդակի նորմայից բարձրացման հանդիպման հաճախականությունը ՌՎՎ հիվանդների մոտ հիվանդության սուր փուլում

Հիվանդության լավացման շրջանում ընդհանուր խմբում հիվանդների 61,7%-ի մոտ հայտնաբերվել է միայն մեկ ՑԿ-ի մակարդակի նորմայից բարձրացում, ընդ որում, ինչպես և հիվանդության սուր փուլում, գերակշռել է ԻԼ-10-ը (58,8%), ապա ՈՒՆԳ-α-ն (2,9%), իսկ միայն ԻԼ-2-ի մակարդակի բարձրացում չի դիտվել (նկար 12):



Նկար 12. Արյան մեջ ցիտոկինների մակարդակի նորմայից բարձրացման հանդիպման հաճախականությունը ՌՎՎ հիվանդների մոտ հիվանդության լավացման փուլում

Միաժամանակ երկու ՑԿ-ի մակարդակի բարձրացում նորմայից դիտվել է հիվանդների 32,4%-ի մոտ, գերակշռել է ՈՒՆԳ- α +ԻԼ-10 կոմբինացիան (29,4%): Երեք ՑԿ-ի մակարդակի միաժամանակյա բարձրացում նորմայից դիտվել է 1,5% դեպքերում, իսկ հիվանդների 4,4%-ի մոտ որևէ ցիտոկին չի հայտնաբերվել:

Հիվանդության սուր փուլում ԻԼ-2-ի միջին մակարդակը կազմել է $0,3 \pm 1,0$ պգ/մլ, ՈՒՆԳ- α -ինը՝ $0,6 \pm 1,3$ պգ/մլ և ԻԼ-10-ինը՝ $33,1 \pm 39,2$ պգ/մլ: Բոլոր ՑԿ-ների միջին մակարդակները եղել են նորմայից բարձր: Լավացման շրջանում ԻԼ-2-ի միջին մակարդակը իջել է՝ կազմելով $0,2 \pm 1,3$ պգ/մլ, ԻԼ-10-ինը նույնպես իջել է՝ $20,5 \pm 19,1$ պգ/մլ, իսկ ՈՒՆԳ- α -ինը բարձրացել է՝ հասնելով $0,8 \pm 1,9$ պգ/մլ (աղյուսակ 10): ՑԿ-ների մակարդակների հավաստի տարբերություն սուր և լավացման շրջաններում չի դիտվել:

Աղյուսակ 10

ԻԼ-2-ի, ՈՒՆԳ- α -ի և ԻԼ-10-ի միջին մակարդակները հիվանդության սուր և լավացման շրջաններում (Wilcoxon signed Rank test)

Ցուցանիշներ	Սուր փուլ			Լավացման փուլ		
	ԻԼ-2	ՈՒՆԳ- α	ԻԼ-10	ԻԼ-2	ՈՒՆԳ- α	ԻԼ-10
Միջին (պգ/մլ)	0,26	0,58	33,09	0,19	0,83	20,5
Ստ. շեղում	0,97	1,31	39,16	1,34	1,93	19,06
Մին.	0	0	0	0	0	0
Մաքս.	6	6,5	248,1	11	11,8	112,8

Ցիտոկինների միջին մակարդակները որոշվել են նաև ըստ հիվանդության օրերի՝ մեկից մինչև տասներորդ օրը՝ անկախ հիվանդության փուլից:

Դրանց միջին, առավելագույն և նվազագույն արժեքները ներկայացված են աղյուսակ 11-ում: Ինչպես երևում է աղյուսակից, ԻԼ-2-ի միջին մակարդակը հիվանդության առաջին օրը եղել է նորմայից բարձր՝ կազմելով $0,3 \pm 1,2$ պգ/մլ, երկրորդ օրը դիտվել է որոշակի իջեցում՝ $0,2 \pm 0,6$ պգ/մլ, երրորդ օրը ընդհանրապես չի հայտնաբերվել, ապա նորից բարձրացել է 4-րդ և 5-րդ օրերին՝ հասնելով իրենց առավելագույն արժեքներին՝ համապատասխանաբար $0,4 \pm 1,2$ պգ/մլ և $0,5 \pm 2,2$ պգ/մլ:

**ՌՎՎ հիվանդների արյան մեջ ցիտոկինների միջին մակարդակներն ըստ
հիվանդության օրերի**

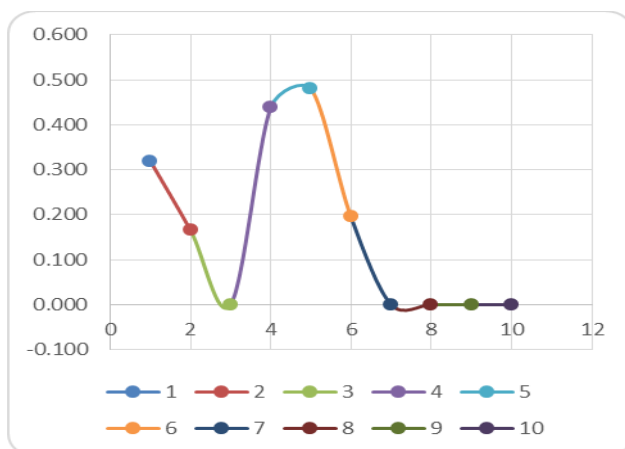
Օրեր	Հիվ. թիվ	ԻԼ-2				ՈԻՆԳ-α				ԻԼ-10			
		Միջին	Ստ. շեղ.	Մին	Մաքս	Միջին	Ստ. շեղ.	Մին	Մաքս	Միջին	Ստ. շեղ.	Մին	Մաքս
1	26	0,32	1,24	0	6	0,12	0,27	0	1,1	34,03	31,74	5,6	155,8
2	27	0,17	0,64	0	3,1	0,67	1,6	0	5,6	28,40	29,09	5,6	152,4
3	18	0	0	0	0	0,64*	1,01	0	4	35,88	43,13	3,9	188,8
4	18	0,44	1,21	0	4,8	1,39* #	2,35	0	9,2	22,79	23,59	3,7	80,8
5	28	0,48	2,17	0	11	0,54	1,37	0	6,5	25,88	15,49	0,6	62,7
6	18	0,2	0,8	0	3,4	0,53*	0,8	0	3	26,62	30,30	2,5	112,8
7	8	0	0	0	0	2,46	3,91	0	11,8	9,76#	7,74	0	22,5
8	5	0	0	0	0	0,36	0,46	0	1,1	10,46#	9,63	1	26,6
9	6	0	0	0	0	0,87	1,80	0	4,5	8,73#	6,07	1,9	18,8
10	5	0	0	0	0	0,12	0,27	0	0,6	12,04	5,07	5,3	17,2

* - կա հավաստի տարբերություն 1 օրվա հետ համեմատած ($p < 0.05$)

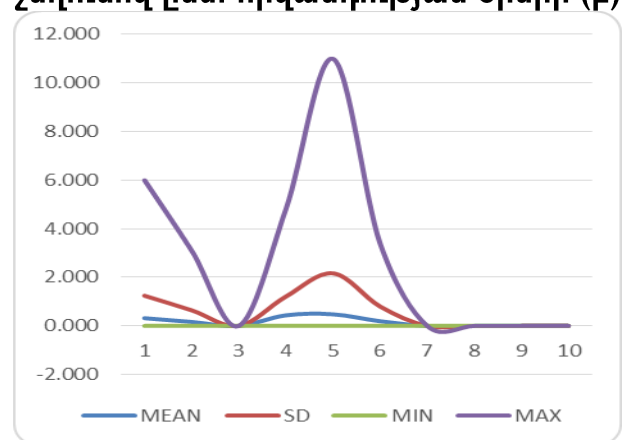
- կա հավաստի տարբերություն 5-րդ օրվա հետ համեմատած ($p < 0.05$)

Վեցերորդ օրը նորից դիտվում է ԻԼ-2-ի մակարդակի նվազում ($0,2 \pm 0,8$ պգ/մլ), ապա հաջորդ 4 օրերին այն կրկին չի հայտնաբերվում: ԻԼ-2-ի միջին, առավելագույն և նվազագույն մակարդակների դինամիկան ներկայացված է նկար 13-ում (ա, բ):

**ԻԼ-2 միջին մակարդակն
ըստ հիվանդության օրերի (ա)**



**ԻԼ-2 առավելագույն, նվազագույն և
միջին մակարդակները ստանդարտ
շեղումով ըստ հիվանդության օրերի (բ)**

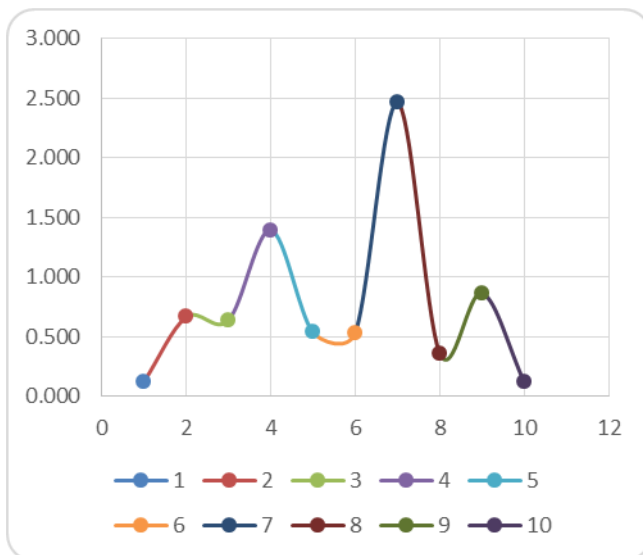


**Նկար 13. ՌՎՎ հիվանդների մոտ ԻԼ-2-ի միջին, առավելագույն և
նվազագույն մակարդակների դինամիկան արյան մեջ**

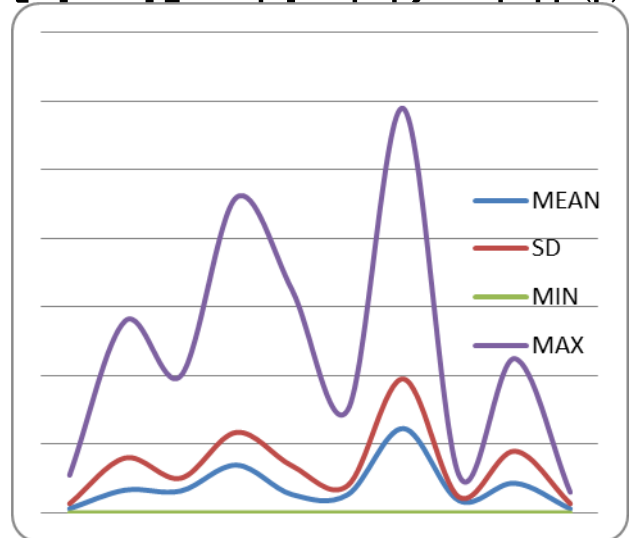
ՈՒՆԳ- α -ի միջին մակարդակը հիվանդության առաջին օրը եղել է նորմայի սահմանում՝ կազմելով $0,1 \pm 0,3$ պգ/մլ, երկրորդ օրվանից այս ցիտոկինի մակարդակը սկսել է աճել՝ $0,7 \pm 1,6$ պգ/մլ, երրորդ օրը այն կազմել է $0,6 \pm 1,0$ պգ/մլ, իսկ չորրորդ օրը բարձրացել է մոտ կրկնակի՝ $1,4 \pm 2,4$ պգ/մլ, ընդ որում 3-րդ ($p=0,038$) և 4-րդ ($p=0,036$) օրերին դիտվել է հավաստի բարձրացում՝ համեմատած առաջին օրվա հետ: Հիվանդության 5-րդ և 6-րդ օրերին ՈՒՆԳ- α -ի մակարդակը նվազել է՝ կազմելով $0,5 \pm 1,4$ պգ/մլ և $0,5 \pm 0,8$ պգ/մլ համապատասխանաբար, սակայն պահպանվել է նորմայից բարձր թվերի վրա: Ընդ որում 5-րդ օրը այդ նվազումը եղել է վիճակագրորեն հավաստի՝ համեմատած 4-րդ օրվա հետ ($p=0,05$): Այս ցիտոկինի առավելագույն բարձրացումը դիտվել է հիվանդության 7-րդ օրը՝ հասնելով $2,5 \pm 3,9$ պգ/մլ: Հիվանդության 8-րդ օրը դիտվել է կտրուկ իջեցում՝ հասնելով $0,4 \pm 0,4$ պգ/մլ և մնալով նորմայի սահմանում, 9-րդ օրը այս ցիտոկինի մակարդակը դարձյալ բարձրացել է՝ $0,9 \pm 1,8$ պգ/մլ, իսկ 10-երորդ օրը, իջնելով, հասել է նորմայի՝ $0,1 \pm 0,3$ պգ/մլ:

ՈՒՆԳ- α -ի մակարդակի դինամիկան ներկայացված է նկար 14-ում (ա,բ):

ՈՒՆԳ- α միջին մակարդակն ըստ հիվանդության օրերի (ա)



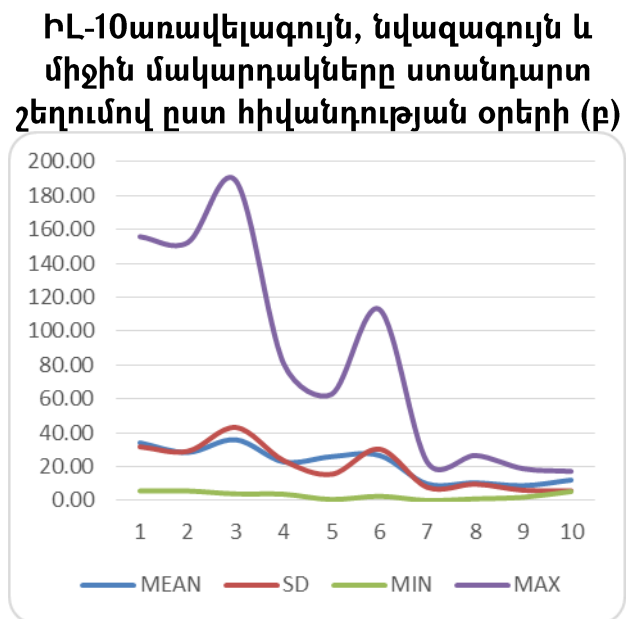
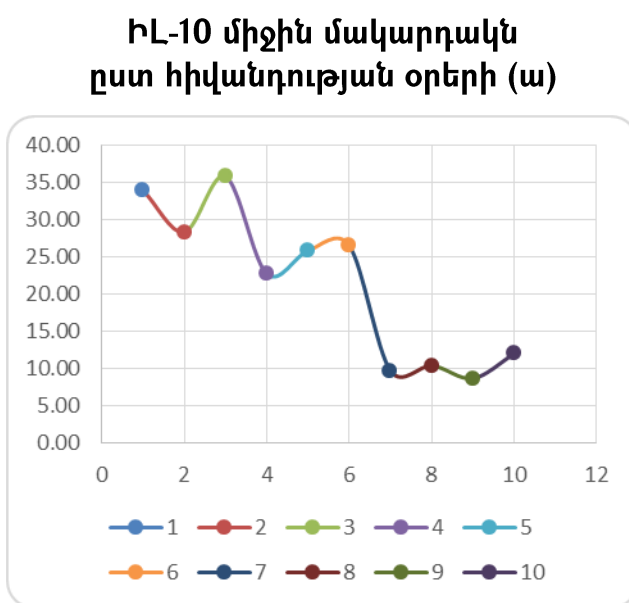
ՈՒՆԳ- α առավելագույն, նվազագույն և միջին մակարդակները ստանդարտ շեղումով ըստ հիվանդության օրերի (բ)



Նկար 14. ՌՎՎ հիվանդների մոտ ԻԼ-2-ի միջին, առավելագույն և նվազագույն մակարդակների դինամիկան արյան մեջ

ԻԼ-10-ի միջին մակարդակը հիվանդության ամբողջ ընթացքում եղել է նորմայից բարձր: Առավելագույն մակարդակի այն հասել է հիվանդության առաջին երեք օրերին՝ կազմելով $34,0 \pm 31,7$ պգ/մլ առաջին օրը, $28,4 \pm 29,1$ պգ/մլ երկրորդ օրը և $35,9 \pm 43,1$ պգ/մլ երրորդ օրը: Չորրորդ օրվանից սկսած՝ ԻԼ-10-ի մակարդակը սկսում է նվազել՝ կազմելով $22,8 \pm 23,6$ պգ/մլ: Հինգերորդ և վեցերորդ օրերին այն կազմել է $25,9 \pm 15,5$ պգ/մլ և $26,6 \pm 30,3$ պգ/մլ: Հիվանդության 7-րդ օրը դիտվել է ԻԼ-10-ի մակարդակի գրեթե եռակի նվազում ($9,8 \pm 7,7$ պգ/մլ), 8-րդ օրը այդ օրինաչափությունը պահպանվել է ($10,5 \pm 9,6$ պգ/մլ): Իններորդ օրը հասել է իր նվազագույն արժեքին՝ $8,7 \pm 6,1$ պգ/մլ, սակայն բարձր մնալով նորմայից: ԻԼ-10-ի մակարդակի 7-րդ ($p=0,01$), 8-րդ ($p=0,04$) և 9-րդ ($p=0,005$) օրերին դիտված անկումը եղել է վիճակագրորեն հավաստի՝ համեմատած 5-րդ օրվա հետ: Տասներորդ օրը այն կազմել է $12,0 \pm 5,1$ պգ/մլ:

ԻԼ-10-ի մակարդակի դինամիկան ներկայացված է նկար 15-ում (ա,բ):



Նկար 15. ՌՎՎ հիվանդների մոտ ԻԼ-2-ի միջին, առավելագույն և նվազագույն մակարդակների դինամիկան արյան մեջ

Այսպիսով, ՌՎՎ սուր շրջանում ցիտոկինային հիմնական պատասխանը բնութագրվում է ԻԼ-10-ի սինթեզով, որը պահպանվում է նաև հիվանդության լավացման շրջանում:

4.2 Ցիտոկինային պատասխանի համեմատական վերլուծությունը՝ կախված կլինիկական ախտանիշների արտահայտվածությունից և տևողությունից հիվանդների ընդհանուր խմբում

Որոշ հեղինակների տվյալներով ցիտոկինային ստատուսի շեղումն ուղղակիորեն կապակցված է հիվանդության ընթացքի և ելքի առանձնահատկությունների հետ [60, 123, 126]: Սակայն վերոնշյալ հետազոտություններն ունեցել են որոշակի սահմանափակումներ (տարիքային, ժամկետային և այլն): Այդ պատճառով մենք մեր հետազոտություններում որոշեցինք կատարել ցիտոկինային մակարդակի համեմատական վերլուծություն՝ կախված հիվանդության հիմնական երեք ախտանիշների դրսևորումներից՝ լուծի և փսխման հաճախականությունից և տևողությունից, տենդի արտահայտվածությունից և տևողությունից, ընդ որում ցիտոկինների մակարդակի համեմատում կատարվել է դինամիկայում ինչպես հիվանդության սուր, այնպես էլ լավացման շրջանում:

