

ISSN 2738-2737



#1 / Հատոր II  
2022 թ.

# Առողջապահության և բժշկագիտության հայկական հանդես



Armenian Journal of  
Health & Medical Sciences

#1 / Volume II  
2022

[www.ahms.am](http://www.ahms.am)







# Առողջապահության և բժշկագիտության հայկական հանդես

#1 / հատոր II / 2022 թ.

Armenian Journal of  
Health & Medical Sciences

#1/ Volume II / 2022

Армянский журнал  
здравоохранения и медицинских наук

#1 / Том II / 2022

Armenian Journal of Health & Medical Sciences (AJHMS) is the official scientific publication of the Avdalbekyan National Institute of Health of the Ministry of Health, Armenia. The journal is intended for the articles in the field of healthcare, medicine, and other related fields, leading literature reviews, interesting or didactic clinical cases, as well as for special articles on topics relevant to medical sciences and healthcare.

Main goal: to provide high-quality Armenian and foreign scientific content for a wide range of medical fields. The task set is to become the best publishing platform for representing the main events that take place in the field of healthcare and clinical science of Armenia. The articles are accepted both from all relevant institutions and researchers from Armenia and from foreign researchers in the healthcare and medical fields. The submitted articles may be previously published in a different language or presented at a conference in a form of an abstract.

**Main language:** Armenian.

**Language of articles:** Armenian, English, Russian (abstracts must be in all three languages regardless of the main language of the article).

**Publication type:** print and online.

**Annual number of issues:** 2.

**Editing process:** review (one or two reviewers depending on the type of article).

**Peer-review type:** single-blind.

**Audience:** physicians, related specialists, healthcare specialists, as well as researchers working in the fields of medical science, health, psychology, residents, students.

**Official website:** [www.ahms.am](http://www.ahms.am).

**Indexing is not currently applicable.**

#### DIRECTOR OF THE JOURNAL

**Alexander A. Bazarchyan**

#### CO-EDITORS-IN-CHIEF

**Davit O. Abrahamyan**

**Samson G. Khachatryan**

Issue coordinator and proofreader: **Hayk Militonyan**

Designer: **Andrey Astvatsatryan**



#### **Editors\***

Max Aebi (Canada, Switzerland)  
Anastas A. Aghazaryan (Armenia)  
Diana M. Andreasyan (Armenia)  
Hrayr Ts. Aslanyan (Armenia)  
Tigran R. Astvatsatryan (Armenia)  
Hrayr P. Attarian (USA)  
Ruben A. Avdalbekyan (Armenia)  
Khachatur V. Badalyan (Armenia)  
John P. Bilezikian (USA)  
Sharon Chekijian (USA)  
Silva H. Gabrielyan (Armenia)  
Gianluca Gaidano (Italy)  
Sargis F. Ghazaryan (Armenia)  
Naira V. Gogyan (Armenia)  
Yervand K. Hakobyan (Armenia)  
Eduard M. Hambardzumyan (Armenia)  
Samvel G. Hovhannisyanyan (Armenia)  
Argam N. Hovsepyan (Armenia)  
Nerses S. Karamyan (Armenia)  
Hampar Kayayan (France)  
Jean-Jacques Kiladjian (France)

Alina M. Kushkyan (Armenia)  
Rafayel L. Manvelyan (Armenia)  
Arsene Mekinian (France)  
Arthur G. Mkrtychyan (Armenia)  
Lusine K. Muradyan (Armenia)  
Mikael S. Muratoglu (Canada)  
Mihran K. Nazaretyan (Armenia)  
Karen A. Petrosyan (Armenia)  
Hasmik E. Saiyan (Armenia)  
Karine S. Saribekyan (Armenia)  
Sergey G. Sargsyan (Armenia)  
Narina K. Sargsyants (Armenia)  
Mesrop P. Shatakhyan (Armenia)  
Armen F. Soghoyan (Armenia)  
Biayna G. Sukhudyanyan (Armenia)  
Vahe A. Ter-Minasyan (Armenia)  
Hakob V. Topchyan (Armenia)  
Yuri S. Tunyan (Armenia)  
Tigran H. Uzunyan (Canada)  
Artavazd V. Vanyan (Armenia)  
Hayk D. Yenokyan (Armenia)  
Artashes A. Zilfyan (Armenia)

\*The editorial staff is in the formation process

*The copyright of the materials published in the journal belongs to AJHMS and to the authors. For complete or partial reproduction of the materials or for the use in any other form a permission from the Journal's editorial office is required.*

ISSN 2738-2737

© Առողջապահության և բժշկագիտության հայկական հանդես (ԱԲՀՀ), 2022  
© Armenian Journal of Health & Medical Sciences (AJHMS), 2022

Առողջապահության և բժշկագիտության հայկական հանդեսը (ԱԲՀՀ) ՀՀ ԱՆ ակադ. Ս.Ավդալբեկյանի անվ. Առողջապահության ազգային ինստիտուտի պաշտոնական գիտական հանդեսն է: Այն նախատեսված է առողջապահության, բժշկության և հարակից ոլորտներում անցկացվող գիտական աշխատանքների, առաջատար գրականության ակնարկների, հետաքրքրություն ներկայացնող կամ դիդակտիկ կլինիկական դեպքերի, ինչպես նաև բժշկագիտության և առողջապահության ոլորտներում կարևորություն ունեցող թեմաներով հատուկ հոդվածների համար:

ԱԲՀՀ-ի հիմնական նպատակն է բարձրորակ հայաստանյան և արտասահմանյան գիտական նյութ տրամադրել բժշկական ոլորտի լայն շրջանակների համար: Խնդիր է դրված դառնալ Հայաստանի առողջապահության ոլորտում և կլինիկական գիտության մեջ տեղի ունեցող հիմնական իրադարձությունների ներկայացման համար լավագույն տպագրական հարթակը: Հոդվածներն ընդունվում են թե՛ Հայաստանում գործող բոլոր համապատասխան հաստատությունների և հետազոտողների կողմից, թե՛ արտասահմանյան առողջապահական և բժշկական ոլորտների հետազոտողներից: Ներկայացվող հոդվածները կարող են լինել նախկինում տպագրված այլ լեզվով, կամ գիտաժողովի թեզիսի տեսքով:

Ներկայացվող հոդվածները կարող են լինել նախկինում տպագրված այլ լեզվով, կամ գիտաժողովի թեզիսի տեսքով:

**Հիմնական լեզու՝** հայերեն:

**Հոդվածների լեզու՝** հայերեն, անգլերեն, ռուսերեն (ամփոփագրերը պետք է լինեն բոլոր երեք լեզուներով անկախ հոդվածի հիմնական լեզվից):

**Հրատարակման ձև՝** տպագիր և առցանց:

**Համարների նախատեսված տարեկան քանակ՝ 2:**  
**Խմբագրման գործընթաց՝** գրախոսություն (մեկ-երկու գրախոս՝ կախված հոդվածի տեսակից):

**Գրախոսության (peer-review) ձևաչափ՝** եզակի կոյր:

**Հանդեսի լարան՝** բժիշկներ, հարակից մասնագետներ, առողջապահության կազմակերպիչներ, ինչպես նաև գիտաբժշկական, առողջապահական, հոգեբանական ոլորտներում աշխատանք տանող գիտահետազոտողներ, կլինիկական օրդինատորներ, ուսանողներ:

**Պաշտոնական կայք՝** [www.ahms.am](http://www.ahms.am)

**Ինդեքսավորումը տվյալ պահին կիրառելի չէ:**

## ՀԱՆԴԵՍԻ ՏՆՕՐԵՆ

**Ալեքսանդր Ա. Բազարյան**

## ԳԼԽԱՎՈՐ ՀԱՄԱԽՄԲԱԳԻՐՆԵՐ

**Դավիթ Օ. Աբրահամյան**  
**Սամսոն Գ. Խաչատրյան**

Համարի համակարգող և սրբագրիչ՝ **Հայկ Միլիտոնյան**

Ձևավորումը՝ **Անդրեյ Աստվածատրյանի**



## Խմբագիրներ\*

- Հրայր Պ. Աթաբյան (ԱՄՆ)
- Անաստաս Ա. Աղազարյան (Հայաստան)
- Դիանա Մ. Անդրեասյան (Հայաստան)
- Հրայր Յ. Ասլանյան (Հայաստան)
- Տիգրան Ռ. Աստվածատրյան (Հայաստան)
- Ռուբեն Ա. Ավդալբեկյան (Հայաստան)
- Խաչատուր Վ. Բադալյան (Հայաստան)
- Ջոն Պ. Բիլեգիկյան (ԱՄՆ)
- Սիլվա Հ. Գաբրիելյան (Հայաստան)
- Ջանյուկա Գայդանո (Իտալիա)
- Նաիրա Վ. Գոգյան (Հայաստան)
- Հայկ Դ. Ենոքյան (Հայաստան)
- Արտաշես Ա. Զիլֆյան (Հայաստան)
- Մաքս Էբի (Կանադա, Շվեյցարիա)
- Հակոբ Վ. Թովիցյան (Հայաստան)
- Յուրի Ս. Թունյան (Հայաստան)
- Երվանդ Կ. Հակոբյան (Հայաստան)
- Էդուարդ Մ. Համբարձումյան (Հայաստան)
- Սամվել Գ. Հովհաննիսյան (Հայաստան)
- Արգամ Ն. Հովսեփյան (Հայաստան)
- Սարգիս Ֆ. Ղազարյան (Հայաստան)
- Ռաֆայել Լ. Մանվելյան (Հայաստան)

- Արսեն Մեկինյան (Ֆրանսիա)
- Արթուր Գ. Մկրտչյան (Հայաստան)
- Լուսինե Կ. Մուրադյան (Հայաստան)
- Միքայել Ս. Մուրատով (Կանադա)
- Միհրան Կ. Նազարեթյան (Հայաստան)
- Մեսրոպ Պ. Շատախյան (Հայաստան)
- Շարոն Ճեքիջյան (ԱՄՆ)
- Կարեն Ա. Պետրոսյան (Հայաստան)
- Հասմիկ Ե. Սախյան (Հայաստան)
- Նարինա Կ. Սարգսյան (Հայաստան)
- Սերգեյ Գ. Սարգսյան (Հայաստան)
- Կարինե Ս. Սարիբեկյան (Հայաստան)
- Արմեն Ֆ. Սողոյան (Հայաստան)
- Բիայնա Գ. Սուխույան (Հայաստան)
- Արտավազդ Վ. Վանյան (Հայաստան)
- Վահե Ա. Տեր-Մինասյան (Հայաստան)
- Տիգրան Հ. Ուզունյան (Կանադա)
- Ներսես Ս. Քարամյան (Հայաստան)
- Համբար Բայայան (Ֆրանսիա)
- Ժան-ժակ Քիլաջյան (Ֆրանսիա)
- Ալինա Մ. Քուշկյան (Հայաստան)

\* Խմբագրակազմը գտնվում է ձևավորման փուլում:

*Ամսագրում հրապարակված նյութերի հեղինակային իրավունքները պատկանում են ԱԲՀՀ-ին և հեղինակներին: Նյութերի ամբողջական կամ մասամբ վերահրատարակման կամ որևէ այլ ձևով օգտագործման համար հանդեսի խմբագրության թույլտվությունը պարտադիր է:*

### ԽՄԲԱԳՐԱԿԱՆ

EDITORIAL / ОТ РЕДАКЦИИ ..... 8

#### **Monkeypox: a neglected infection becomes re-emerging global challenge**

Narina K. Sargsyants

Կապկի ծաղիկ. անտեսված վարակը դառնում է համաշխարհային մարտահրավեր  
Նարինա Կ. Սարգսյանց

Оспа обезьян: забытая инфекция становится глобальной проблемой

Нарина К. Саргсянц

### ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԱԿՆԱՐԿՆԵՐ

REVIEW ARTICLES/ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ..... 13

#### **Պատվաստանյութի ներարկմամբ պայմանավորված ուսի վնասվածք (ՊՆՊՈՎ). պատվաստում, թե՛ ներարկում. կլինիկական դեպքի նկարագրություն, գրականության ակնարկ և գործնական ուղեցույց** ..... 14

Դավիթ Օ. Աբրահամյան, Սևան Ջ. Իրիցյան

Shoulder Injury Related to Vaccine Administration (SIRVA): vaccination or injection?

Davit O. Abrahamyan, Sevan Z. Iritsyan

Травма плеча, связанная с введением вакцины (SIRVA): вакцинация или инъекция?

Давид О. Абраамян, Севан З. Ирицян

#### **Պահպանված, միջին և իջած արտամղման ֆրակցիայով քրոնիկական սրտային անբավարարության համեմատական կանխատեսումը հիվանդության վարման ժամանակակից մոտեցումների ֆոնին. ժամանակակից գրականության համառոտ ակնարկ** ..... 22

Վազգեն Ա. Քալանթարյան, Համլետ Գ. Հայրապետյան,

Տիգրան Ռ. Աստվածատրյան, Գայանե Հ. Ուստյան

Comparative prognosis of chronic heart failure with preserved, mildly reduced and reduced ejection fraction against the background of contemporary approaches to the treatment of the disease: brief review of modern literature

Vazgen A. Kalantaryan, Hamlet G. Hayrapetyan, Tigran R. Astvatsatryan, Gayane H. Ustyan

Сравнительный прогноз хронической сердечной недостаточности с сохранённой, умеренно сниженной, сниженной фракцией выброса на фоне современных подходов к лечению заболевания: краткий обзор современной литературы

Вазген А. Калантарян, Гамлет Г. Айрапетян, Тигран Р. Аствацатрян, Гаяне Г. Устян

### ՀԱՏՈՒԿ ՀՈԴՎԱԾՆԵՐ

SPECIAL ARTICLES/СПЕЦИАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ..... 28

#### **Indications for adjuvant radiotherapy in breast cancer:**

**Armenian consensus 2021-2022** ..... 29

Nerses Karamyan, Vahe Ter-Minasyan

Ադյուվանտ ռադիոթերապիայի ցուցումները կրծքագեղձի քաղցկեղի ժամանակ. 2021–2022թթ. հայկական կոնսենսուսի արդյունքները

Ներսես Քարամյան, Վահե Տեր-Մինասյան

Показания к назначению адъювантной радиотерапии при раке молочной железы: результаты армянского консенсуса 2021-2022гг.