Ըստ ախտանիշների հաճախականության և արտահայտվածության՝ բոլոր հիվանդները բաժանվել են երեք խմբի՝ օգտագործելով հանրընդունված դասակարգումները՝ ըստ տենդի արտահայտվածության՝ սուբֆերի, ֆերիլ և հիպերֆերի ջերմողներ, ըստ լուծի և փսխողների: Ըստ ախտանիշների տևողության՝ բոլոր հիվանդները բաժանվել են երկու խմբի՝ ախտանիշների տևողությունը մինչև 5 օր և 5 օր ու ավել:

Հետազոտության առաջին փուլով մենք ուսումնասիրել ենք այն հիվանդների ցուցանիշները, որոնցից արյունը վերցրել ենք հիվանդության սուր փուլում՝ հոսպիտալացման առաջին օրը:

Վերլուծելով տենդի տևողությունը և արտահայտվածությունը՝ պարզվեց, որ մինչև 4 օր տևողությամբ տենդ ունեցել են հիվանդների 64,8%-ը, մնացածը ջերմել են ավելի երկար, ընդ որում ջերմած հիվանդների զգալի մեծամասնությունը (82,9%) ջերմել է ֆերիլ թվերի վրա, 2 հիվանդ էլ ունեցել են հիպերֆերիլ տենդ:

**Ցիտոկինների մակարդակների համեմատությունը ըստ տենդի, լուծի և փսխման
տևողության և արտահայտվածության հիվանդության սուր փուլում
(Mann-Whitney, Kruskal-Wallis test)**

Ախտանիշներ			ԻԼ-2 (պգ/մլ)	ՈւՆԳ-α (պգ/մլ)	ԻԼ-10(պգ/մլ)
Տենդ (n=88)	Տևողություն	մինչև 4 օր (n=57)	0,22±0,9	0,63±1,34	29,91±37,47
		5 օր և ավել (n=31)	0,36±1,1	0,49±1,25	39,45±42,24
	Արտահայտ- վածություն	Սուբֆերիլ (n=13)	0,37±1,33	0,38±0,7	27,19±39,61
		Ֆերիլ (n=73)	0,15±0,61	0,66±1,44	35,19±40,36
		Հիպերֆերիլ (n=2)	1,1±1,56	0	28,95±26,8
Լուծ (n=91)	Տևողություն	մինչև 4 օր (n=37)	0,23±1,04	0,37±0,96	28,71±26,76
		5 օր և ավել (n=54)	0,28±0,94	0,74±1,51	36,96±46,1
	Հաճախա- կանություն	0-5 անգամ (n=63)	0,25±0,95	0,56±1,33	33,58±33,56
		6-10 անգամ (n=22)	0,36±1,19	0,78±1,46	26,65±32,37
		11 և ավել (n=6)	0	0,3±0,47	59,35±92,76
Փսխում (n=86)	Տևողություն	մինչև 4 օր (n=70)	0,23±0,98	0,66±1,43	30,2±32,94
		5 օր և ավել (n=16)	0,29±0,88	0,26±0,47	25,29±24,7
	Հաճախա- կանություն	0-5 անգամ (n=66)	0,32±1,08	0,66±1,46	32,1±34,81
		6-10 անգամ (n=15)	0	0,27±0,54	18,91±13,2
		11 և ավել (n=5)	0	0,5±0,69	23,26±14,44

Ինչպես երևում է աղյուսակ 12-ից, համեմատաբար կարճատև ջերմած (մինչև 4 օր) հիվանդների ԻԼ-2-ի մակարդակը կազմել է 0,2±0,9պգ/մլ, ՈւՆԳ-α-ինը՝ 0,6±1,3պգ/մլ, ԻԼ-10-ինը՝ 29,9±37,5պգ/մլ: Ավելի երկարատև ջերմածների մոտ (5 օրից

ավել) նկատվել են ԻԼ-2-ի և ԻԼ-10-ի ավելի բարձր մակարդակներ՝ կազմելով համապատասխանաբար $0,3 \pm 1,1$ ագ/մլ և $39,5 \pm 42,2$ ագ/մլ, իսկ ՈւՆԳ-α-ի մակարդակը եղել է ավելի ցածր՝ $0,5 \pm 1,3$ ագ/մլ՝ համեմատած կարճատև ջերմաձների հետ, սակայն այդ տարբերությունները վիճակագրորեն հավաստի չեն եղել: Փաստորեն երկարատև տենդ ունեցող հիվանդների մոտ հենց հիվանդության սկզբից բարձր է եղել ինչպես նախաբորբոքային, այնպես էլ հակաբորբոքային ցիտոկինների մակարդակը:

Տենդի արտահայտվածությունն ուսումնասիրելիս պարզվեց, որ ԻԼ-2-ի ամենաբարձր մակարդակ ունեցել են հիպերֆեբրիլ ջերմողները՝ $1,1 \pm 1,6$ ագ/մլ, իսկ ամենացածր՝ ֆեբրիլ ջերմողները՝ $0,2 \pm 0,6$ ագ/մլ: Սուբֆեբրիլ տենդով հիվանդների մոտ ԻԼ-2-ի մակարդակը կազմել է $0,4 \pm 1,3$ ագ/մլ: ՈւՆԳ-α-ի դեպքում, ընդհակառակը, հիպերֆեբրիլ տենդով հիվանդների խմբում չի հայտնաբերվել: Սուբֆեբրիլ ջերմողների մոտ այն կազմել է $0,4 \pm 0,7$ ագ/մլ, իսկ ֆեբրիլ ջերմողների մոտ՝ $0,7 \pm 1,4$ ագ/մլ: ԻԼ-10-ի նվազագույն արժեք դիտվել է սուբֆեբրիլ ջերմողների՝ $27,2 \pm 39,6$ ագ/մլ, իսկ առավելագույն՝ ֆեբրիլ ջերմողների շրջանում՝ $35,2 \pm 40,4$ ագ/մլ: Հիպերֆեբրիլ տենդով հիվանդների ԻԼ-10-ի արժեքը եղել է $29,0 \pm 26,8$ ագ/մլ: Տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի չի եղել:

Լուծի տևողության ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ հիվանդների կեսից ավելին (59,3%) ունեցել են 4 օրից ավել տևող լուծ, ընդ որում օրական մինչև 5 անգամ լուծ նշողները կազմել են 69,2%, 6-10 անգամ՝ 24,2%, իսկ 11 և ավել անգամ՝ 6,6%:

Կարճատև լուծ ունեցողների մոտ ցիտոկինների մակարդակները կազմել են՝ ԻԼ-2-ինը՝ $0,2 \pm 1,0$ ագ/մլ, ՈւՆԳ-α-ինը՝ $0,4 \pm 1,0$ ագ/մլ, ԻԼ-10-ինը՝ $28,7 \pm 26,8$ ագ/մլ: Երկարատև լուծողների մոտ ԻԼ-2-ի մակարդակը մի փոքր բարձր է եղել՝ $0,3 \pm 0,9$ ագ/մլ, իսկ ՈւՆԳ-α-ն և ԻԼ-10-ը զգալիորեն ավելի բարձր մակարդակներ են ունեցել՝ համապատասխանաբար $0,7 \pm 1,5$ ագ/մլ և $37,0 \pm 46,1$ ագ/մլ: Փաստորեն, այն հիվանդների մոտ, որոնք լուծել են 5 օրից ավել, ինչպես և տենդի դեպքում, և նախա- և հակաբորբոքային ցիտոկինների մակարդակը բարձրանում է հենց հիվանդության սկզբում:

Լուծի հաճախականության և ցիտոկինների միջև կապն ուսումնասիրելիս պարզվեց, որ ԻԼ-2-ի մակարդակը ամենաբարձրն է եղել հաճախ (օրական 6-10 անգամ) լուծողների մոտ՝ $0,4 \pm 1,2$ ագ/մլ: Մինչև 5 անգամ լուծողների մոտ այն կազմել է

0,3±1,0պգ/մ, իսկ չափազանց հաճախ լուծողների մոտ (11 և ավել անգամ) այն ընդհանրապես չի հայտնաբերվել: ՈւՆԳ-α-ի ամենաբարձր մակարդակը նույաես գրանցվել է 6-10 անգամ լուծողների մոտ 0,8±1,5պգ/մլ, իսկ ամենացածրը, ինչպես և ԻԼ-2-ի դեպքում, 11 և ավել անգամ լուծողների մոտ՝ 0,3±0,5պգ/մլ: Ոչ հաճախ լուծողների մոտ (0-5 անգամ) այն կազմել է 0,6±1,3պգ/մլ: ԻԼ-10-ի դեպքում դիտվել է լրիվ հակառակ պատկերը. ամենաբարձր արժեք դիտվել է չափազանց հաճախ լուծողների՝ 59,4±92,8պգ/մլ, ապա ոչ հաճախ լուծողների մոտ՝ 33,6±33,6պգ/մլ, իսկ ամենացածրը՝ հաճախ լուծողների մոտ՝ 26,7±32,4պգ/մլ: Ցիտոկինների մակարդակների վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն՝ կախված լուծի հաճախականությունից, չի դիտվել: Փաստորեն, օրական 11 և ավել անգամ լուծի պարագայում, ինչը համարվում է հիվանդության ծանրության ցուցանիշ, հիվանդության հենց սկզբից տեղի է ունենում հակաբորբոքային ցիտոկինների արտադրություն խթանում:

Հետազոտված հիվանդների 18,6%-ի մոտ փսխումը պահպանվել է 5 օրից ավել, գերակշռող մեծամասնության մոտ (76,7%) օրական կրկնվելով մինչև 5 անգամ, սակայն 5,8%-ի հաճախականությունը կազմել է 11 և ավել անգամ:

Կարճատև (մինչև 5 օր) և երկարատև (5 օր և ավել) փսխում ունեցողների մոտ ԻԼ-2-ի մակարդակը գրեթե նույնն է եղել՝ կազմելով համապատասխանաբար 0,2±1,0պգ/մլ և 0,3±0,9պգ/մլ, այն դեպքում, երբ ՈւՆԳ-α-ի և ԻԼ-10-ի մակարդակների ավելի բարձր արժեքներ դիտվել են կարճատև փսխողների մոտ՝ 0,7±1,4պգ/մլ և 30,2±32,9պգ/մլ համապատասխանաբար, այն դեպքում, երբ երկարատև փսխողների մոտ ՈւՆԳ-α-ն կազմել է 0,3±0,5պգ/մլ, իսկ ԻԼ-10-ինը՝ 25,3±24,7պգ/մլ: Ցիտոկինների մակարդակների համեմատությունը կարճատև և երկարատև փսխողների մոտ հավաստի տարբերություն չբացահայտեց:

Ցիտոկինների մակարդակը փսխման հաճախականության հետ համեմատելիս պարզվեց, որ ԻԼ-2 ընդհանրապես չի արտադրվել հաճախ (6-10 անգամ) և չափազանց հաճախ (11 և ավել անգամ) փսխողների մոտ, իսկ մինչև 5 անգամ փսխողների մոտ այն կազմել է 0,3±1,1պգ/մլ: ՈւՆԳ-α-ի առավելագույն արժեք գրանցվել է ոչ հաճախ փսխողների մոտ՝ 0,7±1,5պգ/մլ, նվազելով չափազանց հաճախ փսխողների մոտ՝

0,5±0,7պգ/մլ և հասնելով նվազագույն արժեքի 6-10 անգամ փսխողների մոտ՝ 0,3±0,5պգ/մլ: ԻԼ-10-ի նվազագույն արժեքը նույնպես դիտվել է 6-10 անգամ փսխողների մոտ՝ կազմելով 18,9±13,2պգ/մլ, իսկ առավելագույն արժեքը, ինչպես և ՈւՆԳ-α-ի դեպքում, գրանցվել է ոչ հաճախ փսխողների մոտ՝ 32,1±34,8պգ/մլ: Չափազանց հաճախ փսխողների մոտ ԻԼ-10-ի մակարդակը կազմել է 23,3±14,4պգ/մլ: Վերոնշյալ տարբերությունները վիճակագրորեն հավաստի չեն եղել:

Հետազոտության երկրորդ փուլով ցիտոկինները որոշվել են լավացման շրջանում: Այս խմբում մինչև 4 օր ջերմել են հիվանդների 60%-ը: Կրկին գերակշռել են ֆեբրիլ տենդ ունեցողները՝ 81,5%, հիպերֆեբրիլ ջերմոդներ չեն եղել: Ինչպես երևում է աղյուսակ 13-ից, կարճատև տենդ ունեցողների մոտ ԻԼ-2-ի մակարդակը կազմել է 0,3±1,71պգ/մլ, ՈւՆԳ-α-ինը՝ 0,9±2,0պգ/մլ և ԻԼ-10-ինը՝ 18,1±14,8պգ/մլ: Ավելի երկար ջերմոդ հիվանդների մոտ դիտվել են ԻԼ-2-ի և ՈւՆԳ-α-ի ավելի ցածր արժեքներ՝ 0±0,02պգ/մլ և 0,8±1,9պգ/մլ համապատասխանաբար, իսկ ԻԼ-10-ի մակարդակն այս խմբում եղել է ավելի բարձր՝ 24,4±24,3: Փաստորեն, լավացման շրջանում ևս երկարատև ջերմոդների մոտ դիտվել է ԻԼ-10-ի համեմատաբար ավելի բարձր մակարդակ:

Քանի որ լավացման փուլում հետազոտված հիվանդների մեջ հիպերֆեբրիլ ջերմոդներ չեն եղել, տենդի արտահայտվածությունն ուսումնասիրել ենք երկու՝ սուբֆեբրիլ և ֆեբրիլ ջերմոդների խմբերում: ԻԼ-2-ի մակարդակն ավելի բարձր է եղել սուբֆեբրիլ տենդով հիվանդների մոտ՝ 0,9±3,2պգ/մլ, այն դեպքում, երբ ֆեբրիլ ջերմոդների խմբում այն կազմել է ընդամենը 0,03±0,2պգ/մլ: ՈւՆԳ-α-ի առավելագույն արժեք դիտվել է ֆեբրիլ ջերմոդների մոտ՝ 1,0±2,1պգ/մլ, իսկ մոտ քառակի անգամ ցածր արժեք՝ սուբֆեբրիլ խմբում՝ 0,2±0,4պգ/մլ: ԻԼ-10-ի առավելագույն արժեքը նույնպես դիտվել է ֆեբրիլ տենդի դեպքում՝ 22,4±20,9պգ/մլ, սուբֆեբրիլի դեպքում այն կազմել է 14,9±7,3պգ/մլ:

Լուծը պահպանվել է 5 օրից ավել հիվանդների 65,2%-ի մոտ, ընդ որում 63,6%-ի մոտ՝ մինչև 5 անգամ, իսկ 6,1%-ի մոտ՝ 11 անգամից ավել:

Կարճատև լուծողների մոտ ԻԼ-2-ի, ՈւՆԳ-α-ի և ԻԼ-10-ի մակարդակները կազմել են՝ համապատասխանաբար 0,5±2,3պգ/մլ, 0,7±1,9պգ/մլ և 24,4±18,8պգ/մլ:

Երկարատև լուծ ունեցողների մոտ դիտվել են ԻԼ-2-ի և ԻԼ-10-ի ավելի ցածր ($0 \pm 0,02$ պգ/մլ և $18,9 \pm 19,4$ պգ/մլ), իսկ ՈւՆԳ-α-ի ավելի բարձր արժեքներ ($0,9 \pm 2,0$ պգ/մլ):

Լավացման շրջանում լուծի հաճախականության և ցիտոկինների միջև կապն ուսումնասիրելիս պարզվեց, որ ԻԼ-2-ի մակարդակը ամենաբարձրն է եղել ոչ հաճախ լուծողների մոտ՝ $0,3 \pm 1,7$ պգ/մլ, ապա նվազել է հաճախ լուծողների մոտ՝ $0,08 \pm 0,3$ պգ/մլ, իսկ չափազանց հաճախ լուծողների մոտ այն ընդհանրապես չի հայտնաբերվել՝ 0պգ/մլ: ՈւՆԳ-α-ի ամենաբարձր մակարդակն, ընդհակառակը, գրանցվել է հենց չափազանց հաճախ լուծողների խմբում՝ $1,4 \pm 2,1$ պգ/մլ, ամենացածրը՝ 6-10 անգամ լուծողների մոտ՝ $0,5 \pm 0,7$ պգ/մլ, իսկ ոչ հաճախ լուծողների մոտ այն կազմել է $1,0 \pm 2,3$ պգ/մլ: ԻԼ-10-ի դեպքում հաճախ և չափազանց հաճախ լուծողների խմբերում դիտվել են գրեթե նմանատիպ արժեքներ՝ համապատասխանաբար $23,8 \pm 24,6$ պգ/մլ և $23,6 \pm 29,3$ պգ/մլ: Այս ինտերլեյկինի նվազագույն արժեքը դիտվել է ոչ հաճախ լուծողների մոտ՝ $19,1 \pm 15,4$ պգ/մլ:

Փսխումը 5 օր և ավել պահպանվել է փսխող հիվանդների 22,6%-ի մոտ, դարձյալ գերակշռել են մինչև 5 անգամ փսխողները՝ 74,2%, սակայն 8,1%-ի մոտ փսխումները կրկնվել են 11 և ավել անգամ:

Կարճատև փսխում ունեցողների մոտ գրանցվել են ԻԼ-2-ի և ՈւՆԳ-α-ի ավելի ցածր մակարդակներ՝ 0պգ/մլ և $0,7 \pm 1,6$ պգ/մլ, ի տարբերություն երկար փսխողների՝ համապատասխանաբար $0,8 \pm 2,9$ պգ/մլ և $1 \pm 3,1$ պգ/մլ: ԻԼ-10-ի մակարդակը կարճատև փսխողների մոտ եղել է ավելի բարձր՝ $23,2 \pm 21,8$ պգ/մլ, քան երկարատև փսխողների մոտ՝ $12,6 \pm 5,7$ պգ/մլ:

Ցիտոկինների մակարդակը փսխման հաճախականության հետ համեմատելիս պարզվեց, որ ԻԼ-2 ընդհանրապես չի արտադրվել 0-5 և 6-10 անգամ փսխողների մոտ, իսկ 11 և ավել անգամ փսխողների մոտ այն կազմել է $2,2 \pm 4,9$ պգ/մլ՝ հավաստիորեն բարձր լինելով նախորդ երկու խմբերից: ՈւՆԳ-α-ի առավելագույն արժեք գրանցվել է հաճախ փսխողների մոտ՝ $1,2 \pm 3,5$ պգ/մլ, նվազելով ոչ հաճախ լուծողների մոտ՝ $0,8 \pm 1,6$ պգ/մլ և հասնելով նվազագույն արժեքի չափազանց հաճախ փսխողների մոտ՝ $0,3 \pm 0,2$ պգ/մլ:

**Ցիտոկինների մակարդակների համեմատությունը ըստ տենդի, լուծի և փսխման
տևողության և արտահայտվածության հիվանդության լավացման շրջանում
(Kruskal-Wallis test)**

Ախտանիշներ			ԻԼ-2 (պգ/մլ)	ՈւՆԳ- α(պգ/մլ)	ԻԼ-10(պգ/մլ)
Տենդ (n=65)	Տևողություն	մինչև 4 օր (n=39)	0,3±1,71	0,85±1,99	18,1±14,81
		5 օր և ավել (n=26)	0±0,02	0,79±1,86	24,38±24,26
	Արտահայտ- վածություն	Սուբֆերիլ (n=12)	0,92±3,18	0,23±0,43	14,88±7,28
		Ֆերիլ (n=53)	0,03±0,21	0,96±2,13	22,41±20,92
		Հիպերֆերիլ (n=0)	-	-	-
Լուծ (n=66)	Տևողություն	մինչև 4 օր (n=23)	0,54±2,3	0,74±1,91	24,4±18,81
		5 օր և ավել (n=43)	0±0,02	0,92±1,99	18,86±19,43
	Հաճախա- կանություն	0-5 անգամ (n=42)	0,26±1,7	0,99±2,32	19,11±15,41
		6-10 անգամ (n=20)	0,08±0,34	0,45±0,68	23,76±24,55
		11 և ավել անգամ (n=4)	0	1,43±2,05	23,55±29,34
Փսխում (n=62)	Տևողություն	մինչև 4 օր (n=48)	0	0,74±1,55	23,21±21,75
		5 օր և ավել (n=14)	0,79±2,94	1±3,12	12,61±5,7
	Հաճախա- կանություն	0-5 անգամ (n=46)	0	0,77±1,59	22,83±21,79
		6-10 անգամ (n=11)	0	1,19±3,52	15,61±12,74
		11 և ավել անգամ(n=5)	2,2±4,92*	0,26±0,21	13,72±5,82

* - առկա է վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն՝ համեմատած 0-5 և 6-10 անգամ փսխողների հետ (p=0,003)

ԻԼ-10-ի նվազագույն արժեքը նույնպես դիտվել է 11 և ավել անգամ փսխողների մոտ՝ կազմելով 13,7±5,8պգ/մլ, իսկ առավելագույն արժեքը՝ ոչ հաճախ փսխողների

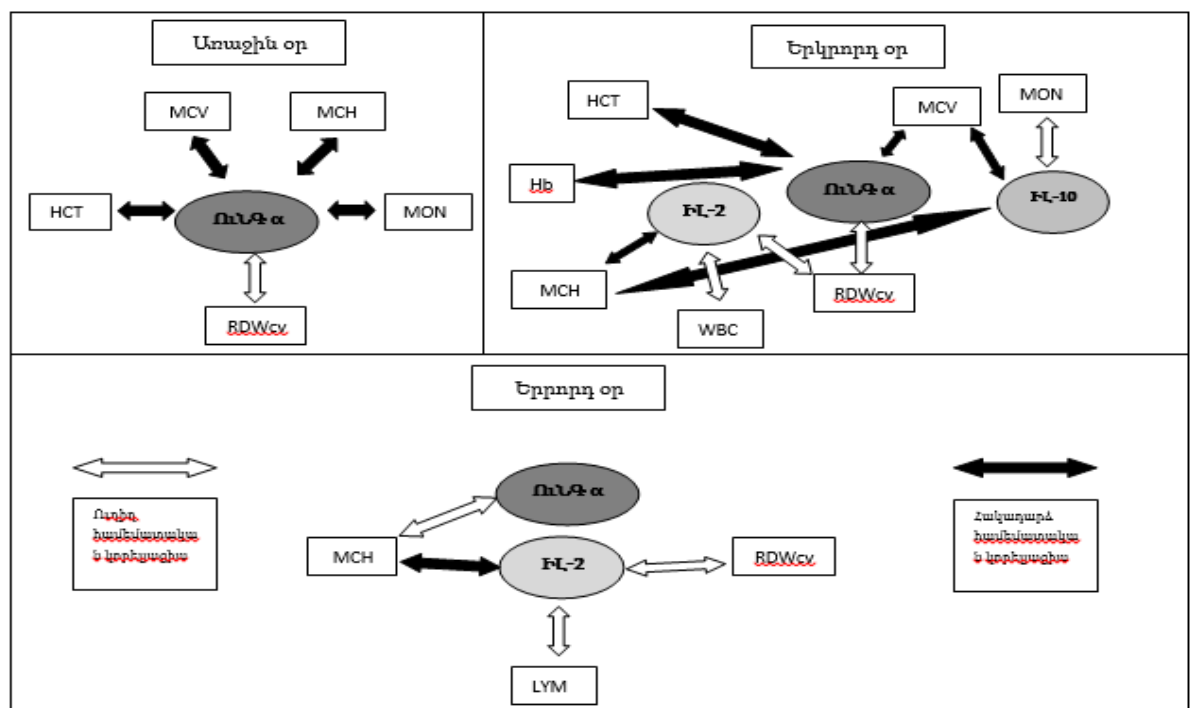
մոտ՝ $22,8 \pm 21,8$ ագ/մլ: Հաճախ փսխողների մոտ ԻԼ-10-ի մակարդակը կազմել է $15,6 \pm 12,7$ ագ/մլ:

Այսպիսով, վերոհիշյալ վերլուծություններից կարելի է եզրակացնել, որ ԻԼ-2-ի բարձր մակարդակը հիվանդության դինամիկայում կարող է վկայել փսխման հաճախականությամբ պայմանավորված հիվանդության ծանր ընթացքի մասին:

4.3 Կորելյացիոն վերլուծություն

Քանի որ մեր հետազոտությունում α' արյան ձևավոր տարրերի, α' ցիտոկինների մակարդակներն ուսումնասիրվել են ըստ հիվանդության օրերի, հետաքրքրություն ներկայացրեց այս երկու ցուցանիշների կորելյացիոն վերլուծությունը:

Հիվանդության առաջին օրը հայտնաբերվել են հավաստի հակադարձ կորելյացիոն կապեր ՌԻՆԳ- α -ի և հեմատոկրիտի ($r=-0,44$, $p=0,013$), էրիթրոցիտների միջին ծավալի ($r=-0,58$, $p=0,001$), էրիթրոցիտներում հեմոգլոբինի միջին քանակի ($r=-0,45$, $p=0,001$) և մոնոցիտների միջև ($r=-0,05$, $p=0,003$): Դրական կորելյացիոն կապ դիտվել է ՌԻՆԳ- α -ի և ըստ ծավալի էրիթրոցիտների բաշխվածության միջև ($r=+0,39$, $p=0,026$): ԻԼ-2-ի, ԻԼ-10-ի և արյան ձևավոր տարրերի միջև հիվանդության առաջին օրը հավաստի կորելյացիոն կապեր չեն դիտվել (նկար 16):



Նկար 16. Կորելյացիոն կապեր՝ ցիտոկինների և արյան ձևավոր տարրերի միջև՝ ըստ հիվանդության օրերի Ռ-ՎՎ հիվանդների մոտ

Հիվանդության երկրորդ օրը հավաստի դրական կորելյացիոն կապ է դիտվել ԻԼ-2-ի և էրիթրոցիտների ($r=+0,46$, $p=0,02$), ըստ ծավալի էրիթրոցիտների բաշխվածության ($r=+0,52$, $p=0,008$), ՌԻՆԳ- α -ի և ըստ ծավալի էրիթրոցիտների բաշխվածության ($r=+0,44$, $p=0,027$), ԻԼ-10-ի և մոնոցիտների ($r=+0,47$, $p=0,018$): Հավաստի

բացասական կապ դիտվել է ԻԼ-2-ի և էրիթրոցիտներում հեմոգլոբինի միջին քանակի ($r=-0,48$, $p=0,015$), ՈՒՆԳ- α -ի և հեմոգլոբինի ($r=-0,41$, $p=0,04$), հեմատոկրիտի ($r=-0,53$, $p=0,007$) և էրիթրոցիտների միջին ծավալի ($r=-0,39$, $p=0,05$), ԻԼ-10-ի և էրիթրոցիտների միջին ծավալի ($r=-0,40$, $p=0,048$), էրիթրոցիտներում հեմոգլոբինի միջին քանակի ($r=-0,39$, $p=0,001$) միջև:

Հիվանդության երրորդ օրը դիտվել է հավաստի բացասական կորելյացիոն կապ ԻԼ-2-ի և էրիթրոցիտներում հեմոգլոբինի միջին քանակի ($r=-0,45$, $p=0,048$) և դրական՝ ԻԼ-2-ի և լիմֆոցիտների ($r=+0,48$, $p=0,031$), ըստ ծավալի էրիթրոցիտների բաշխվածության ($r=+0,58$, $p=0,008$), ՈՒՆԳ- α -ի և էրիթրոցիտներում հեմոգլոբինի միջին քանակի ($r=+0,48$, $p=0,032$) միջև:

Հիվանդության հաջորդ օրերին հավաստի կորելյացիոն կապեր չեն բացահայտվել:

Այսպես, հիվանդության առաջին օրը դիտվում է լեյկոցիտների բարձր քանակ հաջորդ օրերի համեմատությամբ: ԻԼ-2-ի միջին արժեքը նույնպես բարձր է առաջին օրը, ապա նվազում է հաջորդ երկու օրերին, ինչն արտահայտվում է դրական կորելյացիոն կապով: Այդպիսի կորելյացիոն կապ դիտվում է նաև ԻԼ-2-ի միջին արժեքի և լիմֆոցիտների միջև հիվանդության 3-րդ օրը: Առաջին օրվա համեմատությամբ, հիվանդության երկրորդ օրը նվազում է ԻԼ-10-ի միջին մակարդակը և մոնոցիտների քանակը, որը նույնպես արտահայտվում է դրական կորելյացիոն կապով: Արյան էրիթրոցիտար ճյուղի ցուցանիշները համեմատաբար հաճախ հավաստի կորելյացիոն կապի մեջ եղել են ՈՒՆԳ- α -ի հետ:

ԳԼՈՒԽ 5. ՌՈՏԱՎԻՐՈՒՄԱՅԻՆ ՎԱՐԱԿԻ

ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՏԱՐԲԵՐ ԽՄԲԵՐՈՒՄ

5.1 ՌՎՎ ընթացքի առանձնահատկությունները տարբեր տարիքային խմբերում

Մեր հետազոտության խնդիրներից մեկը եղել է ՌՎՎ հիմնական կլինիկական ախտանիշների և ցիտոկինային պատասխանի ուսումնասիրությունը տարբեր տարիքային խմբերում: Հիվանդները բաժանվել են 2 տարիքային խմբի՝ մինչև 2 տարեկան (այսուհետ՝ **փոքրերի տարիքային խումբ**) և 2-5 տարեկան (այսուհետ՝ **մեծերի տարիքային խումբ**), ինչպես նկարագրված է նյութը և մեթոդները բաժնում:

Կլինիկական առանձնահատկություններից, ինչպես և ընդհանուր խմբում, ուսումնասիրվել են ՌՎՎ հիմնական տրիադայի՝ տենդի տևողությունը և արտահայտվածությունը, փսխման և լուծի տևողությունը և հաճախականությունը:

Փոքրերի տարիքային խմբում ընդգրկվել են 56 երեխա, որոնցից 3-ը չեն ջերմել, 7-ը չեն փսխել և մեկը չի լուծել: Մեծերի տարիքային խմբում ընդգրկվել են 70 երեխա, որոնցից 2-ը չեն ջերմել, 3-ը չեն փսխել և ևս 3-ը չեն լուծել:

Աղյուսակ 14-ում ներկայացված են տենդի, փսխման և լուծի բնութագրերը տարբեր տարիքային խմբերում: Ինչպես երևում է աղյուսակից, փոքր տարիքային խմբում տենդի միջին տևողությունը կազմել է 5 ± 2 օր, ընդ որում առավելագույն տևողությունը եղել է 10 օր (1 հիվանդի մոտ): Հիվանդները ջերմել են միջինում $38,5 \pm 0,7^\circ\text{C}$, առավելագույն ջերմաստիճանը կազմել է 40°C , որը նույնպես դիտվել է մեկ հիվանդի մոտ: Մեծերի մոտ տենդի տևողությունը մի փոքր կարճ է եղել՝ $4 \pm 2,2$ օր, առավելագույն տևողությունը կազմել է 11 օր (1 հիվանդի մոտ): Հիվանդները հիմնականում դարձյալ ջերմել են ֆեբրիլ թվերի վրա ($38,4 \pm 0,7^\circ\text{C}$), առավելագույն արժեք՝ 40°C , դիտվել է միայն մեկ հիվանդի մոտ:

Փսխման տևողությունը և հաճախականությունը վկայում են ինչպես ինտոքսիկացիայի, այնպես էլ աղեստամոքսային ուղու ախտահարման արտահայտվածության մասին [44, 45]: Այս ախտանիշի ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ փոքրերի խմբում փսխման միջին տևողությունը կազմել է $3 \pm 1,7$ օր, ամենաերկար տևողությունը եղել է 8 օր (1 հիվանդի մոտ): Միջինում երեխաները փսխել են օրական $5 \pm 2,7$ անգամ, առավելագույնը՝ 15 անգամ (2 հիվանդի մոտ):

Մեծերի խմբում փսխման տևողության միջին արժեքը ավելի կարճ է եղել՝ $3 \pm 1,3$ օր՝ պահպանվելով ամենաերկարը 7 օր (1 հիվանդի մոտ), իսկ հաճախականությունը կազմել է օրական $5 \pm 3,4$ անգամ: Այս խմբում փսխումները ամենաշատը կրկնվել են օրական 20 անգամ, ինչը դիտվել է 3 հիվանդի մոտ:

Լուծի՝ որպես ստամոքս-աղիքային ուղու ախտահարման հիմնական ախտանիշի բնութագիրն ուսումնասիրելիս պարզվեց, որ փոքրերի խմբում միջին տևողությունը կազմել է $6 \pm 2,7$ օր՝ առավելագույնը պահպանվելով 14 օր (1 հիվանդի մոտ): Այս խմբում հիվանդները միջինում լուծել են օրական $6 \pm 3,1$ անգամ, իսկ առավելագույնը 19 անգամ (1 հիվանդի մոտ): Մեծերի տարիքային խմբում լուծի միջին տևողությունը փոքր-ինչ կարճ է եղել՝ $5 \pm 2,4$ օր՝ առավելագույնս պահպանվելով 11 օր (2 հիվանդի մոտ): Լուծի միջին հաճախականությունը նույնպես ավելի քիչ է եղել՝ օրվա ընթացքում կազմելով 5 ± 3 անգամ, իսկ առավելագույնը՝ 20, դարձյալ 2 հիվանդի մոտ:

Աղյուսակ 14

ՌՎՎ հիվանդների տենդի, փսխման և լուծի ընդհանուր բնութագիրը տարբեր տարիքային խմբերում (Independent samples T-test, Mann-Withney tests)

Տարիքային խմբեր											
Ախտանիշներ	Փոքր տարիքային խումբ					Մեծ տարիքային խումբ					p արժեք
	Հիվ. թիվ	Միջին	Ստ. շեղ.	Մին.	Մաքս.	Հիվ. թիվ	Միջին	Ստ. շեղ.	Մին.	Մաքս.	
Տենդի տևողություն	53	5	2	1	10	68	4	2,2	1	11	0,75
Տենդի արտահայտվածություն	53	38,5	0,7	37,5	40	68	38,4	0,7	37,1	40	0,44
Փսխման տևողություն	49	3	1,7	1	8	67	3	1,3	1	7	0,09
Փսխման արտահայտվածություն	49	5	2,7	2	15	67	5	3,4	2	20	0,45
Լուծի տևողություն	55	6	2,7	1	14	67	5	2,4	1	11	0,61
Լուծի արտահայտվածություն	55	6	3,1	3	19	67	5	3	3	20	0,44

Երկու տարիքային խմբերում միջին ցուցանիշները համեմատելիս՝ վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն դիտվել:

Ինչպես նշել էինք վերևում, մեր ուսումնասիրության խնդիրը ոչ միայն ՌՎՎ հիմնական կլինիկական ախտանիշների տևողության և արտահայտվածության միջին արժեքների ուսումնասիրությունն է տարբեր տարիքային խմբերում, այլև դրանց համեմատումը՝ ըստ հիվանդության ծանրության մասին վկայող ցուցանիշների:

Տարբեր տարիքային խմբերում տենդի բնութագիրն ուսումնասիրելիս պարզվեց, որ մինչև 5 օր ջերմել են հիվանդների 63,5%-ը, մնացածը ջերմել են ավելի երկարատև: Փոքրերի տարիքային խմբում մինչև 5-րդ օրը ջերմել են հիվանդների 58,2%-ը, իսկ մեծերի՝ 69,5%-ը, սակայն երկու խմբերում տենդի տևողությունը համեմատելիս վիճակագրորեն նշանակալի տարբերություն չի դիտվել (աղյուսակ 15):

Աղյուսակ 15

Տենդի, լուծի և փսխման բնութագիրը տարբեր տարիքային խմբերում ՌՎՎ հիվանդների շրջանում (Crosstabulation χ^2 Pearson Chi-Square)

Ախտանիշներ			Փոքր տարիքային խումբ		Մեծ տարիքային խումբ		P-value
			Հիվ. թիվ	Հիվ. %	Հիվ. թիվ	Հիվ. %	
Տենդ	Տևողություն	մինչև 5օր	39	58,2	28	41,8	0,13
		5 օր և ավել	41	69,5	18	30,5	
	Արտահայտվածություն	սուբֆերիլ	10	15,9	18	31	0,139
		Ֆերիլ	52	82,5	39	67,2	
		հիպերֆերիլ	1	1,6	1	1,7	
Լուծ	Տևողություն	մինչև 5օր	19	28,8	27	48,2	0,07
		5 օր և ավել	47	71,2	29	51,8	0,022
	Հաճախականություն	0-5 անգամ	42	63,6	39	69,6	0,713
		6-10 անգամ	20	30,3	15	26,8	
		11 և ավել անգամ	4	6,1	2	3,6	
Փսխում	Տևողություն	մինչև 5օր	49	83,1	46	80,7	0,465
		5 օր և ավել	10	16,9	11	19,3	
	Հաճախականություն	0-5 անգամ	50	84,7	43	75,4	0,453
		6-10 անգամ	7	11,9	11	19,3	
		11 և ավել անգամ	2	3,4	3	5,3	

Տենդի արտահայտվածության ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ ընդհանուր առմամբ սուբֆերիլ տենդ ունեցել են հիվանդների 23,1%-ը, ֆերիլ՝ 75,2%-ը և հիպերֆերիլ՝ 1,7%-ը: Փոքր տարիքային խմբում հիվանդների զգալի մեծամասնությունը ջերմել է ֆերիլ թվերի վրա (82,5%), սուբֆերիլ ջերմել են հիվանդների 15,9%-ը և միայն մեկ հիվանդի մոտ է դիտվել հիպերֆերիլ տենդ:

Մեծերի տարիքային խմբում նույնպես գերակշռել են ֆերիլ տենդ ունեցողները (67,2%), սուբֆերիլ ջերմոցների տեսակարար կշիռը այս խմբում ավելի մեծ է եղել՝ 31%, հիպերֆերիլ տենդ ունեցել է 1 հիվանդ: Տարիքային խմբերը համեմատելիս՝ վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն չի դիտվել:

Լուծի բնութագրի ուսումնասիրությունը տարբեր տարիքային խմբերում տվել է հետևյալ արդյունքները: Ընդհանուր առմամբ մինչև հիվանդության 5-րդ օրը լուծել են հիվանդների 37,7%-ը, մնացածի մոտ լուծն ավելի երկար է պահպանվել: Փոքր տարիքային խմբում հիվանդների գերակշռող մեծամասնությունն ունեցել է 5 օրից ավել պահպանվող լուծ այն դեպքում, երբ ավելի մեծ տարիքային խմբի մոտավորապես կեսի մոտ է դիտվել երկարատև լուծ (51,8%), ինչը հաստատվեց նաև վիճակագրական համեմատությամբ ($p=0,022$): Լուծի երկարատևությունը փոքր տարիքային խմբում կարող է բացատրվել սննդում ավելի շատ կաթի և կաթնամթերքի օգտագործմամբ, քանի որ ՌՎՎ դեպքում, ինչպես նշել ենք գրականության վերլուծության մեջ, զարգանում է երկրորդային լակտազային անբավարարություն [89, 90]:

Հետազոտվել է նաև լուծի հաճախականությունը: Ընդհանուր առմամբ, հիվանդների կեսից ավելին լուծել են օրական 0-5 անգամ (66,4%), ավելի հաճախ՝ օրական 6-10 անգամ, լուծել են հիվանդների 28,7%-ը, և միայն 4,9%-ն են ունեցել օրական 11 անգամից հաճախ լուծ: Ինչպես փոքր, այնպես էլ մեծ տարիքային խմբերում գերակշռել է ոչ արտահայտված լուծը՝ 0-5 անգամ՝ կազմելով համապատասխանաբար 63,6% և 69,6%: Խիստ արտահայտված լուծը (11 և ավել անգամ) երկու անգամ ավելի հաճախ դիտվել է փոքր տարիքային խմբում, սակայն վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն տարիքային խմբերում չի դիտվել:

Փսխում ունեցող երեխաների մեծ մասի մոտ այդ ախտանիշը պահպանվել է մինչև հիվանդության 4-րդ օրը (81,9%) և միայն 18,1%-ի մոտ է այն շարունակվել ավելի երկար:

Փոքր և մեծ տարիքային խմբերում գրեթե հավասար քանակի հիվանդների մոտ դիտվել է կարճատև փսխում (մինչև 5 օր)՝ համապատասխանաբար 83,1% և 80,7%: Փսխման տևողության առումով տարիքային խմբերում հավաստի տարբերություն չի դիտվել:

Ուսումնասիրվել է նաև փսխման հաճախականությունը: Երկու տարիքային խմբերում էլ գերակշռել է օրական 0-5 անգամ փսխումը՝ փոքր տարիքային խմբում կազմելով 84,7%, իսկ մեծ տարիքային խմբում՝ 75,4%: Առավել հաճախ արտահայտված փսխումը գերակշռել է ավելի մեծ տարիքային խմբում, սակայն տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի չէ:

Տարիքային խմբերում ցիտոկինների՝ նորմալից բարձրացման հայտնաբերման հաճախականությունը հիվանդության սուր և լավացման շրջաններում ունեցել է նույն օրինաչափությունը, ինչ ընդհանուր խմբում, այսինքն գերազանցապես հայտնաբերվել է ԻԼ-10: Այսպես, հիվանդության սուր փուլում փոքրերի խմբում ԻԼ-2-ը նորմալից բարձր է եղել հիվանդների 10,5%-ի, ՈՒՆԳ-α-ն՝ 21,1%-ի, իսկ ԻԼ-10-ը՝ 92,1%-ի մոտ: Մեծերի խմբում ԻԼ-2-ը նորմալից բարձր է եղել հիվանդների 9,1%-ի, ՈՒՆԳ-α-ն՝ 23,6%-ի, իսկ ԻԼ-10-ը՝ 67,3%-ի մոտ: Լավացման շրջանում փոքրերի խմբում ԻԼ-2-ը նորմալից բարձր է եղել հիվանդների 7,1%-ի, ՈՒՆԳ-α-ն՝ 35,7%-ի, իսկ ԻԼ-10-ը՝ բոլոր հիվանդների մոտ: Մեծերի խմբում ԻԼ-2-ը նորմալից բարձր է եղել հիվանդների 2,5%-ի, ՈՒՆԳ-α-ն՝ 32,5%-ի, իսկ ԻԼ-10-ը՝ 92,5%-ի մոտ:

Տարիքային խմբերում ցիտոկինների նորմալից բարձրացման հայտնաբերման հաճախականությունները համեմատելիս հավաստի տարբերություններ չեն դիտվել:

Հետաքրքրություն է ներկայացրել նաև երկու տարիքային խմբերում ցիտոկինների միջին մակարդակների ուսումնասիրությունը հիվանդության սուր և լավացման շրջանում:

Հիվանդության սուր փուլում (I հետազոտություն) փոքր տարիքային խմբում ուսումնասիրվել է 38 երեխա, որոնցից արյունը վերցվել է հիվանդության $3 \pm 1,8$ օրը:

Նրանց մոտ ԻԼ-2-ի միջին մակարդակը կազմել է $0,3 \pm 1,0$ ագ/մլ, ՈՒՆԳ- α -ինը՝ $0,5 \pm 1,2$ ագ/մլ, իսկ ԻԼ-10-ինը՝ $40,0 \pm 47,7$ ագ/մլ:

Մեծ տարիքային խմբում ուսումնասիրվել է 55 երեխա, արյունը վերցվել է հիվանդության $2,4 \pm 1,6$ օրը: Այս խմբում դիտվել է ԻԼ-2-ի և ՈՒՆԳ- α -ի գրեթե նմանատիպ արդյունքներ՝ $0,2 \pm 1,0$ ագ/մլ և $0,6 \pm 1,4$ ագ/մլ համապատասխանաբար, այն դեպքում, երբ ԻԼ-10-ի արժեքը զգալիորեն և հավաստիորեն ավելի ցածր է եղել՝ կազմելով $25,7 \pm 25,8$ ագ/մլ ($p=0,020$):

Աղյուսակ 16

**Ցիտոկինների մակարդակների համեմատում տարբեր տարիքային խմբերում
հիվանդության սուր և լավացման շրջաններում (Mann-Withney test)**

Ցիտոկիններ	Տարիք	Հիվ. թիվ	Միջին	Ստ. շեղում	p-value
ԻԼ-2 (I հետ.)	0-23	48	0,29	0,98	0,464
	24-60	45	0,22	0,96	
ԻԼ-2 (II հետ.)	0-23	35	0,05	0,25	0,072
	24-60	33	0,33	1,91	
ԻԼ-10 (I հետ.)	0-23	48	40,04	47,70	0,020
	24-60	45	25,68	25,81	
ԻԼ-10 (II հետ.)	0-23	35	23,1	23,21	0,085
	24-60	33	17,75	13,16	
ՈՒՆԳ- α (I հետ.)	0-23	48	0,54	1,18	0,391
	24-60	45	0,62	1,44	
ՈՒՆԳ- α (II հետ.)	0-23	35	0,83	1,77	0,985
	24-60	33	0,82	2,11	

Լավացման շրջանում (II հետազոտություն) փոքր տարիքային խմբում ուսումնասիրվել է 28 երեխա, որոնցից արյունը վերցվել է հիվանդության $6,6 \pm 2,2$ օրը: Նրանց մոտ ԻԼ-2-ի միջին մակարդակը դինամիկայում իջել է՝ կազմելով $0,1 \pm 0,3$ ագ/մլ, ԻԼ-10-ինը նույնպես իջել է՝ $23,1 \pm 23,2$ ագ/մլ, իսկ ՈՒՆԳ- α -ի մակարդակը բարձրացել է՝ $0,8 \pm 1,8$ ագ/մլ: Մեծ տարիքային խմբում ուսումնասիրվել է 40 երեխա, որոնցից արյունը վերցվել է հիվանդության $5,9 \pm 2,0$ օրը: Այս խմբում բարձրացել է և՛ ԻԼ-2-ի ($0,3 \pm 1,9$ ագ/մլ), և՛ ՈՒՆԳ- α -ի ($0,8 \pm 2,1$ ագ/մլ) մակարդակը: ԻԼ-10-ի արժեքը այս խմբում

դինամիկայում նույնպես նվազել է՝ կազմելով $17,8 \pm 13,2$ ագ/մլ, սակայն տարիքային խմբերում երկրորդ հետազոտության դեպքում վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն չի դիտվել:

5.2 ՌՎՎ ընթացքի առանձնահատկությունները մոնո- և համակցված վարակների դեպքում

Մեր հետազոտության խնդիրներից մեկը եղել է ՌՎՎ կլինիկական և որոշ ախտաճագումնաբանական առանձնահատկությունների ուսումնասիրությունը մոնո- և համակցված վարակների դեպքում՝ պայմանավորված ախտածին կամ պայմանական ախտածին մանրէներով:

Այդ խնդրի իրականացման համար հիվանդները բաժանվել են վերոնշյալ երկու խմբերի, որոնցում համեմատել ենք երեք հիմնական կլինիկական ախտանիշների՝ տենդի, փսխման և լուծի, բնութագրերը, մասնավորապես, տենդի տևողությունը և արտահայտվածությունը, փսխման և լուծի տևողությունը և հաճախականությունը:

Հիմնվելով կղանքի բակտերիաբանական և ԻՖԱ հետազոտության արդյունքների վրա՝ ՌՎՎ 126 երեխաներից 103-ի մոտ ախտորոշվել է ՌՎՎ մոնովարակ, իսկ 23-ի մոտ ՌՎՎ-ը զուգակցվել է պայմանական ախտածին կամ ախտածին մանրէային վարակի հետ (համակցված վարակ): Համակցված վարակի դեպքում կղանքի բակտերիաբանական քննությամբ ՌՎՎ հիվանդների կեսից ավելի (56,5%) մոտ անջատվել է ոսկեգույն ստաֆիլոկոկ, 21,7%-ի մոտ՝ սալմոնելլա, 8,7%-ի մոտ՝ մորգանելլա, 8,7%-ի մոտ՝ պրոտեոս և մեկ հիվանդի մոտ՝ շիգելլա:

ՌՎՎ մոնովարակով 103 երեխաներից տենդ ունեցել են 98-ը, փսխում՝ 95-ը, իսկ լուծ դիտվել է 100 հիվանդի մոտ: Համակցված վարակով բոլոր հիվանդները ջերմել են, փսխում ունեցել են 21-ը, իսկ լուծ՝ 22-ը:

Ինչպես երևում է աղյուսակ 17-ից, որտեղ նկարագրված են տենդի, փսխման և լուծի բնութագրերը երկու խմբերում, մոնովարակի դեպքում տենդի միջին տևողությունը կազմել է $4 \pm 2,2$ օր, տենդի առավելագույն տևողությունը եղել է 11 օր, որը դիտվել է ընդամենը մեկ հիվանդի մոտ: Տենդի արտահայտվածությունը մոնովարակով հիվանդների խմբում միջինում կազմել է $38,4 \pm 0,7^{\circ}\text{C}$, առավելագույնը՝ $39,6^{\circ}\text{C}$, որը նույնպես գրանցվել է մեկ հիվանդի մոտ:

Փսխման տևողությունը մոնովարակի դեպքում եղել է $3 \pm 1,5$ օր, ընդ որում փսխումը երկու հիվանդի մոտ շարունակվել է առավելագույնը 7 օր: Հիվանդները օրվա

ընթացքում միջինում փսխել են $5 \pm 3,3$ անգամ, առավելագույնը՝ 20 անգամ (մեկ հիվանդ):

Լուծի միջին տևողությունը այս խմբում կազմել է $5 \pm 2,6$ օր՝ առավելագույնը տևելով 11 օր, իսկ միջին հաճախականությունը՝ օրական $5 \pm 2,8$ անգամ, հիվանդները լուծել են ամենաշատը օրական 20 անգամ (մեկ հիվանդ):

Աղյուսակ 17

Ռ-ՎՎ հիվանդների տենդի, փսխման և լուծի բնութագրերը մոնո- և համակցված վարակների դեպքում (Independent T-test, Mann-Whitney)

Խմբեր											
Ախտանիշներ	Մոնովարակ					Համակցված վարակ					p արժեք
	Հիվ. թիվ	Միջին	Ստ. շեղ.	Մին.	Մաքս.	Հիվ. թիվ	Միջին	Ստ. շեղ.	Մին.	Մաքս.	
Տենդի տևողություն	98	4	2,2	1	11	23	5	2,1	1	8	0,73
Տենդի արտահայտվածություն	98	38,4	0,7	37,1	39,6	23	38,7	0,8	37,4	40	0,13
Փսխման տևողություն	95	3	1,5	1	7	21	3	1,6	1	8	0,92
Փսխման հաճախականություն	95	5	3,3	2	20	21	4	1,7	2	10	0,12
Լուծի տևողություն	100	5	2,6	1	11	22	6	2,8	3	14	0,95
Լուծի հաճախականություն	100	5	2,8	3	20	22	7	4,2	3	20	0,04

Համակցված վարակի դեպքում տենդի տևողությունն ավելի երկար է եղել՝ կազմելով $5 \pm 2,1$ օր, առավելագույնը պահպանվել է 8 օր՝ երկու հիվանդի մոտ: Հիվանդները միջինում ջերմել են $38,7 \pm 0,8^\circ\text{C}$, որը դարձյալ ավելի բարձր է, քան մոնովարակի դեպքում: Տենդը հասել է իր առավելագույն արժեքին երկու հիվանդի մոտ՝ կազմելով 40°C :

Փսխման միջին տևողությունը գրեթե նույնն է եղել ($3 \pm 1,6$ օր) ինչ մոնովարակի դեպքում, սակայն առավելագույնը պահպանվել է 8 օր (մեկ հիվանդի մոտ): Փսխման

միջին հաճախականությունը օրվա ընթացքում եղել է ավելի քիչ՝ $4 \pm 1,7$, քան մոնոկարակի դեպքում, ընդ որում առավելագույնը կազմել է օրական 10 անգամ, այն դեպքում, երբ մոնոկարակով հիվանդների մոտ այդ ցուցանիշը եղել է 20:

Լուծի բնութագիրն ուսումնասիրելիս պարզվել է, որ համակցված վարակի դեպքում լուծը պահպանվել է ավելի երկար, քան մոնոկարակի դեպքում՝ $6 \pm 2,8$ օր, առավելագույնը տևել է 14 օր՝ մեկ հիվանդի մոտ: Հետաքրքիր է նշել, որ համակցված վարակի դեպքում հիվանդները լուծել են վիճակագրորեն հավաստի ($p=0,04$) շատ ավելի հաճախ՝ $7 \pm 4,2$, քան մոնոկարակի դեպքում, առավելագույն հաճախականությունը դարձյալ կազմել է 20 (մեկ հիվանդի մոտ):

Երկու խմբերում տենդի առավել մանրամասն բնութագիրն ուսումնասիրելիս պարզվեց, մոնոկարակի դեպքում մինչև 5-րդ օրը ջերմել են հիվանդների 65,3%-ը, իսկ համակցված վարակի դեպքում՝ 34,7%-ը (աղյուսակ 18):

Աղյուսակ 18

**Տենդի, լուծի և փսխման բնութագիրը մոնո- և համակցված ՌՎՎ դեպքում
(Crosstabulation χ^2 Pearson Chi-Square)**

Ախտանիշներ			Մոնոկարակ		Համակցված վարակ		P-value
			Հիվ. թիվ	Հիվ. %	Հիվ. թիվ	Հիվ. %	
Տենդ	Տևողություն	մինչև 5օր	64	65,3	11	47,8	0,084
		5 օր և ավել	34	34,7	12	52,2	
	Արտահայտվածություն	Սուբֆեբրիլ	24	24,5	4	17,4	0,41
		Ֆեբրիլ	74	75,5	17	73,9	
Փսխում	Տևողություն	մինչև 5օր	77	81,1	18	85,7	0,616
		5 օր և ավել	18	18,9	3	14,3	
	Հաճախականություն	0-5 անգամ	74	77,9	19	90,5	0,453
		6-10 անգամ	16	16,8	2	9,5	
		11 և ավել	5	5,3	0	0	
Լուծ	Տևողություն	մինչև 5օր	39	39	7	31,8	0,53
		5 օր և ավել	61	61	15	68,2	
	Հաճախականություն	0-5 անգամ	68	68	13	59,1	0,53
		6-10 անգամ	28	28	7	31,8	
		11 և ավել	4	4	2	9,1	

Տենդի արտահայտվածությունն ուսումնասիրելիս պարզվեց, որ ընդհանուր առմամբ սուբֆերիլ տենդ ունեցել են հիվանդների 23,1%-ը, ֆերիլ՝ 75,2%-ը և հիպերֆերիլ՝ 1,7%-ը: Մոնոլարակի դեպքում հիվանդների զգալի մեծամասնությունը ջերմել է ֆերիլ թվերի վրա (75,5%), սուբֆերիլ ջերմել են հիվանդների 24,5%-ը, հիպերֆերիլ տենդ այս խմբում չի դիտվել: Համակցված վարակի դեպքում նույնպես գերակշռել են ֆերիլ տենդ ունեցողները (73,9%), սուբֆերիլ ջերմոդների տեսակարար կշիռն այս խմբում ավելի փոքր է եղել՝ 17,4%, հիպերֆերիլ տենդ ունեցել են 2 հիվանդ:

Փսխում ունեցող երեխաների մեծ մասի մոտ այդ ախտանիշը պահպանվել է մինչև հիվանդության 5-րդ օրը (81,9%) և միայն 18,1%-ի մոտ է այն շարունակվել ավելի երկար: Երկու խմբերում գրեթե հավասար քանակի հիվանդների մոտ դիտվել է կարճատև փսխում՝ մինչև 5 օր (81,1% մոնոլարակի և 85,7% համակցված վարակի դեպքում): Ուսումնասիրվել է նաև փսխման հաճախականությունը:

Երկու խմբերում էլ գերակշռել է օրական մինչև 5 անգամ փսխումը՝ մոնոլարակի դեպքում կազմելով 74%, իսկ համակցված վարակի դեպքում՝ 90,5%: Առավել հաճախ արտահայտված փսխումը (11 և ավել անգամ) գերակշռել է մոնոլարակի դեպքում՝ 5,3%, այն դեպքում, երբ համակցված վարակի դեպքում 11 և ավել անգամ փսխողներ չեն եղել:

Լուծի բնութագրի ուսումնասիրությունը երկու խմբերում տվել է հետևյալ արդյունքները. մոնոլարակի դեպքում հիվանդների կեսից ավելին ունեցել են 5 օր և ավել պահպանվող լուծ (61%), համակցված վարակի դեպքում նույնպես գերակշռել են երկարատև լուծող հիվանդները (68,2%):

Հետազոտվել է նաև լուծի հաճախականությունը: Ինչպես մոնոլարակի, այնպես էլ համակցված վարակի դեպքում գերակշռել է ոչ արտահայտված լուծը՝ օրական մինչև 5 անգամ՝ կազմելով մոնո- և համակցված վարակի խմբերում, համապատասխանաբար, 68% և 59,1%: Խիստ արտահայտված լուծը (11 և ավել անգամ) դիտվել է 2 անգամ ավել համակցված վարակի դեպքում (9,1%)՝ ի տարբերություն մոնոլարակի՝ 4%, մնացած երեխաները լուծել են 6-10 անգամ, սակայն վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն խմբերում չի դիտվել:

Հետաքրքրություն է ներկայացրել նաև արյան ընդհանուր քննության ցուցանիշների համեմատությունն այս երկու խմբերում: Համեմատվել են էրիթրոցիտների, հեմոգլոբինի, հեմատոկրիտի, էրիթրոցիտների միջին ծավալի, էրիթրոցիտում հեմոգլոբինի միջին քանակի, ըստ ծավալի էրիթրոցիտների բաշխվածության, լեյկոցիտների, լիմֆոցիտների, մոնոցիտների, գրանուլոցիտների, թրոմբոցիտների և ԷՆԱ-ի միջին արժեքները ինչպես հիվանդության սուր փուլում (նշված է 1 թվով), այնպես էլ լավացման շրջանում (նշված է 2 թվով): Այդ ցուցանիշների միջին արժեքները բերված են աղյուսակ 19-ում:

Աղյուսակ 19

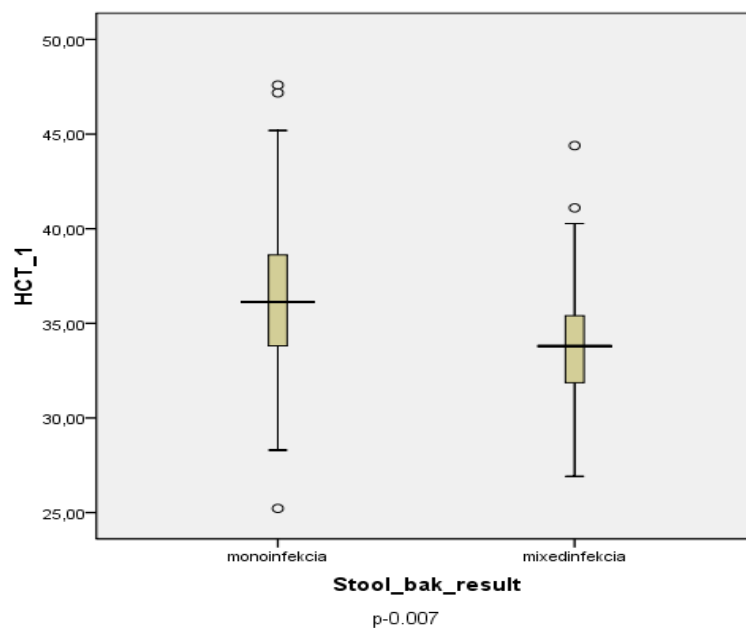
**Արյան ընդհանուր քննության արդյունքները մոնո- և
համակցված վարակների դեպքում (Wilcoxon signed rank test)**

Մոնովարակ (n=103/16)					Համակցված վարակ (n=23/7)				
Ցուցանիշներ	Միջին	Ստ. շեղ.	Մին.	Մաքս.	Միջին	Ստ. շեղ.	Մին.	Մաքս.	Նորմա
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>
Hem_1	125	11,85	88	157	121,09	13,61	92	147	120-160 g/L
Hem_2	114,81	15,28	75	137	116,86	19,68	97	144	120-160 g/L
RBC_1	4,54	0,37	3,68	5,38	4,54	0,58	3,23	5,85	3,7-5,6 x 10 ⁶ /μL
RBC_2	4,36	0,52	3,40	5,35	4,36	0,66	3,64	5,40	3,7-5,6 x 10 ⁶ /μL
HCT_1	36,23*	3,81	25,22	47,59	34,20	3,84	26,91	44,39	36-48%
HCT_2	33,12	4,65	21,68	39,73	34,02	7,20	25,09	44,09	36-48%
MCV_1	79,81	7,34	57	94	76,26	8,74	55	92	80-100 fL
MCV_2	77,13	7,37	58	88	78,43	10,50	64	91	80-100 fL
MCH_1	27,59	2,29	19,6	32	26,48	3,53	18,20	31,40	26-34 Pg
MCH_2	26,43	2,95	20,20	29,90	27,04	2,12	23,60	29,70	26-34 Pg
RDWcv_1	14,64	3,48	12	47,6	14,44	1,38	11,80	17,20	13-19 %
RDWcv_2	14,46	1,54	12,20	17,10	14,39	1,28	13	16,50	13-19%
WBC_1	10,16	4,81	3,36	32,22	9,47	3,69	3,35	19,01	4-10 x 10 ³ /μL
WBC_2	9,13	4,11	3,11	18,96	9,12	2,73	4,92	12,34	4-10 x 10 ³ /μL
LYM_1	2,52	1,63	0,51	9,78	2,72	1,96	0,44	6,02	1,2-3 x 10 ³ /μL

Աղյուսակ 19 (շարունակություն)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
LYM_2	5,36	3,07	1,31	13,05	3,98	1,90	2,02	7,40	$1,2-3 \times 10^3/\mu\text{L}$
MON_1	1,04	0,43	0,32	3,09	0,90	0,40	0,35	1,64	$0,09-0,8 \times 10^3/\mu\text{L}$
MON_2	0,95	0,44	0,06	1,65	1,33	0,61	0,78	2,45	$0,09-0,8 \times 10^3/\mu\text{L}$
NEU_1	6,59	4,45	1,07	28,34	5,85	3,54	1,70	14,56	$2-5,8 \times 10^3/\mu\text{L}$
NEU_2	2,83	1,52	1,31	5,79	3,80	1,68	1,48	6,29	$2-5,8 \times 10^3/\mu\text{L}$
PLT_1	394,98	125,34	182	814	358,17	130,52	189	654	$150-400 \times 10^3/\mu\text{L}$
PLT_2	357,44	148,52	138	682	346,57	98,78	253	502	$150-400 \times 10^3/\mu\text{L}$
ESR_1	14,27	8,30	4	40	13,21	8,91	6	40	2-15 մմ/ժամ
ESR_2	11,87	7,67	5	35	21,57	16,60	5	50	2-15 մմ/ժամ

Ինչպես երևում է աղյուսակից, միակ վիճակագրորեն հավաստի տարբերությունը ($p=0.007$) դիտվել է հեմատոկրիտի արժեքի մեջ. հիվանդության սուր փուլում հեմատոկրիտի արժեքն ավելի բարձր է եղել մոնոկլարակի դեպքում, քան համակցված ՌՎՎ դեպքում:



Նկար 16. Հեմատոկրիտի ցուցանիշները մոնո- և համակցված վարակի դեպքում

Համեմատել ենք նաև երկու խմբերում կոպրոլոգիական քննության տվյալները: Մոնովարակով հիվանդների խմբում կոպրոլոգիական հետազոտություն կատարվել է 99 հիվանդի, իսկ համակցված վարակով հիվանդների խմբում՝ 21 հիվանդի:

Մոնովարակով հիվանդների խմբում կղանքում միջին քանակով լորձ նկարագրվել է 54,6% հիվանդների մոտ, իսկ քիչ քանակով՝ 44,4%-ի մոտ, մեկ հիվանդ էլ ընդհանրապես լորձ չի ունեցել: Համակցված վարակով հիվանդներից 61,9%-ն են ունեցել միջին քանակով լորձ, իսկ 33,3%-ի մոտ լորձը եղել է քիչ քանակով, այս խմբից մեկ հիվանդի կղանքում լորձ չի դիտվել:

Կղանքում արյան առկայություն երկու խմբում էլ նկարագրվել է մեկական հիվանդի մոտ:

Լեյկոցիտների միջին քանակը մոնովարակով հիվանդների խմբում կազմել է 5 ± 2 /տեսադաշտում՝ առավելագույնը հասնելով 10-ի (3 հիվանդի մոտ), իսկ համակցված վարակով հիվանդների խմբում այն կազմել է 5 ± 3 /տեսադաշտում՝ առավելագույնը հասնելով 12-ի (1 հիվանդի մոտ):

Կոպրոլոգիական հետազոտությամբ նկարագրվել է նաև կղանքի գույնը: Մոնովարակով հիվանդների խմբում գերակշռել է կանաչ կղանքը՝ 70,7%, ապա շագանակագույն՝ 26,3%, իսկ 3 հիվանդ էլ ունեցել են դեղին կղանք: Համակցված վարակի դեպքում ոչ մի հիվանդ դեղին կղանք չի ունեցել ($p=0,00$), դարձյալ գերակշռել է կանաչ կղանքը՝ 66,7%, իսկ 33,3%-ի մոտ կղանքը եղել է շագանակագույն:

Այսպիսով, այն դեպքերում, երբ ՌՎՎ ընթացել է համակցված վարակի տեսքով, հիվանդների կեսից ավելի մոտ կղանքի բակտերիաբանական հետազոտությամբ անջատվել է ոսկեգույն ստաֆիլոկոկ: Մոնովարակով հիվանդների փսխման միջին հաճախականությունը գերազանցել է համակցված վարակով հիվանդների փսխման միջին արժեքին, ինչը կարող է վկայել հիվանդության առավելապես գաստրոէնտերիտիկ տարբերակի մասին մոնովարակի դեպքում: Լուծը հավաստիորեն ավելի հաճախ է եղել համակցված վարակի դեպքում, ինչը կարող է խոսել էնտերոկոլիտի արտահայտվածության մասին: Այս խմբում լուծի տևողությունը նույնպես գերազանցել է մոնովարակով հիվանդների լուծի տևողության միջին արժեքին: Համակցված վարակի դեպքում եղել են հիպերֆեբրիլ տենդ ունեցողներ, այն

դեպքում, երբ մոնոկարակի դեպքում տենդի այդպիսի բարձր արժեքներ չեն գրանցվել, ինչը կարող է վկայել համակցված վարակի դեպքում ինտոքսիկացիայի արտահայտվածության մասին: Մոնոկարակի դեպքում հիվանդության սուր փուլում հեմատոկրիտի միջին ցուցանիշը հավաստիորեն ցածր է եղել համակցված վարակի դեպքում հեմատոկրիտի միջին ցուցանիշից, ինչը վկայում է մոնոկարակի դեպքում առավել արտահայտված ջրազրկման մասին՝ որպես գաստրոէնտերիտի հետևանք:

Մեր հետազոտության խնդիրներից մեկը եղել է ցիտոկինների մակարդակի ուսումնասիրությունը մոնո- և համակցված ՌՎՎ դեպքում ինչպես հիվանդության սուր, այնպես էլ լավացման շրջանում: Հիվանդության սուր փուլում ցիտոկինների մակարդակը հետազոտվել է 93 երեխայի մոտ, որոնցից 68-ի մոտ դրանք հետազոտվել են նաև հիվանդության լավացման շրջանում:

Հիվանդության սուր փուլում (I հետազոտություն) ուսումնասիրվել է մոնոկարակով 76 երեխա, որոնցից արյունը վերցվել է միջինում հիվանդության $2,7 \pm 1,8$ օրը:

Աղյուսակ 20

Ցիտոկինների մակարդակների համեմատում մոնո- և համակցված վարակների դեպքում հիվանդության սուր և լավացման շրջաններում (Mann-Withney test)

Ցիտոկիններ	Խումբ	Հիվ. թիվ	Միջին	Ստ. շեղում	p-value
ԻԼ-2 (I հետ.)	Մոնո-	76	0,2	0,89	0,039
	Համակցված	17	0,52	1,25	
ԻԼ-2 (II հետ.)	Մոնո-	60	0,19	1,42	0,95
	Համակցված	8	0,19	0,53	
ՈԻՆԳ-α (I հետ.)	Մոնո-	76	0,56	1,33	0,63
	Համակցված	17	0,68	1,24	
ՈԻՆԳ-α (II հետ.)	Մոնո-	60	0,89	2,04	0,19
	Համակցված	8	0,36	0,39	
ԻԼ-10 (I հետ.)	Մոնո-	76	33,77	41,84	0,55
	Համակցված	17	30,08	24,46	
ԻԼ-10 (II հետ.)	Մոնո-	60	20,94	19,89	0,35
	Համակցված	8	17,24	11,31	

Նրանց մոտ ԻԼ-2-ի միջին մակարդակը կազմել է 0.2 ± 0.9 ագ/մլ, ՈՒՆԳ- α -ինը՝ 0.6 ± 1.3 ագ/մլ, իսկ ԻԼ-10-ինը՝ 33.8 ± 41.8 ագ/մլ (աղյուսակ 20):

Համակցված վարակով խմբում ուսումնասիրվել է 17 երեխա, արյունը վերցվել է միջինում հիվանդության 2.7 ± 1.5 օրը: Այս խմբում դիտվել է ԻԼ-2-ի ավելի բարձր արժեք 0.5 ± 1.3 ագ/մլ ($p=0.06$), ՈՒՆԳ- α -ի արժեքը նույնպես մի փոքր բարձր է եղել՝ 0.7 ± 1.2 ագ/մլ, այն դեպքում, երբ ԻԼ-10-ի արժեքը, համեմատած մոնոկլարակի հետ, ավելի ցածր է եղել՝ կազմելով 30.1 ± 24.5 ագ/մլ:

Լավացման շրջանում (II հետազոտություն) ուսումնասիրվել է մոնոկլարակով 60 երեխա, որոնցից արյունը վերցվել է հիվանդության 6.3 ± 2.2 օրը: Նրանց մոտ ԻԼ-2-ի միջին մակարդակը դինամիկայում գրեթե չի փոխվել՝ կազմելով 0.2 ± 1.4 ագ/մլ, ՈՒՆԳ- α -ի մակարդակը բարձրացել է՝ 0.9 ± 2.0 ագ/մլ, իսկ ԻԼ-10-ինը իջել է՝ կազմելով 20.9 ± 19.9 ագ/մլ: Համակցված վարակով ուսումնասիրվել է 8 երեխա, որոնցից արյունը վերցվել է հիվանդության 6.3 ± 1.8 օրը: Այս խմբում իջել է բոլոր ցիտոկինների մակարդակը՝ կազմելով՝ ԻԼ-2-ինը 0.2 ± 0.5 ագ/մլ, ՈՒՆԳ- α -ինը 0.4 ± 0.4 ագ/մլ և ԻԼ-10-ինը 17.2 ± 11.3 ագ/մլ:

Այսպիսով, ցիտոկինների միջին մակարդակների համեմատությունը մոնո- և համակցված ՌՎՎ դեպքում ցույց տվեց, որ հիվանդության սուր փուլում ԻԼ-2-ի միջին մակարդակը հավաստիորեն բարձր է համակցված վարակի դեպքում:

Հետաքրքիր էր ուսումնասիրել նաև առանձին ցիտոկինների նորմայից բարձրացման հանդիպման հաճախականությունը մոնո- և համակցված վարակի դեպքում:

Ինչպես երևում է աղյուսակ 21-ից համակցված վարակով բոլոր հիվանդների և մոնոկլարակով հիվանդների զգալի մեծամասնության մոտ (92,1%) ԻԼ-10-ը նորմայից բարձր է եղել հենց հիվանդության սկզբից: Սուր փուլում ԻԼ-2-ը հավաստիորեն շատ ավելի ($p=0.022$) հաճախ է գերազանցել նորման համակցված վարակի (23,5%), քան մոնոկլարակի դեպքում (6,6%): ՈՒՆԳ- α -ն մոնո- և համակցված վարակով խմբերում նորմայից բարձրացած է եղել գրեթե հավասար տոկոս դեպքերում (22,4% և 23,5% համապատասխանաբար):

Հիվանդության լավացման շրջանում ԻԼ-10-ը շարունակել է նորմայից բարձր մնալ համակցված վարակով բոլոր հիվանդների, իսկ մոնոկարակով 91,7%-ի մոտ: Այս շրջանում ԻԼ-2-ը նույնպես հավաստիորեն հաճախ է բարձրացել համակցված վարակի դեպքում՝ 12,5% ($p=0,05$) այն դեպքում, երբ մոնոկարակի դեպքում այն նորմայից բարձր է եղել 3,3% հիվանդների մոտ: ՈՒՆԳ-α-ն լավացման շրջանում նորմայից բարձրացած է եղել ավելի մեծ տոկոսով հիվանդների մոտ համակցված վարակի դեպքում (37,5%) այն դեպքում, երբ մոնոկարակով հիվանդների 33,3%-ն են ունեցել այս ցիտոկինի բարձրացում: Չնայած մեր ստացած հավաստի տարբերություններին, հաշվի նշված խմբերում առնելով հիվանդների փոքր քանակը, վերջնական եզրակացություններ անելու համար անհրաժեշտ են հետագա՝ առավել մեծաքանակ հետազոտություններ:

Աղյուսակ 21

**Առանձին ցիտոկինների բարձրացումը նորմայից մոնո և համակցված վարակի դեպքում հիվանդության սուր և լավացման շրջաններում
(Crosstabulation X^2 Pearson Chi-Square)**

Ցիտոկիններ	Սուր փուլ					Լավացման փուլ				
	Մոնոկարակ (n=76)		Համակցված (n=17)		P արժեք	Մոնոկարակ (n=60)		Համակցված (n=8)		P արժեք
	Հիվ. թիվ	%	Հիվ. թիվ	%		Հիվ. թիվ	%	Հիվ. թիվ	%	
ԻԼ-2	5	6,58	4	23,53	0,022	2	3,33	1	12,5	0,05
ՈՒՆԳ-α	17	22,37	4	23,53	0,44	20	33,3	3	37,5	0,98
ԻԼ-10	70	92,1	17	100	0,58	55	91,67	8	100	0,47