Нерсес Карамян, Ваге Тер-Минасян

**The use of physical models in preventive medicine** ..... 38

Levon A. Tadevosyan,\* Tigran T. Oganessian

Ֆիզիկական մոդելների կիրառումը կանխարգելիչ բժշկության մեջ

Լևոն Ա. Թադևոսյան, Տիգրան Տ. Օգանեսյան

Использование физических моделей в профилактической медицине

Левон А. Тадевосян, Тигран Т. Оганесян

## ՕՐԻԳԻՆԱԼ ԳԻՏԱԿԱՆ ՀՈՂՎԱԾՆԵՐ

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES/ОРИГИНАЛЬНЫЕ НАУЧНЫЕ СТАТЬИ .....43

**A significant interval decline in bone mineral density in osteopenic patients is not part of the FRAX report** .....44

Charles Intenzo, Aishwarya Gulati, Gabriela Bober, Serge Jabbour, Jeffrey Miller, Intekab Ahmed, Kevin Furlong, Sung Kim, Christine Wu, David Capuzzi, John P. Bilezikian

Օստեոպենիկ հիվանդների մոտ ոսկրի հանքային խտության զգալի

միջակայքային նվազումը FRAX զեկույցի մաս չէ

Չարլզ Ինտենցո, Այշվարյա Գուլատի, Գաբրիելա Բոբեր, Սերժ Ջաբբուր, Ջեֆֆրի Միլեր,

Ինտեկաբ Ահմեդ, Քևին Ֆերլոնգ, Սունգ Քիմ, Քրիստին Վու, Դեյվիդ Կապուցի, Ջոն Պ. Բիլեզիկյան

Значительное интервальное снижение минеральной плотности костной ткани

у пациентов с остеопенией не является частью отчета FRAX

Չարլզ Ինտենցո, Այշվարյա Գուլատի, Գաբրիելա Բոբեր, Սերժ Ջաբբուր, Ջեֆֆրի Միլեր,

Ինտեկաբ Ահմեդ, Կևին Ֆերլոնգ, Սունգ Կիմ, Կրիստին Վու, Դեյվիդ Կապուցի, Ջոն Պ. Բիլեզիկյան

**Տարբեր տեղակայման ուռուցքների կրկնակի ճառագայթում. մեկ կլինիկայի փորձը. պրոսպեկտիվ հետազոտության նախնական արդյունքների ամփոփում** .....48

Ներսես Քարամյան, Միքայել Առուստամյան,

Սևանա Աբնուսի, Վահե Տեր-Մինասյան

A single-institution experience on reirradiation of different tumor sites:

preliminary results of the prospective study

Nerses Karamyán, Mikayel Arustamyan, Sevana Abnoosi, Vahe Ter-Minasyan

Опыт отдельной клиники по повторному облучению опухолей различной локализации:

предварительные результаты проспективного исследования

Нерсес Карамян, Микаел Арустамян, Севана Абнуси, Ваге Тер-Минасян

## ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՊԵՐԻ ՆԿԱՐԱԳՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

CLINICAL CASE REPORTS/ОПИСАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ.....57

**Generalized myoclonus in two COVID-19 RT-PCR-negative patients with bilateral interstitial pneumonia** .....58

Lusine V. Vardanyan, Samson G. Khachatryan

Գեներալիզացված միոկլոնուս երկկողմանի ինտերստիցիալ թոքաբորբով

երկու COVID-19 ՊՇՌ-բացասական հիվանդների մոտ

Լուսինե Վ. Վարդանյան, Սամսոն Գ. Խաչատրյան

Генерализованный миоклонус у двух пациентов с двусторонней интерстициальной

пневмонией и отрицательными результатами ПЦР теста на COVID-192

Լուսինե Վ. Վարդանյան, Սամսոն Գ. Խաչատրյան

**Хирургическое лечение гепатоцеллюлярного рака у пациента с редкой аномалией развития воротной вены** .....63

Khachatur V. Badalyan, Anzhela A. Tonoyan

Լյարդաբջջային քաղցկեղի վիրահատական բուժումը դոնորակի հազվադեպ

արատով հիվանդի մոտ

Խաչատուր Վ. Բադալյան, Անժելա Ա. Տոնոյան

Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in a patient with a rare malformation of the portal vein

Khachatur V. Badalyan, Anzhela A. Tonoyan

## ՀԱՅՈՑ ԲԺՇԿՈՒԹՅԱՆ ԴԱՐԱՆ

ARCHIVES OF ARMENIAN MEDICINE/АРХИВЫ АРМЯНСКОЙ МЕДИЦИНЫ .....69

**Վարակիչ պատվաստվող հիվանդություններ**.....70

Գրիգոր Տեր-Գրիգորյան

Infectious Vaccinable Diseases

Grigor Ter-Grigoryan

Инфекционные вакцинируемые заболевания

Григор Тер-Григорян

## ՀԵՂԻՆԱԿՆԵՐԻ ՀԱՄԱՐ

GUIDE FOR AUTHORS/ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ .....79

# MONKEYPOX



**A neglected  
infection becomes  
re-emerging  
global challenge**

Narina K. Sargsyants

Department of Infectious Diseases, Avdalbekyan National Institute of Health, Yerevan, Armenia

Ministry of Health, Yerevan, Armenia

National Center for Infectious Diseases, Yerevan, Armenia

Monkeypox (MPX) was first discovered in 1958 when two outbreaks of a pox-like disease occurred in colonies of monkeys kept for research. Despite being named “monkeypox”, the source of the disease is still unknown. However, African rodents and some primates may harbor the virus and infect people. In humans, the first case was described in 1970 in a 9-year-old child in the Democratic Republic of the Congo (DRC), nine months after the eradication of smallpox in that country. This was followed by sporadic cases reported from the rain-forest areas of central and western Africa. The outbreaks were enrolled mainly in the DRC, where the disease is currently considered endemic. Outside Africa, the first MPX outbreak with 81 human cases was reported in the United States (US) in 2003 af-

ter close contact with predominantly prairie dogs. In September 2018, three individual patients in the United Kingdom (UK) were diagnosed with MPX; two had recently travelled to Nigeria, and the third case was a healthcare worker caring for one of the cases. In 2018-2019 in Israel, Singapore and UK the sporadic cases of imported MPX from Nigeria reported [1,2].

In May 2022, a family cluster of two non-travel related cases and several cases in men who have sex with men (MSM) were registered in the UK. Subsequently, the same situation was reported in Portugal, Spain, Belgium, Germany, France, Italy, Sweden, Switzerland, the Netherlands, Austria, Slovenia, Finland, Malta, Norway, Hungary, Canada, the US, Australia, Israel, the United Arab Emir-



ates etc., with the latest update also in Georgia and Turkey [1-3].

The causative agent is the monkeypox virus (MPXV), which belongs to the genus Orthopoxvirus, family Poxviridae [1,2,4]. The Orthopoxvirus genus also includes variola virus (etiological agent of smallpox), vaccinia virus (used in the smallpox vaccine), and cowpox virus. At the same time, despite similarities of the clinical course of the disease, MPX is not related to chickenpox (the causative agent is varicella zoster virus) [1,2].

Poxviruses show extraordinary resistance to drying [5], and increased temperature and pH tolerance when compared with other enveloped viruses. Despite these characteristics, poxviruses are sensitive to common disinfectants, although they can be less sensitive to organic disinfectants compared to other enveloped viruses [1].

MPXV is not considered a biological agent of concern for biosecurity according to the US Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) list of bioterrorism agents [6], but it is considered an 'agent with high threat for deliberate release' using the matrix developed by the European Union (EU) task force on Bioterrorism (BICHAT) [1].

Two phylogenetically distinct clades of MPXV have been identified through genomic sequencing: the Central African (Congo Basin) clade (CAC) and the West African clade (WAC). Since 2016, confirmed MPX cases have been reported from the following African countries: Cameroon (WAC), Central African Republic (CAC), the DRC (CAC), Liberia (WAC), Nigeria (WAC), the Republic of the Congo (CAC) and Sierra Leone (WAC). Genetic differences between the viral genomes of the two clades might explain differences in viral clearance and pathogenesis [1]. Typically, the CAC MPXV is associated with more severe disease, higher mortality, and more frequent human-to-human transmission [4,7].

Human-to-human transmission of MPXV was considered to mostly occur through respiratory droplets during close and prolonged face-to-face contact, by direct contact with body fluids of an infected person, or contact with contaminated objects, such as bedding or clothing [2,3,8]. Previously, small clusters in Nigeria among heterosexual partners indicate that transmission through sexual contact is a plausible route of transmission. Other rare transmission routes, such as mother-to-child transmission [14] or nosocomial infection [15,16] have been documented. Based on outbreak data in May 2022, when most cases were found among MSM, sexual transmission is hypothesized to be the

main driver of ongoing outbreaks. It is unknown whether and how the risk of transmission varies with the type of sexual contact and exposure (e.g. non-penetrative, penetrative vaginal, penetrative anal, use of preservatives) [1].

Difference in country-by-country approaches concerning case definitions, detection, testing, and reporting strategies affect the actual number of infected individuals, with varying underestimates of the true number of cases and deaths. According to the World Health Organization (WHO) strategy through International Health Regulations (2005) communications, countries should notify only probable and confirmed cases. At the same time, all suspected cases are required to be reported to national authorities [3]. Existing data from polymerase chain reaction (PCR) assays and genome sequencing indicate that the MPXV genomes belong to the West African clade [2].

On 8 August 2022, the WHO released an updated report on the multi-country outbreak of MPX. From 1 January through 7 August 2022, 27814 laboratory-confirmed cases of MPX and 11 deaths have been reported to WHO from 89 countries/territories/areas in all six WHO Regions. The majority of cases reported in the past four weeks were notified from the WHO European region (53%) followed by the Region of the Americas (46%). Since the last edition of this report published on 25 July 2022, 11798 new cases (74% increase), and 14 new countries have reported cases. Six new deaths have been reported. In the contrary to the July of 2022, then three deaths have been reported in Africa, for the first time MPX deaths have been reported in countries outside of the Africa in Spain (two deaths), Brazil (one death), and India (one death). In two cases, deaths have been linked to viral encephalitis and some patients had underlying immune compromising conditions [17].

Besides, a group of global experts convened by WHO has agreed on new names for MPXV variants, as part of ongoing efforts to align the names of the monkeypox disease, virus and variants – or clades – with current best practices. The global health agency labeled Monkeypox variations as Clades I, IIa and IIb. The Congo Basin and West African variants were reclassified as Clade I and Clade II, the latter of which has two subclades [17].

According to the last report (16 August 2022) from European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) and the WHO Regional Office for Europe, already 19429 cases of MPX have been identified through International Health Regulations

(IHR) mechanisms from 43 countries the European region. A total of 18960 cases were reported in the European Surveillance System (TESSy) from 36 countries, among them 18847 cases were laboratory-confirmed. Vast majority of cases were reported in male (98.9%). Among cases with known HIV status, 38% were HIV-positive. The commonest symptom was rash (77.1%) and systemic symptoms such as fever, fatigue, muscle pain, vomiting, diarrhea, chills, sore throat or headache (65%). Only 5.8% of patients were hospitalized. 1.7% of cases were reported in Health Care Workers (HCW); importantly no occupational exposure has been reported. The earliest known case by retrospective analyses of a residual sample was identified on 07 March 2022 and the earliest date of symptomatic disease was reported as 03 April 2022. Summary of reported sexual orientations according to TESSy data is as follows: 49.5% self-identified as MSM, 0.5% Bisexual, 0.9% Heterosexual [18].

The current outbreak of MPX is also characterized by atypical clinical manifestations. Previously described classical clinical presentation of MPX, such as fever, swollen lymph nodes, followed by centrifugal rash, is not common for the 2022 outbreak. Typically, the majority of human MPX cases experiences mild to moderate symptoms. The severity of disease varies depending on the transmission route, host susceptibility, and the quantity of virus inoculated, with invasive modes of exposure causing more severe disease and a shorter incubation period [9].

Usually, the incubation period for MPX is 6 to 13 days, but can range from 5 to 21 days. Human MPX often begins with a combination of the following symptoms: fever, headache, chills, exhaustion, asthenia, lymph node swelling, back pain, and muscle aches. Commonly, within three days of the onset of these prodromal symptoms, a centrifugal maculopapular rash starts at the site of the primary infection and rapidly spreads to other parts of the body. Rash dissemination with palms and soles involvement is characteristic of MPX. The lesions progress, usually within 12 days, simultaneously from the stage of macules to papules, vesicles, pustules, crusts, and scabs (monomorphism). This is different in chickenpox (varicella), where progression of exanthema is more varied with simultaneous presence of different stage of rash elements (false polymorphism). The lesions may be centrally depressed and can be extremely itchy, and secondary bacterial infection may occur if scratching occurs. Lesions on oral or ophthalmic mucosa (enanthema) may also be present. Prior to and concomitant with

the rash, lymphadenopathy is observed in many patients [8].

However, in the 2022 outbreaks, many cases presented with rashes in the anogenital region. The number of lesions may range from a few to thousands. According to the WHO update report, 81% had a widespread body rash, 50% were febrile and 41% presented with genital rash. For most affected people, MPX is a self-limited disease, typically lasting two to four weeks and ending in full recovery [1,8].

Complications in endemic countries include encephalitis, secondary skin bacterial infections, dehydration, conjunctivitis, keratitis, and pneumonia. The case fatality rate (CFR) of MPX ranges from 0% to 11% in outbreaks in endemic areas, with mortality mostly affecting young children [8]. Immunocompromised individuals are especially at risk of severe disease [10]. In the outbreak in Nigeria in 2017, patients with concurrent HIV infection had more severe morbidity with more skin lesions and associated genital ulcers compared to HIV-negative individuals. No deaths were reported among HIV-positive patients [11]. In Nigeria, between September 2017 and 5 June 2022, 257 confirmed cases were identified, including nine deaths (CFR = 3.5%), at least five of which were immunosuppressed [12,13]. Major disease sequelae are usually disfiguring scars and permanent corneal lesions.

Any individual meeting the clinical definition for a suspected case should be offered testing. Additionally, risk factors for infection, such as being a gay, bisexual and other MSM, reporting a high number of sexual partners in the prior three weeks, and having attended a gathering where a confirmed case was reported can be suggestive of the need to test for MPXV [3].

The primary diagnostic test for MPX diagnosis is PCR of the skin lesion material. In addition, other specimens such as an oral, nasopharyngeal or rectal swab may also be collected, as appropriate [1-3].