Այսպիսով, համակցված վարակի դեպքում հիվանդության հենց սկզբից ակտիվորեն խթանվում է ինչպես նախաբորբոքային ցիտոկին ԻԼ-2-ի, այնպես էլ հակաբորբոքային ցիտոկին ԻԼ-10-ի սինթեզը, այն դեպքում, երբ մոնոկարակով հիվանդների խմբում ԻԼ-2-ի այդպիսի ակտիվ պատասխան չի դիտվում, իսկ ԻԼ-10-ով պայմանավորված պատասխանը զիջում է համակցված վարակի դեպքում դիտվող պատասխանին:

Ա Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Գենետիկայի, մարէաբանության և մոլեկուլյար կենսաբանության ոլորտում գիտության և տեխնիկայի ժամանակակից ձեռքբերումները թույլ են տալիս ուսումնասիրել հիվանդությունների բնույթը բջջային և համակարգային մակարդակներով, հետազոտել տարբեր գործոնների ազդեցությունը հիվանդության ընթացքի և ելքի վրա, մշակել մեխանիզմներ դրանք կանխատեսելու և անհրաժեշտության դեպքում կանխարգելելու համար:

Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ ամբողջ աշխարհում սուր աղիքային վարակները հանդիսանում են մանկական հիվանդացության և մահացության հիմնական պատճառներից մեկը, և մինչև 5 տարեկան երեխաների մահվան պատճառների շարքում ՍԱՎ-ով պայմանավորված դիարեան զբաղեցնում է երկրորդ տեղը, որից տարեկան 760 հազար երեխա է մահանում՝ առաջացնելով լուրջ սոցիալական և տնտեսական խնդիրներ, կարևորվում է այդ վարակների ուսումնասիրությունը ժամանակակից տեսանկյունից [17, 48, 67, 110]:

Աղիքային վարակների պատճառագիտությունը չափազանց բազմազան է և կարող է պայմանավորված լինել ինչպես բակտերիաներով, պարզագույններով, այնպես էլ վիրուսներով, սնկերով և այլ միկրոօրգանիզմներով: Տնտեսական, սոցիալ-կենցաղային զարգացմանը, նոր դեղամիջոցների ստեղծմանը զուգահեռ փոխվում է նաև ՍԱՎ-ի պատճառագիտական կառուցվածքը: Այսպես, օրինակ, եթե նախորդ տասնամյակներում ՍԱՎ-ի պատճառ հիմնականում հանդիսանում էին բակտերիաները (սալմոնելաներ, շիգելաներ), ապա վերջին տարիներին, ըստ տարբեր հեղինակների, հետզհետե աճում է վիրուսներով և հատկապես ռոտավիրուսով պայմանավորված գաստրոէնտերիտների տեսակարար կշիռը՝ կազմելով դրանց գրեթե կեսը [18, 46, 47, 61, 104, 109]:

ՌՎՎ դեպքերը հավասարաչափ գրանցվում են բոլոր երկրներում, սակայն դրանից առաջացած բարդություններն ու մահվան դեպքերը հիմնականում գրանցվում են ոչ զարգացած տնտեսություն ունեցող երկրներում: Զարգացող երկրներում, որտեղ հոսպիտալացման 20%-70%-ը և տարեկան 800 հազարից 3 մլն մահվան դեպքերը

պայմանավորված են ռոտավիրուսով, տնտեսական վնասը հասնում է առավելագույն թվերի [62, 104, 129]:

Հաշվի առնելով ռոտավիրուսների գենետիկ բազմատարրությամբ պայմանավորված կլինիկական և համաճարակաբանական պատկերի առանձնահատկությունները տարբեր տարածաշրջաններում, հետզհետե ավելացող տվյալները վիրուսի համակարգային ազդեցության վերաբերյալ, և վերջինիս հետ կապված ախտածագումնաբանական մեխանիզմների անլիարժեք ուսումնասիրությունը և մեր երկրում այս վիրուսի վերաբերյալ կլինիկական տվյալների բացակայությունը՝ կարևորվում է ՌՎՎ կլինիկապաթոգենետիկ մեխանիզմների բացահայտմանն ուղղված աշխատանքների անհրաժեշտությունը:

Ելնելով վերոհիշյալից՝ մեր աշխատանքի նպատակն է եղել ռոտավիրուսային վարակի կլինիկալաբորատոր բնութագրի և ցիտոկինային պատասխանի դինամիկ փոփոխությունների ուսումնասիրությունը ինչպես հիվանդների ընդհանուր, այնպես էլ երեխաների տարբեր տարիքային խմբերում և համակցված վարակի դեպքում:

Առաջադրված խնդիրներին համապատասխան հետազոտվել են ՌՎՎ հիվանդ 126 երեխաներ՝ 0-5 տարիքային խմբում: Հիվանդների հետազոտման պլանով ուղղորդվելով՝ կատարվել է օբյեկտիվ գննում, լաբորատոր և գործիքային հետազոտություններ: Լաբորատոր հետազոտությունները ներառել են ինչպես համընդհանուր (արյան ընդհանուր և բիոքիմիական, կղանքի բակտերիաբանական և կոպրոլոգիական հետազոտություն և մեզի ընդհանուր հետազոտություններ), այնպես էլ հետազոտության յուրահատուկ մեթոդներ (կղանքում ՌՎՎ անտիգենի հայտնաբերում, արյան շիճուկում ԻԼ-2, ՈՒՆԳ- α , ԻԼ-10 ցիտոկինների մակարդակի որոշում ԻՖԱ մեթոդով):

Հետազոտության իրականացման ժամանակահատվածում՝ փետրվար-հունիս ամիսներին, հետազոտվել է 126 հիվանդ, որոնց 54,8%-ը կազմել են արական սեռի ներկայացուցիչները, երեխաների միջին տարիքը եղել է $28,7 \pm 13,3$ ամսական, գերակշռել են 12-23 ամսականները: Ամենաբարձր դիմելիությունը գրանցվել է ապրիլ և մայիս ամիսներին՝ համընկնելով գրականության մեջ նշվող սեզոնային առանձնահատկությունների տվյալներին [10, 44, 58, 63, 66, 113]:

Հիվանդների 71,4%-ը հոսպիտալացվել են առաջին երեք օրերին, ինչը վկայում է հիվանդության սուր սկզբի մասին [10, 44]: Համաճարակաբանական անամնեզի ուսումնասիրությամբ պարզվել է, որ երեխաների 19,8%-ը ունեցել են շփում նմանատիպ ախտանիշներով ընտանիքի անդամների հետ՝ պայմանավորելով ՌՎՎ փոխանցման շփումնակենցաղային ճանապարհը: Հետաքրքրություն է ներկայացրել այն փաստը, որ հիվանդների 19%-ը ստացել է ՌՎ պատվաստանյութ և, չնայած այդ հանգամանքին, վարակվել է ՌՎ-ով, ինչը կարող է վկայել ՌՎ ոչ պատվաստումային գենոտիպով վարակման մասին [21, 23]:

Հետազոտված հիվանդների գերակշռող մեծամասնության մոտ (87,3%) հիվանդությունն ընթացել է տիպիկ գաստրոէնտերիտիկ տարբերակով, չնայած դիտվել են նաև գաստրիտիկ, էնտերիտիկ, գաստրոէնտերոկոլիտիկ և էնտերոկոլիտիկ տարբերակները [10, 44, 45]:

Օբյեկտիվ զննմամբ գրեթե բոլոր հիվանդների մոտ առկա է եղել կլինիկական ախտանիշների տրիադան՝ տենդ, փսխում և լուծ: Տենդն առավելապես եղել է ֆեբրիլ (72,2%), միջինում տևել է 4 ± 2 օր: Փսխման միջին տևողությունը կազմել է 3 ± 1 օր՝ առավելագույնը՝ օրական 20 անգամ: Լուծը պահպանվել է ավելի երկար՝ միջինում 5 ± 3 օր՝ առավելագույնը՝ օրական 20 անգամ: Տիպիկ կլինիկական ախտանիշներին զուգահեռ, հիվանդների 17,5%-ը ունեցել են կատառալ երևույթներ քթահոսության, քթով դժվարացած շնչառության և բկանցքի հիպերեմիայի տեսքով, ինչը կարող է վկայել շնչուղիների՝ ՌՎ-ով ախտահարման մասին [5, 10, 44, 45]:

Հիվանդության սուր շրջանում արյան ընդհանուր քննության ցուցանիշների միջին արժեքների նորմայից շեղում դիտվել է հետևյալ բաղադրիչների պարագայում. հեմատոկրիտի և էրիթրոցիտների միջին ծավալի միջին արժեքները եղել են նորմայից փոքր-ինչ ցածր, իսկ մոնոցիտների և գրանուլոցիտների միջին արժեքները՝ նորմայից բարձր: Համեմատելով հիվանդության սուր և լավացման շրջաններում արյան ընդհանուր քննության ցուցանիշների միջին արժեքները՝ պարզվել է, որ հիվանդության լավացման շրջանում դիտվել է հեմոգլոբինի ($p=0.0029$), հեմատոկրիտի ($p=0.009$) և գրանուլոցիտների ($p=0.0003$) մակարդակների հավաստի նվազում:

Մեր հետազոտությունում առաջին անգամ ուսումնասիրվել են արյան ընդհանուր քննության ցուցանիշների փոփոխություններն ըստ հիվանդության օրերի: Հետաքրքրություն է ներկայացրել լեյկոցիտների քանակի վիճակագրորեն հավաստի նվազումը հիվանդության 2-րդ և 3-րդ օրերին՝ առաջին օրվա համեմատությամբ, ինչը հավանաբար կապված է լեյկոցիտների «միգրացիայի»՝ արյան հունից դեպի բորբոքային օջախ միգրացիայի հետ: Նմանատիպ հավաստի իջեցում դիտվել է նաև նեյտրոֆիլների ցուցանիշներում: Այս հանգամանքը նույնպես կարելի է բացատրել բորբոքային օջախում՝ աղիներում, նրանց արագ վերաբաշխմամբ և կուտակմամբ: Լիմֆոցիտների քանակն, ընդհակառակը, աստիճանաբար բարձրացել է՝ պայմանավորելով T-բջջային պատասխանի ակտիվացումը:

Արյան բիոքիմիական հետազոտության բոլոր ուսումնասիրված ցուցանիշների միջին մակարդակները եղել են նորմայի սահմանում:

Կոպրոլոգիական հետազոտությամբ լեյկոցիտների միջին քանակը կազմել է 5 ± 2 տեսադաշտում, ինչը խոսում է միջին արտահայտվածության բորբոքման մասին: Հիվանդների 3,2%-ի մոտ կղանքում առկա են եղել էրիթրոցիտներ, 2 հիվանդ էլ ունեցել են տեսանելի արյուն:

Կղանքում ՌՎ անտիգենի որոշմանը զուգահեռ կատարված կղանքի բակտերիաբանական հետազոտության արդյունքներից պարզվեց, որ երեխաների գերակշռող մեծամասնության մոտ (81,7%) հիվանդությունն ընթացել է մոնոկարակի տեսքով, մնացած 18,3% հիվանդների մոտ համակցվել է պաթոգեն կամ պայմանական պաթոգեն միկրոօրգանիզմների հետ, որից 56,5% դեպքերում անջատվել է ոսկեգույն ստաֆիլակոկ, 21,7%՝ *Salmonella*, եզակի դեպքերում՝ *Morganella*, *Proteus* և *Shigella*:

Ըստ անհրաժեշտության կատարված գործիքային հետազոտությունների արդյունքում ՌԻՁՀ-ով ախտաբանական փոփոխություններ (հիմնականում հաստ աղու թուլացած պերիստալտիկա, պատերի հաստացում) հայտնաբերվել են 10, իսկ ռենտգենաբանորեն (հիմնականում բրոնխիտի պատկեր)՝ 24 հիվանդի մոտ: Հաշվի առնելով գրականության այն տվյալները, որ ՌՎ կարող է հանդիսանալ բիլիար համակարգի և ենթաստամոքսային գեղձի հիվանդությունների առաջացման պատճառ [38], մենք համեմատեցինք ՌԻՁՀ-ով ախտաբանական փոփոխություններ ունեցող և

չունեցող հիվանդների արյան բիոքիմիական հետազոտության արդյունքները: Համեմատության արդյունքում երկու խմբերում հավաստի տարբերություններ չդիտվեցին, ինչը կարող է վկայել միջին ծանրության ընթացքի դեպքում այդ փոփոխությունների բացակայության կամ դրանց ավելի ուշ զարգացման մասին:

Մեր խնդիրներից մեկը եղել է բնածին և ադապտիվ իմունիտետի որոշ բաղկացուցիչների դերի ուսումնասիրությունը ՌՎՎ ախտածագումնաբանության մեջ, մասնավորապես ԻԼ-2-ի, ՈՒՆԳ- α -ի և ԻԼ-10-ի հայտնաբերման հաճախականության, միջին մակարդակների ուսումնասիրությունը ըստ հիվանդության օրերի և հիվանդության սուր և լավացման շրջաններում:

Գիտոկինների մակարդակը ընդհանուր խմբում ուսումնասիրելիս պարզվեց, որ հիվանդների մեծամասնության մոտ (71,2%) հայտնաբերվել է միայն մեկ ինտերլեյկինի մակարդակի բարձրացում՝ առավել հաճախ այդ ինտերլեյկինը եղել է ԻԼ-10-ը (69,1%), որին հաջորդել է ՈՒՆԳ-ն (2,1%): Միայն ԻԼ-2-ի բարձրացում հիվանդների մոտ չի դիտվել: Միաժամանակ երկու ինտերլեյկինի մակարդակի բարձրացում դիտվել է հիվանդների 20,6%-ի մոտ հետևյալ կոմբինացիաներով՝ ՈՒՆԳ + ԻԼ-10՝ 15,5% դեպքերում, ԻԼ-2 + ԻԼ-10՝ 4,1% դեպքերում և ԻԼ-2 + ՈՒՆԳ՝ 1% դեպքերում: Հիվանդների 4,1%-ը ունեցել են միաժամանակ 3 ցիտոկինների մակարդակի բարձրացում, նույնքան քանակի հիվանդների մոտ էլ բոլոր ցիտոկինները տատանվել են նորմայի սահմանում: Ընդհանուր առմամբ, ԻԼ-10-ի բարձրացում ունեցել են հիվանդների 92,8%-ը, ՈՒՆԳ- α -ի բարձրացում՝ 22,7%, ԻԼ-2-ի՝ 9,2%-ը: Այսպիսով, ՌՎ-ն կարող է հանդիսանալ տրիգեր բնական իմուն համակարգի մեդիատորների՝ ԻԼ-10-ի և ՈՒՆԳ- α -ի սինթեզի համար: Վերջիններս, ունենալով հակաբորբոքային ակտիվություն և հենց հիվանդության սկզբում ակտիվորեն սինթեզվելով, արգելակող գործոններ են հանդիսանում բորբոքման հետագա տարածման և աուտոագրեսիայի համար: Ի տարբերություն բնական իմունիտետի՝ ադապտիվ իմուն համակարգի մեդիատորի՝ ԻԼ-2 ՌՎ-ով պայմանավորված ակտիվ սինթեզ հիվանդության սուր փուլում տեղի չի ունենում: Ինչպես հայտնի է, վերջինիս ակտիվացման համար անհրաժեշտ է ժամանակ [24]: Հետևաբար, մեր ստացած տվյալները բնական իմուն համակարգի հակա- և նախաբորբոքային մեդիատորների միաժամանակյա ակտիվության և ադապտիվ

իմունիտետի մեդիատորի՝ ԻԼ-2-ի, հայտնաբերման բացակայության վերաբերյալ վկայում են առավելապես հիվանդության բնականոն ընթացքի և իմուն պատասխանի նորմալ ընթացքի մասին: Կարելի է ենթադրել նաև, որ ՌՎՎ դեպքում գերակշռում է հակամարմինների սինթեզով պայմանավորված հումորալ պատասխանը, իսկ T-հիշողության բջիջների սինթեզը կատարվում է կա՛մ ուշ, կա՛մ ոչ լիարժեք, ինչով էլ կարելի է բացատրել երեխաների մոտ ՌՎՎ ռեինֆեկցիաների հնարավորությունը [32]:

Վերոհիշյալ ենթադրությունները հաստատվեցին նաև ցիտոկինների միջին մակարդակների՝ ըստ օրերի ուսումնասիրության ժամանակ: Հիվանդության հենց առաջին օրվանից զգալի բարձր է եղել ԻԼ-10-ի մակարդակը՝ կազմելով միջինը $34,03 \pm 31,74$ պգ/մլ: Հիվանդության 7-րդ օրվանից սկսած՝ այն հավաստիորեն իջել է, սակայն շարունակել է մնալ նորմայից բարձր թվերի վրա մինչև հիվանդության 10-րդ օրը: ՈՒՆԳ- α -ն նույնպես բարձրացել է հիվանդության ընթացքում՝ հասնելով իր առավելագույն արժեքին հիվանդության 7-րդ օրը, ապա իջել՝ նորմայի հասնելով 10-րդ օրը: ԻԼ-2-ի պատասխանը առաջին 6 օրերին եղել է բավականին թույլ, իսկ 7-րդ օրվանից այս Ինտերլեյկինը ընդհանրապես չի հայտնաբերվել արյան մեջ:

Վերոհիշյալ ցիտոկինների միջին մակարդակների համեմատությունը հիվանդության սուր և լավացման շրջաններում հավաստի տարբերություններ չբացահայտեց: Այսինքն, հակա- և նախաբորբոքային ցիտոկինների բարձր ակտիվությամբ պայմանավորված՝ իմուն բորբոքումը շարունակվում է նույնիսկ կլինիկական ախտանիշների մարման շրջանում:

Քանի որ մեր հետազոտությունում և՛ արյան ձևավոր տարրերի, և՛ ցիտոկինների մակարդակներն ուսումնասիրվել են ըստ հիվանդության օրերի, հետաքրքրություն ներկայացրեց այս երկու ցուցանիշների կորելյացիոն վերլուծությունը, որը հաստատեց ցիտոկինների մակարդակների փոփոխությունների կորելյացիոն կապը արյան ձևավոր տարրերի ցուցանիշների փոփոխության հետ: Հայտնաբերվել են հավաստի ուղիղ կորելյացիոն կապեր ԻԼ-2-ի և լեյկոցիտների, լիմֆոցիտների, ԻԼ-10-ի և մոնոցիտների միջև: Հակադարձ կորելյացիոն կապեր դիտվել են ՈՒՆԳ- α -ի և հեմոգլոբինի, հեմատոկրիտի, էրիթրոցիտների միջին ծավալի, էրիթրոցիտներում հեմոգլոբինի միջին քանակի, մոնոցիտների միջև:

Մեր խնդիրներից է եղել նաև ցիտոկինների միջին մակարդակների համեմատությունը՝ կախված հիմնական կլինիկական ախտանիշների (տենդի, փսխման և լուծի) տևողությունից և արտահայտվածությունից: Հիվանդության սուր փուլում մենք չգտանք ցիտոկինների միջին մակարդակների հավաստի տարբերություններ՝ կախված կլինիկական ախտանիշներից, ինչը, ինչպես արդեն նշել էինք, կարող է խոսել հիվանդության կլինիկական ընթացքի և իմուն բորբոքման ժամկետային առումով չհամընկնելու մասին:

Ելնելով այն հանգամանքից, որ պաթոգեն կամ պայմանական պաթոգեն միկրոօրգանիզմների առկայությունը ադիներում կարող է ազդել ՌՎՎ կլինիկական և պաթոգենետիկ առանձնահատկությունների վրա [28], որոշվեց համեմատել ՌՎՎ կլինիկական բնութագիրը և ԻԼ-2, ՈՒՆԳ- α , ԻԼ-10 ցիտոկինային պատասխանի առանձնահատկությունները մոնո- և համակցված վարակի դեպքում:

Նշված խմբերի հիվանդների կլինիկական բնութագիրն ուսումնասիրելիս պարզվեց, որ համակցված վարակի դեպքում հիվանդները լուծել են հավաստիորեն ավելի հաճախ (միջինում 7 ± 4 անգամ), քան մոնովարակի դեպքում (միջինում 5 ± 3 անգամ), հավանաբար կապված կոլիտի միացմամբ: Երկու խմբերում հավաստի տարբերություն է դիտվել նաև սուբֆերիլ, ֆերիլ և հիպերֆերիլ ջերմոդների միջև: Համակցված վարակի դեպքում եղել են հիպերֆերիլ տենդ ունեցողներ, այն դեպքում, երբ մոնովարակի դեպքում տենդի այդպիսի բարձր արժեքներ չեն գրանցվել, ինչը կարող է վկայել համակցված վարակի դեպքում ինտոքսիկացիայի արտահայտվածության մասին:

Բացի կլինիկական ախտանիշներից, ուսումնասիրվել է նաև ցիտոկինային պատասխանի առանձնահատկությունները՝ մասնավորապես նորմայից բարձրացման հայտնաբերման հաճախականությունը: Պարզվել է, որ ԻԼ-2-ը հավաստիորեն ավելի շատ հիվանդների մոտ է եղել նորմայից բարձր համակցված վարակով երեխաների խմբում ինչպես հիվանդության սուր, այնպես էլ լավացման շրջաններում: Սա հավանաբար բացատրվում է նրանով, որ համակցված վարակով հիվանդների խմբում հարուցիչներից գերակշռել է ոսկեգույն ստաֆիլակոկը, որը տրիգեր է հանդիսանում հենց ԻԼ-2-ի խթանման համար: Ուսումնասիրվել են նաև ցիտոկինների միջին

մակարդակները հիվանդության սուր և լավացման շրջաններում: Համակցված վարակի դեպքում լավացման շրջանում ԻԼ-2-ի մակարդակը դարձյալ հավաստիորեն բարձր է եղել, քան մոնովարակի դեպքում:

Քանի որ վերլուծած գրականության տվյալներում տեղ էին գտել տարիքային գործոնով պայմանավորված ՌՎՎ ընթացքի ծանրության վերաբերյալ եզրակացություններ [28], մենք որոշեցինք ուսումնասիրել այս վարակի կլինիկական բնութագիրը և ցիտոկինային պատասխանի առանձնահատկությունները երեխաների տարբեր տարիքային խմբերում (մինչև 2 տարեկան և 2-5 տարեկան՝ ըստ ԱՀԿ-ի ուղղորդման): Պարզվեց, որ 5 օրից երկար պահպանվող լուծ հավաստիորեն ավելի հաճախ ունեցել են փոքր տարիքային խմբի երեխաները: Մյուս հիմնական կլինիկական ախտանիշների տևողության և արտահայտվածության միջև տարբերություններ չեն դիտվել:

Ցիտոկինների միջին մակարդակների ուսումնասիրությունը այս երկու խմբերում, հիվանդության սուր և լավացման շրջաններում ցույց տվեց, որ սուր փուլում փոքր տարիքային խմբում ԻԼ-10-ի մակարդակը հավաստիորեն ավելի բարձր է, քան մեծ տարիքային խմբում: Հաշվի առնելով փոքր տարիքային խմբում իմուն պատասխանի առավել արտահայտված անլիարժեքությունը՝ կարելի է ենթադրել, որ հենց հիվանդության սկզբում օրգանիզմը սինթեզում է մեծ քանակով հակաբորբոքային ցիտոկին՝ փորձելով կարգավորել և սահմանափակել բորբոքային գործընթացը:

Այսպիսով, մեր ստացած տվյալները վկայում են այն մասին, որ մոնոռոտավիրուսային վարակի բնականոն ընթացքի դեպքում առաջնահերթ է բնական իմունիտետի մեղիատորների դերը, իսկ ադապտիվ իմունիտետի մեղիատորները կա՛մ չեն պատասխանում, կա՛մ պատասխանում են ավելի ուշ, իսկ պայմանական պաթոգեն միկրոօրգանիզմների հետ համակցման դեպքում դիտվում է նաև ադապտիվ իմուն պատասխանի մեղիատորների սինթեզի համատեղ ակտիվացում:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Ռոտավիրուսի՝ Հայաստանում շրջանառող տարբերակներով պայմանավորված կլինիկական ընթացքը բնութագրվում է սուր սկզբով, գաստրոէնտերիտի գերակշռմամբ, ֆեբրիլ տենդի և չափավոր արտահայտված լուծի և փսխման զուգակցմամբ: Հիվանդության դինամիկայում լեյկոցիտների և նեյտրոֆիլների քանակի նվազմանը զուգահեռ դիտվում է լիմֆոցիտների քանակի աճ: ՌՎՎ պատվաստանյութ ստանալու փաստը չի կանխում հետագայում վարակի առաջացումը:

2. Սուր փուլում արյան շիճուկում հետազոտված ԻԼ-2, ՈՒՆԳ-α և ԻԼ-10 ցիտոկիններից հիվանդների գերակշռող մեծամասնության մոտ (71,2%) նորմայից բարձր է եղել միայն մեկ ցիտոկինի մակարդակ՝ գերազանցապես ԻԼ-10, միաժամանակ 2 ցիտոկինի նորմայից բարձրացման դեպքում գերակշռել է ՈՒՆԳ-α+ԻԼ-10 համակցումը, եզակի դեպքերում հայտնաբերվել է 3 ցիտոկինի նորմայից բարձրացում: Նույն օրինաչափությունը դիտվել է լավացման շրջանում: Առաջին օրից զգալի բարձր է եղել ԻԼ-10-ի միջին մակարդակը, որը չի հասել նորմայի լավացման շրջանում: ՈՒՆԳ-α-ի միջին մակարդակն առավելագույնին հասել է հիվանդության 7-րդ օրը: ԻԼ-2-ի միջին մակարդակը հետազոտության առաջին օրերին եղել է նորմային մոտ, հետագայում՝ ընդհանրապես չի հայտնաբերվել: Ցիտոկինների միջին մակարդակները դինամիկայում չեն տարբերվել:

3. Հիվանդության լավացման շրջանում ԻԼ-2-ի միջին մակարդակը հավաստիորեն բարձր է եղել փսխման հաճախականությամբ պայմանավորված հիվանդության ծանր ընթացքի դեպքում: Հայտնաբերվել են ուղիղ կորելյացիոն հավաստի կապեր ԻԼ-2-ի և լեյկոցիտների, լիմֆոցիտների, ԻԼ-10-ի և մոնոցիտների միջև: Հակադարձ կորելյացիոն կապեր դիտվել են ՈՒՆԳ-α-ի և հեմոգլոբինի, հեմատոկրիտի, էրիթրոցիտների միջին ծավալի, էրիթրոցիտներում հեմոգլոբինի միջին քանակի, մոնոցիտների միջև:

4. Մինչև 2 տարեկան երեխաների խմբում տևական լուծը հավաստիորեն ավելի հաճախ է դիտվել, ԻԼ-10-ի միջին մակարդակը սուր շրջանում հավաստի բարձր է եղել մեծ տարիքի երեխաների համեմատությամբ: Ցիտոկինների նորմայից բարձրացման հայտնաբերման հաճախականությունը տարիքային խմբերում հիվանդության դինամիկայում հավաստիորեն չի տարբերվել:

5. Համակցված ռոտավիրուս-բակտերիալ վարակով հիվանդների խմբում լուծը հավաստիորեն ավելի հաճախ է եղել: Նույն խմբում հիվանդության սուր շրջանում դիտվել է ԻԼ-2-ի հավաստի բարձր միջին մակարդակ, մոնոռոտավիրուսային վարակով խմբի համեմատությամբ:

ԱՌԱՋԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

- ✓ ՌՎՎ բնորոշ կլինիկական ախտանիշներ ունեցող հիվանդներին պարտադիր կերպով հետազոտել կղանքում ՌՎ անտիգենի հայտնաբերման վերաբերյալ, նույնիսկ ՌՎ պատվաստման փաստի առկայության դեպքում:
- ✓ Պարտադիր կերպով կազմակերպել ՌՎՎ հիվանդների հսկողություն ստացիոնարից դուրս գրվելուց հետո՝ հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ իմուն բորբոքային գործընթացները շարունակվում են՝ չնայած կլինիկական լավացմանը:
- ✓ Համակցված ՌՎՎ հիվանդներին և մինչև 2 տարեկան երեխաներին ցուցաբերել մասնահատուկ մոտեցում՝ հաշվի առնելով կլինիկական ախտանիշների առավել արտահայտվածությունը:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Ասոյան Ա.Վ. Պատվաստումների ազգային օրացույցում ռոտավիրուսային պատվաստումների ներդրման ազգային խորհրդակցություն, 2012, հունիսի 27:
2. Հայաստանի Հանրապետությունում ռոտավիրուսային պատվաստումների իրականացման մասին Հայաստանի Հանրապետության առողջապահության նախարարի հրաման, N 2414-Ա, 23.10.2012թ:
3. Հավելված ՀՀ առողջապահության նախարարի 2013 թվականի մայիս 8-ի N1269-Ա հրամանի ռոտավիրուսային վարակի դետեքային (պարեկ) համաճարակաբանական հսկողություն և ռոտավիրուսային պատվաստումների արդյունավետության գնահատում, 2012:
4. Մանուկյան Կ.Ղ. Ռոտավիրուսային ինֆեկցիայի համաճարակաբանական բնութագիրը Հայաստանում: ԺԴ.00.16. մասնագիտությամբ բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսություն – Երևան, 1996 - 114 էջ:
5. Аглямова Т.А., Хаертынова И.М., Лазаренко О.Г., Гизатулин Р.М. Ротавирусная инфекция у детей // Материалы III ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2011. – С.10.
6. Бабик Р.К., Корнеева Е.В., Клинико-иммунологические особенности ротавирусной инфекции у детей//Вестник Южно-Уральского государственного университета (Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура). – 2011, выпуск № 26 (243). – С. 53-56.
7. Богоносова Н.Н., Борищук У.А., Киклевич В.Т. Роль кандидоза в развитии ротавирусной инфекции у детей // Материалы III ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2011. – С. 49-50.
8. Бурганова А.Н., Хунафина Д.Х., Кутуев О.И., Мамон А.П. и др. Клинико-эпидемиологические аспекты ротавирусной инфекции // Материалы III ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2011. – С. 59-60.

9. Бурмыкин В. В. Диагностические критерии при ротавирусной инфекции у детей раннего возраста: Диссертация на соиск. ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08. – Москва, 2011. – 183 с.
10. Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция. – СПб.: Лань, 2000. – 272 с.
11. Воробьев А.А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. – М.: Мед. информ. агентство, 2006. – С. 261-262.
12. Герасименко О.Н. Рецепторная основа механизмов развития локального воспаления слизистой оболочки желудка у детей с хеликобактерной инфекцией // Здоровье ребенка. – 2013, №2 (45). – С. 78-82.
13. Горбунова М.Г., Тикунова Н.В., Жираковская Е.В. и др. Эпидемиологическая характеристика и особенности этиологии ротавирусной инфекции в Омской области // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008, №6. – С. 36-39.
14. Григорович М.С., Славинская С.В., Егорова С.В., Попонина М.В. Клинико-эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции у детей в Кировской области // Материалы III ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2011. – С. 90.
15. Гюлазян Н.М., Пак С.Г., Мхитарян Л.М., Асоян А.В., Агаджанян С.М. Острые кишечные инфекции в Армении // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007, № 1. – С. 9-11.
16. Денисюк Н.Б. Мальабсорбция углеводов при ротавирусной инфекции у детей раннего возраста: Диссертация на соиск. ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08. – Оренбург, 2010. – 155с.
17. Диарея, Информационный бюллетень №330 // WHO, Центр СМИ. – Апрель, 2013. – Режим доступа <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/ru/>.

18. Дорошина Е.А. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии норовирусной инфекции у детей / Автореф. дисс. на соиск. ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.10. – Москва, 2009. – 24 с.
19. Ершов Ф. И., Наровлянский А.Н., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях // Цитокины и воспаление. - 2004, № 1. – С. 3-6.
20. Жидков Е. М. Клинико-патогенетические особенности течения ротавирусной инфекции у детей на современном этапе/Автореф. дисс. на соиск. ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.09. – Хабаровск, 2008. – 25 с.
21. Жираковская Е.В., Никифорова Н.А., Корсакова Т.Г., Юн Н.Э., Тикунова Н.В. Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста в Новосибирске. Генотипирование циркулирующих изолятов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007, №3. – С. 32-36.
22. Жираковская Е.В., Тикунов А.Ю., Курильщиков А.М., Нетесов С.Н., Тикунова Н.В. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии в Новосибирске в 2009 году // Материалы III всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2011. – С. 130.
23. Жираковская Е.В., Тикунов А.Ю., Курильщиков А.М., Тюменцев А.И., Бабкин И.В., Тикунова Н.В. Этиология вирусных диарей в Новосибирске // Материалы VI всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2014. – С. 102.
24. Иванов В.В. Исследование концентрации цитокинов, вырабатываемых Th-2-лимфоцитами, у больных парагриппом // Материалы межд. науч. конф. “Медицина: вызовы сегодняшнего дня”. – Челябинск, 2012. – С. 39-41.
25. Иммуный ответ при вирусных инфекциях. Руководство для врачей (под редакцией М.Г.Романцова, Ф.И.Ершова). – СПб: 1998г. – 67 с.
26. Касымбекова К.Т., Абдикаримов С.Т., Саркина А.К. Ротавирусная инфекция в Кыргызской Республике // Вестник Российской военно-медицинской академии. – Санкт-Петербург, 2008, С. 543-544.
27. Кирсанова С.П., Феклисова Л.В., Русанова Е.В., Трянский И.В. Диагностические

- возможности выявления ротавирусной инфекции у больных первых лет жизни // Материалы III всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2011. – С. 166.
28. Коган Н.В. Ротавирусная инфекция у детей: значение изменений маркеров метаболической активности анаэробной микрофлоры кишечника/ Автореф. дисс. на соиск. ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.09. – Красноярск, 2009. – 25 с.
29. Лобзин Ю.В., Винакмен Ю.А, Финогеев Ю.П., Захаренко С.М. Острые кишечные диарейные инфекции (клинико-патогенетические подходы к диагностике) // Военно-медицинская академия. – Санкт-Петербург, 1996, Т.319, №8 . – Режим доступа “Вестник инфектологии и паразитологии”, www.infectology.ru/publik/stat6.aspx
30. Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Красников В.Е. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008, №3. – С. 24-29.
31. Меркоданова Ю.А. Цитокиновый профиль мочи при различных этиопатогенетических вариантах хронического пиелонефрита у детей // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011, №4. – С. 901-904.
32. Михайлова Е.В., Шульдяков А.А., Кошкин А.П., Левин Д.Ю. Ротавирусная инфекция у детей (учебное пособие). – Издательство Саратовского медицинского университета, 2006. – С. 23.
33. Новокшенов А.А., Соколова Н.В., Калмыков А.А., Тихонова О.Н. Эффективная этиотропная терапия среднетяжелых форм острых кишечных инфекций у детей// Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2008, № 1. – С.68-70..
34. Онищенко Г.Г. Государственный доклад “О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения Новосибирской области в 2012 году”. – Новосибирск, 2013. – С. 153-155.
35. Полянская Н.А., Белан Ю.Б. Моно- и микст-варианты ротавирусной инфекции у детей. Особенности катамнеза // Лечащий врач. – 2011, №8. – С. 75-77.

36. Полянская Н.А. Ротавирусная инфекция: моно- и микст варианты у детей раннего возраста/ Автореф. дисс. на соиск. ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14. 01.08. – Тюмень, 2011. – 22с.
37. Притулина Ю.Г., Криворучко И.В. и др. Анализ цитокинового статуса при ряде инфекционных заболеваний//Успехи современного естествознания. – 2014, №2. – С. 16-20.
38. Притулина Ю.Г., Криворучко И.В., Шенцова В.В. и др. Практическая значимость анализа цитокинового профиля при ряде инфекционных заболеваний//Успехи современного естествознания. – 2014, № 2. – С. 16-20.
39. Саяпина С. Состояние билиарной системы и поджелудочной железы после перенесенной ротавирусной инфекции у детей в возрасте до 3 лет: Дисс. на соиск. ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.09. – Саратов, 2005. – 180 с.
40. Сеть эпиднадзора за ротавирусной инфекцией в Европейском регионе ВОЗ, 2008 г. //Европейский вестник иммунизации: Вестник отдела инфекционных болезней, Европейское региональное бюро ВОЗ. – Выпуск 8, июнь 2009 г. – 8 с. Режим доступа [www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0008/98945/ Euro_Immun_Mon_Jun_2009_rus.pdf](http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0008/98945/Euro_Immun_Mon_Jun_2009_rus.pdf)
41. Сологуб Т.В., Ледванов М.Ю., Малый В.П. и др. Иммунный ответ при вирусных инфекциях // Успехи современного естествознания. – 2009, №12. – С. 29-33.
42. Халиуллина С.В., Давлетшина Н.И. Катарально-респираторный синдром при ротавирусной инфекции // Материалы III ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2011. – С. 383.
43. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. – Москва: изд-во “Анахарсис”, 2003. – 96 с.
44. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни. – Москва: изд-во “Медицина”, 2005. – С. 143-145.
45. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни. – Москва: изд-во “Геотар-Медиа” 2009. – С. 381-385.