Clinical management of patients with suspected or confirmed MPX requires early recognition through screening protocols adapted to local settings, prompt isolation and rapid implementation of appropriate infection prevention and control (IPC) measures, testing to confirm diagnosis, symptomatic management of patients with mild or uncomplicated MPX, and monitoring and treatment of complications and life-threatening conditions, such as progression of skin lesions, secondary bacterial infection of skin lesions, ocular lesions, and rarely, severe dehydration, severe pneumonia or sepsis [3].

---

Patients with mild or uncomplicated MPX who are isolated at home require careful assessment of the ability to safely isolate and maintain required IPC precautions in their home to prevent transmission to other household members, and have access to care if the condition progresses or worsens. Precautions should remain in place until lesions have crusted, scabs have fallen off and a fresh layer of skin has formed underneath [1].

Current treatment of MPX is symptomatic (alleviation of fever and pruritus, hydration), including prevention and treatment of secondary bacterial infections. Few antiviral drugs, such as tecovirimat, brincidofovir and cidofovir are potential options for severe cases [19]. Only tecovirimat has market authorization in the EU for the treatment of orthopoxvirus infection, including MPX. Limited data on efficacy and safety exist currently, while clinical studies are ongoing in Africa [20].

Previous vaccination against smallpox can confer cross-protection against MPX, which was estimated from older studies to be as high as 85% [2]. The protective effect of smallpox vaccination can last more than 20 years. However, despite the waning effect smallpox vaccine confers, it is believed that memory B and T cells can provide lifelong protection against severe disease, therefore some degree of protection should be expected in the adult population in the EU/EEA who is currently over 50 years [21]. During the 2022 outbreak, some countries made vaccination recommendations [1]. Early post-exposure vaccination (within four days of exposure to a MPX case) with smallpox vaccine (off-label use) may prevent the disease or make its course less severe [18].

In conclusion, the emergence of new zoonoses and their potential spread at the global level is something we need to be prepared for. In the face of deforestation, migration and conflict, contact between human populations and wildlife is becoming more common, and such proximity will favor spill-

over of zoonotic pathogens [4].

Whereas during the ongoing multi-country outbreak of MPX, sexual contact was identified as the most commonly suspected and reported route of transmission, the sensitivity in reporting a full list of sexual contacts made it challenging to break all chains of transmission. At this stage, WHO recommends that all known contacts or individuals who believe they may have been exposed monitor their symptoms for 21 days from the last known or suspected contact with a case. Testing and quarantine are required for persons with clinical manifestation of MPX. In the absence of symptoms among contacted, they are recommended to [3]:

- ▶ follow hand hygiene
- ▶ rigorously practice respiratory etiquette
- ▶ avoid contact with children or immunocompromised individuals or pregnant women
- ▶ avoid any form of sexual contact for 21 days
- ▶ avoid non-essential travel.

The HCWs should apply standard precautions and perform a risk assessment to evaluate the need to use transmission-based precautions. Standard precautions include: hand and respiratory hygiene, personal protective equipment, aseptic technique, safe injections and sharps injury prevention, environmental cleaning and disinfection, proper handling of laundry and linen, decontamination and reprocessing or reusable patient care items and equipment, and waste management, and should be used for all patients at all times [3].

Pre-exposure or post-exposure prophylaxis by using smallpox or monkeypox vaccines should rely on clinical decision-making between health care provider and prospective vaccinee, based on a joint assessment of risks and benefits, on a case-by-case basis.

What is currently missing is knowledge of what pathogens might emerge and an adequate investment in surveillance [4].

## REFERENCES

1. Factsheet for health professionals on monkeypox, European Centre for Disease Prevention and Control, 14 June 2022
2. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of High-Consequence Pathogens and Pathology (DHCPP), 17 June 2022
3. Multi-country outbreak of monkeypox. WHO External Situation Report 1, published 6 July 2022
4. The Lancet Infectious Diseases. Monkeypox: a neglected old foe. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(7):913
5. Rheinbaben F, Gebel J, Exner M, Schmidt A. Environmental resistance, disinfection, and sterilization of poxviruses. *Poxviruses*. Basel: Springer; 2007. p. 397-405
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bioterrorism Agents/Diseases Atlanta: CDC; 2018. Available from: <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>
7. World Health Organization. Monkeypox [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [updated 19 May 2022]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>
8. Reynolds MG, Yorita KL, Kuehnert MJ et al. Clinical manifestations of human monkeypox influenced by route of infection. *J Infect Dis.* 2006;194(6):773-80
9. Petersen E, Kantele A, Koopmans M et al. Human monkeypox: epidemiologic and clinical characteristics, diagnosis, and prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(4):1027-1043
10. Ogoina D, Izibewule JH, Ogunleye A et al. The 2017 human monkeypox outbreak in Nigeria—report of outbreak experience and response in the Niger Delta University Teaching Hospital, Bayelsa State, Nigeria. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214229
11. Nigeria Centre For Disease Control (NCDC). Update on monkeypox (MPX) in Nigeria. Jabi Abuja: Nigeria Centre for Disease Control (NCDC), 2022 05 June 2022. Report No 12.
12. Nigeria Centre For Disease Control (NCDC). Monkeypox outbreak in Nigeria. Jabi Abuja: 2018. 25 February 2018. Report No.
13. Mbala PK, Huggins JW, Riu-Rovira T et al. Maternal and fetal outcomes among pregnant women with human monkeypox infection in the Democratic Republic of Congo. *J Infect Dis.* 2017;216(7):824-8
14. Learned LA, Reynolds MG, Wassa DW et al. Extended interhuman transmission of monkeypox in a hospital community in the Republic of the Congo, 2003. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73(2):428-34
15. McCollum AM, Damon IK. Human monkeypox. *Clin Infect Dis.* 2014;58(2):260-7
16. Public Health England. Cases of monkeypox confirmed in England [Internet] [updated 5 December 2018]. Available from: <https://www.gov.uk/government/news/monkeypox-case-in-england>
17. Multi-country outbreak of monkeypox External Situation Report 3, published 10 August 2022 <https://www.who.int/publications/m/item/multi-country-outbreak-of-monkeypox--external-situation-report--3---10-august-2022>
18. Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Monkeypox Surveillance Bulletin 17 August 2022 [https://cdn.who.int/media/docs/librariesprovider2/monkeypox/monkeypox\\_euro\\_ecdc\\_draft\\_jointreport\\_2022-08-17.pdf?sfvrsn=34c4f52a\\_3&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/librariesprovider2/monkeypox/monkeypox_euro_ecdc_draft_jointreport_2022-08-17.pdf?sfvrsn=34c4f52a_3&download=true)
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Monkeypox - Treatment Atlanta: CDC; 2021. Available from: <http://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/treatment.html>.
20. European Medicines Agency (EMA). Tecovirimat SIGA Amsterdam: EMA; 2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga>
21. Kunasekaran MP, Chen X, Costantino V et al. Evidence for residual immunity to smallpox after vaccination and implications for re-emergence. *Mil Med.* 2019;184(11-12):e668-e79

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԱԿՆԱՐԿՆԵՐ

**REVIEW ARTICLES**  
**ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ**

# Պատվաստանյութի ներարկմամբ պայմանավորված ուսի վնասվածք (ՊՆՊՈՎ). պատվաստում, թե՛ ներարկում

## Կլինիկական դեպքի նկարագրություն, գրականության ակնարկ և գործնական ուղեցույց

Դավիթ Օ. Աբրահամյան,<sup>1,\*</sup> Սևան Զ. Իրիցյան<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Պլաստիկ և վերակառուցողական վիրաբուժության ամբիոն, ՀՀ ԱՆ Ակադ. Ս.Խ. Ավդալբեկյանի անվան առողջապահության ազգային ինստիտուտ, Երևան, Հայաստան