46. Abugalia M., Cuevas L. et al. Clinical features and molecular epidemiology of rotavirus and norovirus infections in Libyan children // Journal of Medical Virology. – 2011, vol. 83 (№10). – P. 1849–1856.
47. Acute diarrhea // World Gastroenterology Organisation practice guideline. – March, 2008.
48. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective // World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. – February, 2012. – P. 6-7.
49. Azim T., S. M. Ahmad, S. Khuda et al. Immune response of children who develop persistent diarrhea following rotavirus infection // Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. – 1999, vol.6 (№5). – P. 690-695.
50. Bagci S., Eis-Hübinger A.M., Yassin A.F., Simon A., Bartmann P., Franz A.R., Mueller A. Clinical characteristics of viral intestinal infection in preterm and term neonates // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2010, vol. 29 (№4). – P. 1079-1084.
51. Bamias G., Arseneau K.O., Cominelli F. Cytokines and mucosal immunity //Current Opinion in Gastroenterology. – 2014, vol. 30 (№6). – P. 547-552.
52. Bazzoni F., Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families // The New England Journal of Medicine. – 1996, vol. 334 (№26). – P.1717-1725.
53. Berger Abi Th1 and Th2 responses: what are they? // Biomedical Journal. – 2000, vol. 321. – P. 424.
54. Bharwani S., Shaukat Q. and Basak R. A 10-month-old with rotavirus gastroenteritis, seizures, anasarca and systemic inflammatory response syndrome and complete recovery // BMJ Case Rep. – Published online 2011, June 22.
55. Bhavnani D., Goldstick J., Cevallos W. et al. Synergistic Effects Between Rotavirus and Coinfecting Pathogens on Diarrheal Disease: Evidence from a Community-based Study in Northwestern Ecuador // American Journal of Epidemiology. – 2012, vol.176 (№5). – P. 387-395.
56. Bijjiga Enoch, Martino Ashley Interleukin 10 (IL-10) Regulatory Cytokine and its Clinical Consequences // Clinical & Cellular Immunology. – 2013, S1:007. – 6p.
57. Bishop R., Davidson G., Holmes I. et al. Virus particles in epithelial cells of duodenal

- mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis // Lancet. – 1973, vol. 2. – P. 1281-1283.
58. Bonkougou I., Sanou I., Bonkougou F. et al. Epidemiology of rotavirus infection among young children with acute diarrhoea in Burkina Faso // BMC Pediatrics. – 2010, vol.10. – P. 94.
59. Bruun Tone, Salamanca B. et al. Burden of Rotavirus Disease in Norway: Using National Registries for Public Health Research // Pediatric Infectious Disease Journal. – 2016, vol. 35 (Nº 4). – P. 396-400.
60. Centers for Disease Control and Prevention Rotavirus Surveillance – Worldwide 2009 // Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). – 2011, vol. 60(Nº16). – P. 514-516.
61. Chung M., Leung A., Kam L. Acute gastroenteritis: from guidelines to real life // Clinical and Experimental Gastroenterology. – 2010, vol. 3. – P. 97-112.
62. Chun-Yi Lu, Tsai-Ling Lauderdale, Yin-Hua Fang, et al. Disease burden and related medical costs of rotavirus infections in Taiwan // BMC Infectious Diseases. – 2006, vol. 6. – P. 176.
63. Cook S. M., Glass R. I., LeBaron C. W. and Ho M. S. Global seasonality of rotavirus infections//Bulletin of World Health Organisation. – 1990, vol. 68(Nº2). – P. 171-177.
64. Dawson Beth, Trapp Robert G. Basic and clinical Biostatistics. – Lange medical Books: McGraw-hill, 2001. – 438 p.
65. Dennehy P.H. Rotavirus Vaccines: an Overview // Clinical Microbiology Review. – 2008, vol. 21(Nº1). – P. 198-208.
66. Dennehy P.H. Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home // Pediatric Infectious Disease Journal. – 2000, vol. 19 (Nº10). – P. S103-S105.
67. Dereci S., Çopur Çiçek A., Savaş Acar S. Prevalence and genotype distribution of rotaviruses in children with gastroenteritis in Rize province // Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. – 2015, vol. 15(Nº3). – P. 35-39.

68. Dickey M., Jamison L., Michaud L. et al. Rotavirus Meningoencephalitis in a Previously Healthy Child and a Review of the Literature // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2009, vol. 28 (Nº4). – P. 318-321.
69. Dickman K., Hempson S., Anderson J. et al. Rotavirus alters paracellular permeability and energy metabolism in Caco-2 cells // American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology. – 2000, vol. 279 (Nº4). – P. G757-G766.
70. Dror S. Shouval, Amlan Biswas et al. Interleukin-10 Receptor Signaling in Innate Immune Cells Regulates Mucosal Immune Tolerance and Anti-Inflammatory Macrophage Function // Immunity. – 2014, vol. 40 (Nº5). – P. 706-719.
71. Eamonn M.M. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: What It Is and What It Is Not // Current Opinion in Gastroenterology. – 2014, vol. 30(Nº2). – P. 141-146.
72. Estes M. K., Cohen J. Rotavirus gene structure and function // Microbiological Review. – 1989, vol. 53(Nº4). – P. 410-449.
73. Ferguson A., Layton A., Mailloux B. et al. Comparison of fecal indicators with pathogenic bacteria and rotavirus in groundwater // Science of The Total Environment. – 2012, vol. 431. – P. 314-322.
74. Gaffen S.L., Liu K.D. Overview of interleukin-2 function, production and clinical applications // Cytokine. – 2004, vol. 28(Nº3). – P. 109-123.
75. Garofalo R.P., Hintz K.H., Hill V., Ogra P.L., Welliver R.C. Production of interferon gamma in respiratory syncytial virus infection of humans is not associated with interleukins 12 and 18 // Journal of Medical Virology. – 2004, vol. 73(Nº2). – P. 289-294.
76. Gianvincenzo Z., Meneghin F., Dilillo D. et al. Epidemiological and clinical features of rotavirus among children younger than 5 years of age hospitalized with acute gastroenteritis in Northern Italy // BMC Infect Dis. – 2010, vol. 10. – P. 218.
77. Giaquinto C., Van Damme P., Huet F. et al. Clinical consequences of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005 // Journal of Infectious Diseases. – 2007, vol. 195(Nº1). – P. S26-35.

78. Guarner F. Enteric flora in health and disease // Digestion. – 2006, vol. 73(Nº1). – P. 5-12.
79. Gulati B., Deepa R., Singh B., Rao C. Diversity in Indian equine rotaviruses: identification of genotype G10,P6[1] and G1 strains and a new VP7 genotype (G16) strain in specimens from diarrheic foals in India // Journal of Clinical Microbiology. – 2007, vol. 45(Nº3). – P. 972-978.
80. Günaydin Gökçe Host susceptibility to Rotavirus infection and development of antibody-based immunotherapy (thesis). – Stockholm, 2014 (published by Korolinska Institute). – 55 p.
81. Heiman E., McDonald S., Mario Barro et al. Group A Human Rotavirus Genomics: Evidence that Gene Constellations Are Influenced by Viral Protein Interactions // Journal of Virology. – 2008, vol. 82(Nº22). – P. 11106–11116.
82. Hitoshi T, Yuriko T. et al. The burden of rotavirus gastroenteritis and hospital-acquired rotavirus gastroenteritis among children aged less than 6 years in Japan: a retrospective, multicenter epidemiological survey // BMC Pediatrics. – 2013, vol. 13. – P. 83.
83. Honma Sh., Chizhikov V., Santos N. et al. Development and Validation of DNA Microarray for Genotyping Group A Rotavirus VP4 (P[4], P[6], P[8], P[9], and P[14]) and VP7 (G1 to G6, G8 to G10, and G12) Genes // J. Clinical Microbiology. – 2007, vol. 45(Nº8). – P. 2641-2648.
84. Hu L., Crawford S., Hyser J. et al. Rotavirus non-structural proteins: Structure and Function // Curr. Opin. Virol. – 2012, vol. 2(Nº4). – P. 380-388.
85. Iturriza-Gomara M., Dallman T. Banyal K. et al. Rotavirus genotypes co-circulating in Europe between 2006 and 2009 as determined by EuroRotaNet, a pan-European collaborative strain surveillance network // Epidemiology and Infection. – 2011, vol.139(Nº6). – P. 895-909.
86. Jiang B., Gentsch]. R., Glass R.I.The role of serum antibodies in the protection against rotavirus disease: an overview // Clinical Infectious Diseases. – 2002, vol. 34. – P. 1351-1361.

87. Jiang B., Snipes-Magaldi L., Dennehy P. et al. Cytokines as Mediators for or Effectors against Rotavirus Disease in Children // *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. – 2003, vol. 10(Nº6). – P. 995–1001.
88. Johansen K., Hedlund K., Zwegberg-Wirgart B. et al. Complications attributable to rotavirus-induced diarrhoea in a Swedish paediatric population: Report from an 11-year surveillance // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. – 2008, vol. 40. – P. 958-964.
89. Jourdan N., Brunet JP, Sapin C. et al. Rotavirus infection reduces sucrase-isomaltase expression in human intestinal epithelial cells by perturbing protein targeting and organization of microvillar cytoskeleton // *Journal of Virology*. – 1998, vol. 72 (Nº9). – P. 7228-7236.
90. Kapikian A.Z., Chanock R.M. Rotaviruses. – In: “Fields virology” (Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M., Chanock R.M., Monath T.P., Melnick J.L. et al. editors, 3rd ed.). – New York: Raven Press; 1996, vol. 2. – P. 1657-1708.
91. Kato Z., Sasai H., Funato M. et al. Acute cerebellitis associated with rotavirus infection // *World Journal of Pediatrics*. – 2013, vol.9(Nº1). – P. 87-89.
92. Kilgore A., Donauer S., Edwards K. et al. Rotavirus-associated hospitalization and emergency department costs and rotavirus vaccine program impact // *Vaccine*. – 2013; vol. 31(Nº38). – P. 4164–4171.
93. Loganathan T., Lee W., Lee K., Jit M., Ng C. Household Catastrophic Healthcare Expenditure and Impoverishment Due to Rotavirus Gastroenteritis Requiring Hospitalization in Malaysia // *PLOS One*. – 2015, vol. 10(Nº5). – 14p.
94. Lucey D.R., Clerici M., Shearer G.M. Type 1 and Type 2 Cytokine Dysregulation in Human Infections, Neoplastic and Inflammatory Diseases // *Clinical Microbiology Review*. – 1996, vol. 9 (Nº4). – P. 532-562.
95. Macpherson A.J., Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria // *Science*. – 2004, vol. 303(Nº5664). – P. 1662-1665.

96. Malek M., Teleb N., Abu-Elyazeed R. et al. The epidemiology of rotavirus diarrhea in countries in the Eastern Mediterranean Region // *Journal of Infectious Diseases*. – 2010, vol. 202. – P. S12-S22.
97. Martella V., Ciarlet M., Bányai K. et al. Identification of group A porcine rotavirus strains bearing a novel VP4 (P) Genotype in Italian swine herds // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2007, vol. 45(Nº2). – P. 577-580.
98. Nakagomi T., Takahashi Y., Arisawa K. et al. A high incidence of intussusception in Japan as studied in a sentinel hospital over a 25-year period (1978–2002) // *Epidemiology and Infection*. – 2006, vol. 134(Nº1). – P. 57-61.
99. Nelson Brad H. IL-2, regulatory T Cells and tolerance // *The Journal of Immunology*. – 2004, vol. 172(Nº7). – P. 3983-3988.
100. Netea M.G., Van der Meer J.W., Sutmoller R.P., Adema G.J., Kullberg B.J. From the Th1/Th2 paradigm towards a Toll-Like receptor/T-helper bias // *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. – 2005, vol. 49(Nº10). – P. 3991-3996.
101. Othman M., Agüero R., Lin H. Disclosures Alterations in Intestinal Microbial Flora and Human Disease Current Opinion in Gastroenterology // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2008, vol. 24 (Nº1). – P. 11-16.
102. Parashar U., Burton A., Lanata C. Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004 // *Journal of Infectious Diseases*. – 2009, vol. 200(Nº1). – P. S9-S15.
103. Parashar U., Gibson C.J., Bresee J.S., Glass R.I. Rotavirus and severe childhood diarrhea // *Emerging Infectious Diseases*. – 2006, vol. 12 (Nº2). – P. 304-306.
104. Parashar U., Hummelman E., Bresee J. et al. Global Illness and Deaths Caused by Rotavirus Disease in Children // *Emerging Infectious Diseases*. – 2003, vol. 9(Nº5). – P. 565–572.
105. Pesavento J. B., Crawford S. E. et al. Rotavirus Proteins: Structure and Assembly// *CTMI (Current Topics in Microbiology and Immunology)*. – 2006, vol. 309. – P. 189-219.

106. Pierson W., Liston A. Autoimmunity a new role for interleukin-10 in immune regulation // Immunology and Cell Biology. – 2010, vol.88 (Nº8). – P. 769–770.
107. Pursem V.N., Peeroo B.M.C., Mangar T.I. et al., Epidemiology of Rotavirus Diarrhea and Diversity of Rotavirus Strains Among Children Less Than 5 Years of Age with Acute Gastroenteritis in Mauritius: June 2008 to December 2010 // Pediatric Infectious Disease Journal. – 2014, vol. 33. – P. S49-S53.
108. Rabizadeh S., Sears C. New Horizons for the Infectious Diseases Specialist: How Gut Microflora Promote Health and Disease // Current Infectious Diseases Reports. – 2008, vol. 10(Nº2). – P. 92-98.
109. Ramani S., Kang G. Viruses causing childhood diarrhoea in the developing world // Current Opinion in Infectious Diseases. – 2009, vol.22(Nº5). – P. 477-482.
110. Rheingans R., Kukla M., Faruque A. et al. Determinants of Household Costs Associated With Childhood Diarrhea in 3 South Asian Settings // Oxford Journals, Medicine & Health, Clinical Infectious Diseases. – 2012, vol.55 (Nº4). – P. S327-S335.
111. Rotavirus, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (eds. Hamborsky J., Kroger A., Wolfe Ch.). – Washington D.C., Public Health Foundation, The Pink Book: Course Textbook. – 2015, 13th edition. – P. 312.
112. Rotaviruses: methods and protocols (edited by Desselberger U., James G.). – Totowa (New Jersey): Humana Press, 2000. – P. 1-3.
113. Sai L., Sun J., Shao L., Chen S., Liu H. Epidemiology and clinical features of rotavirus and norovirus infection among children in Ji'nan, China // Virol. J. – 2013, vol. 10. – P. 302.
114. Santos N., Hoshino Y., Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine // Rev. Med. Virol. – 2005, vol. 15(Nº1). – P. 29-56.
115. Shah M., Tate J., Steiner C., Parashar U. Decline in Emergency Department Visits for Acute Gastroenteritis among Children in 10 US States Following Implementation of Rotavirus Vaccination, 2003-2013 // Pediatric Infectious Disease Journal, 2016.

116. Shiihara T., Watanabe M., Honma A., et al. Rotavirus associated acute encephalitis/encephalopathy and concurrent cerebellitis: report of two cases // *Brain and Development*. – 2007, vol. 29(Nº10). – P. 670-673.
117. Shin M., Salamanca B., Kristiansen I., Flem E. Healthcare Costs of Rotavirus and Other Types of Gastroenteritis in Children in Norway // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2016, vol. 35(Nº4). – P. e97-e101
118. Shioda K., Cosmas L., Audi A. et al. Population-Based Incidence Rates of Diarrheal Disease Associated with Norovirus, Sapovirus, and Astrovirus in Kenya // *PLOS One*. – 2016, vol. 11(Nº4). – 20 p.
119. Sizmaz E., Satar M., Ozlü F. et al. The coincidence of necrotizing enterocolitis and rotavirus infections and potential associations with cytokines // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* – 2012, vol. 23(Nº4). – P. 103-105.
120. Spellberg B., Edwards J.E. Type 1/Type 2 Immunity in Infectious Diseases // *Clinical Infectious Diseases*. – 2001, vol. 32 (Nº1). – P. 76-102.
121. Thongprachum Aksara, Dey Kanti Shurva, Phan Tung Gia. et al. Detection and genetic characterization of rotavirus infections in non-hospitalized children with acute gastroenteritis in Japan, 2007-2009 // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2011, vol. 11 (Nº2). – P. 415-422.
122. Thouless M., DiGiacomo R., Deeb B. The effect of combined rotavirus and *Escherichia coli* infections in rabbits // *Laboratory Animal Science*. – 1996, vol. 46 (Nº4). – P. 381-385.
123. Tlaskalová-Hogenová H., Stepánková R., Hudcovic T., Cukrowska B, Lodinová-Zádníková R, et al. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases // *Immunology letters*. – 2004, vol. 93(Nº2-3). – P. 97-108.
124. Torres M.E., Pérez M.C., Schelotto F. et al. Etiology of Children's Diarrhea in Montevideo, Uruguay: Associated Pathogens and Unusual Isolates // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2001, vol. 39(Nº6). – P. 2134-2139.

125. Tswana S., Jorgensen P., Halliwell R. et al. The incidence of rotavirus infection in children from two selected study areas in Zimbabwe // Central African Journal of Medicine. – 1990, vol. 36(Nº10). – P. 241-246.
126. Tun M., Aoki K., Senba M., Buerano C. et al. Protective role of TNF- α , IL-10 and IL-2 in mice infected with the Oshima strain of Tick-borne encephalitis virus. – Scientific Reports 4, 2014. – 5344 p.
127. Unicomb L., Faruque S., Malek M. et al. Demonstration of a lack of synergistic effect of rotavirus with other diarrheal pathogens on severity of diarrhea in children // Journal of Clinical Microbiology. – 1996, vol. 34(Nº5). – P. 1340-1342.
128. Vaccination // CDC, Rotavirus home - August 2016. - Available on <https://www.cdc.gov/rotavirus/vaccination.html>.
129. Valencia-Mendoza A., Bertozzi S., Gutierrez J., Itzler R. Cost-effectiveness of introducing a rotavirus vaccine in developing countries: The case of Mexico// BMC Infectious Diseases. – 2008, vol. 8. – P. 103.
130. Veselova O., Podkolzin A., Petukhov D. et al. Rotavirus Group A Surveillance and Genotype Distribution in Russian Federation in Seasons 2012-2013 // International Journal of Clinical Medicine. – 2014, vol. 5. – P. 407-413.
131. Villiers de F., Driessen M. Clinical neonatal rotavirus infection: association with necrotizing enterocolitis // South African Medical Journal. – 2012, vol. 102(Nº7). – P. 620-624.
132. Wang Z.K., Yang Y.S. Upper gastrointestinal microbiota and digestive diseases // World Journal of Gastroenterology. – 2013, vol. 19(Nº10). – P. 1541-1550.
133. Widdowson M.A., Meltzer M., Zhang X. et al. Cost-effectiveness and Potential Impact of Rotavirus Vaccination in the United States // Pediatrics. – 2007, vol. 119(Nº4). – P. 684-693.
134. Worldwide, 2009 -Rotavirus Surveillance // Morbidity and mortality weekly report /April 29, 2011, Vol.60/16.