<sup>2</sup>Արյունաբանության և տրանսֆուզիոն բժշկության ամբիոն, ՀՀ ԱՆ Ակադ. Ս.Խ. Ավդալբեկյանի անվան առողջապահության ազգային ինստիտուտ, Երևան, Հայաստան

### ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Պատվաստանյութի ներարկմամբ պայմանավորված ուսի վնասվածքը (ՊՆՊՈՎ, SIRVA) կանխելի երևույթ է, որը հիմնականում առաջանում է պատվաստանյութի ներարկման տեխնիկայի խախտման արդյունքում: Դա հաճախ հանգեցնում է ուսահողի կառույցների բորբոքման, ինչն ուղեկցվում է ուսի ցավով, շարժումների սահմանափակմամբ և կյանքի որակի անկմամբ: Սույն կլինիկական դեպքի նկարագրության և գրականության ակնարկի նպատակն է բարձրացնել բուժաշխատողների իրազեկվածությունը:

Նր ՊՆՊՈՎ-ի մասին: Տարբեր դեղամիջոցների ներարկման հետ կապված կողմնակի երևույթները և, մասնավորապես, ՊՆՊՈՎ-ը կարելի է կանխարգելել՝ թարմացնելով ներարկող/պատվաստող բուժանձնակազմի գիտելիքները և կիրառելով տեղանշման ու ներարկման պատշաճ տեխնիկա: Բացի այդ, բուժաշխատողների իրազեկումը կօգնի վաղաժամ հայտնաբերել ՊՆՊՈՎ-ով հիվանդներին՝ նրանց ցուցաբերելով համապատասխան բուժում:

*Հիմնաբառեր. պատվաստում, ներարկում, ուսի վնասվածք, ՊՆՊՈՎ, պատվաստանյութ*

### ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՊԶ

58-ամյա մի կին, զարկերակային գերճնշման անամնեզով, ով նախկինում ուսի ցավ չի ունեցել, ստացել է Սպուտնիկ V պատվաստանյութի իր առաջին չափաբաժինը 2021թ. դեկտեմբերին, որն անցել է առանց կողմնակի երևույթների: 1 ամիս անց երկրորդ չափաբաժինը նույն (ձախ) ուսին ստանալիս նկատել է, որ ներարկման ժամանակ ասեղը նախկին ներարկման տեղից կարծես մի փոքր վեր է եղել: Երկրորդ ներարկումից հետո, երկրորդ օրն ի հայտ է եկել այդ ուսահողի սաստիկ ցավ (հիվանդի սուբյեկտիվ գնահատմամբ՝ 0-10 սանդղակով 8 միավոր), որը ճառա-

գայթել է դեպի արմունկ և ուղեկցվել ուսահողի շարժումների սահմանափակմամբ: Դիմել է նյարդաբանի, որի նշանակած բուժման ֆոնին (լորնօքսիկամ 8մգ, օրական 1 անգամ մ/մ, մելդրոնիում 10% 5մլ, օրական 1 անգամ մ/մ) հիվանդը նկատել է ցավերի որոշակի, բայց անբավարար թեթևացում, սակայն շարժումների սահմանափակումը մնացել է անփոփոխ: 2 շաբաթ անց կատարված ուսահողերի ուլտրաձայնային հետազոտությունը (ՈւՁՀ) երկկողմանի տարիքային փոփոխություններին զուգահեռ հայտնաբերել է ձախակողմյան ենթաուսելյունային պարկաբորբ (սուբակրոմիալ բուրսիտ): Դիմել է ձեռքի վիրաբույժի, որը նշանակել է ներքին ընդունման ոչ ստե-

\*Կոնտակտային հեղինակ. էլ-փոստ. davplast@gmail.com, հեռ. +37493838636: DOI:10.54235/27382737-2022.v2.1-14. Published online: 5 September 2022

րոհիդային հակաբորբոքային դեղամիջոց (տենոքսիկամ 20մգ, օրական 1 հաբ, 10 օր) և կինեզիթերապիա՝ ուսահողի շարժումները բարելավող վարժություններ: 10-օրյա բուժման ֆոնին ցավերը նվազել են՝ դառնալով 3/10 միավոր, ինչպես նաև մասամբ վերականգնվել է ուսահողի շարժումների ծավալը:

### ՊԱՏՎԱՍՏԱՆՅՈՒԹԻ ՆԵՐԱՐԿՄԱՄԲ ՊԱՅՄԱՆԱՎՈՐՎԱԾ ՌԻՍԻ ՎՆԱՍՎԱԾՔ

Պատվաստանյութի ներարկմամբ պայմանավորված ուսի վնասվածք (ՊՆՊՈՎ) կամ անզվերեն՝ Shoulder Injury Related to Vaccine Administration (SIRVA) եզրույթն առաջին անգամ կիրառվել է 2010թ. Պատվաստանյութային վնասվածքների փոխհատուցման ԱՄՆ ազգային ծրագրի (VICP) բժիշկների խմբի կողմից: Նրանք հաղորդել էին 13 անձանց մասին, ովքեր ներկայացել էին դելտայաձև մկանի շրջանում պատվաստանյութի ներարկումից հետո ի հայտ եկած ուժեղ ուսացավով, որը շարունակվել էր ավելի քան 6 ամիս [1]: Հետագայում՝ 2015թ., VICP-ը առաջարկեց ՊՆՊՈՎ-ը ներառել որպես իմունիզացիայի բարդություն Պատվաստանյութային վնասվածքների աղյուսակում, ինչը հաստատվեց 2017թ. [2]: Ըստ VICP-ի սահմանման՝ ՊՆՊՈՎ-ն իրենից ներկայացնում է ուսի ցավ և շարժումների սահմանափակում պատվաստանյութը ստանալուց հետո 48 ժամվա ընթացքում այն անձանց մոտ, ովքեր անամնեզում ուսահողերի ցավ, բորբոքում կամ դիսֆունկցիա չեն ունեցել [3]: ՊՆՊՈՎ-ն անբարեհաջող (անցանկալի) հետպատվաստումային երևույթ է, որը, ենթադրաբար, կապված է դելտայաձև մկանի մեջ ներարկման տեխնիկայի խախտման հետ, ինչը հանգեցնում է ասեղով հյուսվածքների/կառույցների ուղղակի վնասման և/կամ պատվաստանյութի չկանխամտածված ներմուծման դելտայաձև մկանի վրա (ենթամաշկային ճարպաբջջանք) կամ դրա տակ գտնվող հյուսվածքների ու կառույցների մեջ [4]: Այլ կերպ ասած՝ ՊՆՊՈՎ-ը մեծ հաշվով կարելի է դասել «յարթոգեն վնասվածքների» շարքին:

Սույն աշխատանքի նպատակն է բարձրացնել առողջապահական համակարգի աշխատակիցների իրազեկվածությունը ՊՆՊՈՎ-ի վերաբերյալ:

### ՊԱՏՃԱՌՆԵՐ, ՄԵԽԱՆԻԶՄՆԵՐ, ՌԻՍԿԻ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐ

ՊՆՊՈՎ-ի էթիոպաթոգենեզը լիովին պարզաբանված չէ: Զուտ մեխանիստական տեսանկյունից՝ առաջնային պատճառ կարող է հանդիսանալ ասեղի սխալ ընտրված երկարությունը

կամ ներարկման ոչ պատշաճ, անփույթ տեխնիկան, ինչի հետևանքով ասեղը կամ չի հասնում դելտայաձև մկանին կամ էլ անցնում է դրա տակ գտնվող հյուսվածքներ և պարզապես վնասում այդտեղ գտնվող կառույցները (ծուսպապարկ, ջիլ, կապան և այլն) [5,6]: Դրան գումարվում է կենսաբանորեն ակտիվ նյութ հանդիսացող պատվաստանյութի հրահրած իմունաբորբոքային ռեակցիան, որը նորմալում, դելտայաձև մկանի մեջ հայտնվելով, նմանատիպ բուռն ռեակցիա չէր հարուցի: Արդյունքում զարգացող բարդությունները կարելի է բաժանել 3 խմբի. մաշկային, ոսկրամկանային և նյարդային [7]:

Առաջին սցենարի դեպքում, երբ ասեղը համեմատաբար կարճ է լինում (օրինակ, հաստ ճարպաշերտով մարդկանց մոտ կամ երբ ներարկողն ի սկզբանե շատ կարճ ասեղ է ընտրում կամ էլ ասեղը ներարկման տեղին ուղղահայաց չի խրում), դեղամիջոցը ներարկվում է ենթամաշկի մեջ և զարգանում են մաշկային բարդություններ: Դրանք կարող են արտահայտվել մաշկային բորբոքային ռեակցիաների (ենթամաշկային հանգուցիկ, տեղային լիպոատրոֆիա, ասեպտիկ աբսցես), ինֆեկցիոն երևույթների (ցելյուլիտ, թարախակույտ, պիոմիոզիտ, ինֆեկցիոն ենթամաշկային էմֆիզեմա) կամ մաշկի ասեպտիկ մեռուկացման (մաշկի դեղորայքային էմբոլիա՝ Նիկոլաուի համախտանիշ) տեսքով [8]: Ինֆեկցիոն երևույթներ կարող են զարգանալ նաև ներարկման տեղը չվարակազերծելու կամ ոչ պատշաճ կերպով վարակազերծելու հետևանքով: Այս մաշկաբանական երևույթները, թեև կարող են ուղեկցվել ուսի շրջանի ցավերով, սակայն ՊՆՊՈՎ-ին չեն դասվում, քանի որ ուսահողի շարժումների սահմանափակում առանձնապես կամ ընդհանրապես չեն առաջացնում (տե՛ս ՊՆՊՈՎ-ի սահմանումը):

ՊՆՊՈՎ զարգանում է հիմնականում երկրորդ սցենարի դեպքում, երբ ասեղը համեմատաբար երկար է լինում, օրինակ՝ նիհար մարդկանց, հատկապես կանանց և տարեցների մոտ, ում դելտայաձև մկանը թույլ է զարգացած [9] կամ երբ ասեղն ի սկզբանե շատ երկար է ընտրվում կամ շատ խորն է ներմուծվում կամ էլ նախատեսվող տեղից շատ ցածր (բազկոսկրի վերնոսկրի կամ ճաճանչային նյարդի վնասումով) կամ շատ բարձր (անմիջապես ենթաուսելունային ծուսպապարկի կամ ուսի հողապարկի մեջ): Արդյունքում կարող են զարգանալ ոսկրամկանային (ոսկրային, հողային վնասում, ենթադելտայաձևային կամ ենթաուսելունային պարկաբորբ՝ սուբդելտոիդ կամ սուբակրոմիալ բուրսիտ, ինչպես նաև պտտական մանժետի ջլախտ կամ ջլաբորբ և/կամ ուսահողի պատիճաբորբ՝

սառած ուսի համախտանիշի պատկերով) [10-14] կամ, ավելի հազվադեպ, նյարդային (անութափոսային նյարդի առաջային ճյուղի կամ ճաճանջային նյարդի կաթված) բարդություններ: Լինում են նաև դեպքեր, երբ ասեղը վնասում է մկանի մեջ գտնվող որևէ անոթ, ինչի հետևանքով զարգանում է ներմկանային հեմատոմա [8]: Հենց այս ոսկրամկանային ու նյարդային բարդությունների համախումբը, որն արտահայտվում է ուսահողի շարժումների սահմանափակմամբ ուղեկցվող սուր ցավերով, կազմում է ՊՆՊՈՎ-ը:

Դելտայաձև մկանի շրջանում պատվաստանյութի ներարկման ոչ պատշաճ կամ անփույթ տեխնիկայի հնարավոր պատճառները, զարգացման մեխանիզմները, դիսկի գործոններն ու բարդությունները, այդ թվում՝ ՊՆՊՈՎ-ը, ամփոփված են Աղյուսակ 1-ում:

Այնուամենայնիվ, պետք է նշել, որ չնայած մի քանի դիտողական ուսումնասիրությունների ենթադրյալ փոխադարձ կապերին, հատուկ էթոլոգիական և դիսկի գործոնների ու ՊՆՊՈՎ-ի միջև պատճառահետևանքային կապերը վերջնականապես հաստատելու համար դեռևս անհրաժեշտ են ավելի մասշտաբային, բարձրորակ հետազոտություններ [15]:

**ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՊԱՏԿԵՐ, ԱՍՏՈՐՈՇՈՒՄ, ՏԱՐԲԵՐԱԿԻՉ ԱՍՏՈՐՈՇՈՒՄ**

Ինչպես նշվեց սկզբում, ՊՆՊՈՎ-ը կլինիկորեն արտահայտվում է ուսի ցավերով և ուսահողի շարժումների տիրույթի սահմանափակմամբ, որոնք ծագում են այդ ուսի շրջանում պատվաստանյութի ներարկումից հետո 48 ժամվա ընթացքում և չեն անհետանում 1 շաբաթվա ընթացքում:

**Աղյուսակ 1.** Դելտայաձև մկանի շրջանում պատվաստանյութի ներարկման բարդություններ

Ռիսկի գործոններ		Բարդություններ		
		Մաշկային	ՊՆՊՈՎ	Նյարդային
			Ոսկրամկանային	
Ասեպտիկայի, անտիսեպտիկայի կանոնների խախտում	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Աղտոտված ասեղ</li> <li>▶ Ներարկման տեղի չվարակազերծելը</li> <li>▶ Ներարկման տեղի ոչ պատշաճ կերպով վարակազերծելը</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Ինֆեկցիոն.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ ցելյուլիտ</li> <li>▶ թարախակույտ</li> <li>▶ ինֆեկցիոն ենթամաշկային էմֆիզեմա</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Պիոմիոզիտ</li> <li>▶ Սեպտիկ հոդաբորբ</li> </ul>	-
Ասեղի բացարձակ կամ հարաբերական կարճ լինելը	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Հաստ ճարպաշերտ</li> <li>▶ Կարճ ասեղ</li> <li>▶ Ասեղի խրում սուր անկյան տակ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Բորբոքային.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ ենթամաշկային հանգուցիկ</li> <li>▶ տեղային լիպոատրոֆիա</li> <li>▶ ասեպտիկ արքցես</li> </ul> </li> <li>▶ Մաշկի ասեպտիկ մեռուկացում՝ մաշկի դեղորայքային էմբոլիա (Նիկոլաուի համախտանիշ)</li> </ul>	-	-
Ասեղի բացարձակ կամ հարաբերական երկար լինելը	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Բարակ ճարպաշերտ<sup>1</sup></li> <li>▶ Հիպոտրոֆիկ դելտայաձև մկան<sup>2</sup></li> <li>▶ Երկար ասեղ</li> <li>▶ Շատ խորը ներարկում</li> <li>▶ Նախատեսվող տեղից շատ բարձր ներարկում</li> <li>▶ Նախատեսվող տեղից շատ ցածր ներարկում</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Ենթադելտայաձևային պարկաբորբ<sup>3</sup></li> <li>▶ Ենթատեսլունային պարկաբորբ<sup>4</sup></li> <li>▶ Ուսահողի պատիճաբորբ<sup>5</sup></li> <li>▶ Պոտական մանժետի ջլախտ/ջլաբորբ<sup>6</sup></li> <li>▶ Ոսկրային էրոզիա</li> <li>▶ Բազկոսկրի գլխիկի օստեոնեկրոզ</li> <li>▶ Պրոգրեսիվ խոնդրոլիզ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Անութափոսային նյարդի առաջային ճյուղի կաթված</li> <li>▶ Ճաճանջային նյարդի կաթված</li> </ul>

<sup>1</sup> Հատկապես նիհար կանանց մոտ  
<sup>2</sup> Հատկապես կանանց և տարեցների մոտ  
<sup>3</sup> Սուբդելտոիդ բուրսիտ  
<sup>4</sup> Սուբակրոմիալ բուրսիտ  
<sup>5</sup> Ադիեզիվ կապսուլիտ  
<sup>6</sup> Տենդինոպաթիա/տենդինիտ  
 ՊՆՊՈՎ – պատվաստանյութի ներարկմամբ պայմանավորված ուսի վնասվածք



քում [15]: Ընդ որում, հիվանդները երբեմն նշում են, որ ըստ իրենց «սրկումը կարծես այն չէր, դժվար ընթացավ», «թվում էր, թե բուժքույրը պատվաստանյութը շատ բարձր տեղից ներարկեց», «պատվաստողը կանգնած ու անհարմար դիրքից էր ներարկում» [1,9,16]:

ՊՆՊՈՒՎ-ի պաթոգենոնիկ ախտանշանը նախկինում ասիմպտոմատիկ ուսի սաստիկ ցավն է, որն առաջանում է պատվաստումից հետո 1-2 օրվա ընթացքում և սովորական, առանց դեղատոմսի տրվող ցավազրկողներով չի անցնում [5]: Սակայն հիվանդները, որպես կանոն, դիմում են բժշկի ավելի ուշ՝ մոտ 2 շաբաթ [9], իսկ որոշ դեպքերում նույնիսկ ամիսներ անց [5]: Ուսացավը՝ օմալգիան, կարող է տևել շաբաթներ և նույնիսկ ամիսներ [16]: Բնորոշ ախտանշան է նաև ուսահողի, իսկ երբեմն նաև ամբողջ վերջույթի շարժումների ծավալի սահմանափակումը: Այս երկու ախտանշանները հաճախ հանգեցնում են առօրյա գործունեության դժվարությունների, աշխատունակության նվազման և կյանքի որակի անկման: Նմանատիպ կլինիկական պատկեր բնորոշ է նաև սառած ուսի համախտանիշին (ուսահողի ադեզիվ պատիճաբորբ, բուրսիտներ) կամ պոտական մանժետի ջլախտին/ջլաբորբին, միայն այն տարբերությամբ, որ ՊՆՊՈՒՎ-ը հստակ ժամանակային կապի մեջ է գտնվում նույն կողմի ուսի շրջանում կատարված պատվաստման հետ: Այսինքն, ՊՆՊՈՒՎ-ը, որպես այդպիսին, պետք է դիտարկել ոչ թե որպես առանձին կլինիկական միավոր, այլ ավելի շուտ՝ բժշկահրավական եզրույթ [15,17]:

Երբեմն, երբ լինում է նյարդի ներգրավում, հիվանդը կարող է գանգատվել նաև վերջույթի թուլությունից, թմրածությունից և պարէսթեզիաներից [1,7,9]:

ՊՆՊՈՒՎ-ի ախտորոշման համար հաճախ բավարար է լինում միայն հավաքել մանրազնին անամնեզ և կատարել հիվանդի մանրակրկիտ կլինիկական քննություն՝ առանց որևէ լաբորատոր կամ ճառագայթաբանական հետազոտության [15]:

Տարբերակիչ ախտորոշման շրջանակներում պետք է նախ գնահատել վարակի համակարգային նշանները, ինչպիսիք են ջերմությունը, հոդացավը, այտուցը և կարմրությունը: Արյան ընդհանուր քննության որոշ ոչ սպեցիֆիկ ցուցանիշներ, ինչպիսիք են լեյկոցիտոզը, C-ռեակտիվ սպիտակուցի բարձր մակարդակը, էրիթրոցիտների նստեցման արագության բարձրացումը և այլն, կարող են վկայել բորբոքային պրոցեսին վարակիչ բաղադրիչի գումարման մասին: Երբեմն հարկ է լինում կատարել ռենտգենագրություն՝ օմալգիայի այլ պատճառները բացառելու

համար, ինչպես նաև փափուկ հյուսվածքների լրացուցիչ ճառագայթաբանական հետազոտություն, մասնավորապես՝ ՈւՁԿ կամ մագնիսառեզոնանսային շերտագրություն (ՄՌՇ)՝ պարկաբորբի (բուրսիտ), ջլախտի (տենդինոպաթիա) կամ ջլաբորբի (տենդինիտ) առկայությունը գնահատելու համար: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ սուբակրոմիալ բուրսիտի հայտնաբերման առումով ՈւՁԿ-ն ունի 0.79-0.81 զգայունություն և 0.94-0.98 սպեցիֆիկություն [18]: Սակայն վերջինս բավականին «օպերատոր-կախյալ» հետազոտություն է և կարող է աղավաղել բուրսիտի իրական պատկերը քննության ժամանակ տվիչով ուղղակի ճնշման պատճառով: ՄՌՇ-ն ունի ավելի բարձր զգայունություն ուսի պաթոլոգիա հայտնաբերելու առումով [19]:

Տարբերակիչ ախտորոշմանը կարող են օգնել նաև լիդոկայինի ախտորոշիչ ներարկումները [15]:

### ԲՈՒԺՈՒՄ, ԵԼՔԵՐ

Հաղորդված դեպքերի սակավության և էթիոպաթոգենեզի սահմանափակ ընկալման պատճառով ՊՆՊՈՒՎ-ի բուժման միանշանակ սխեմա դեռևս գոյություն չունի [15]: Բուժման հիմքում գլխավորապես ընկած են ոչ ստերոիդային հակաբորբոքային դեղամիջոցները, ֆիզիոկամ կինեզիթերապիան և կորտիկոստերոիդների ներարկումները [20]: Եզակի դեպքերում լինում է վիրահատության կարիք՝ հիմքում ընկած ուսահողային պաթոլոգիան բուժելու համար: Այնուհանդերձ, առկա հրապարակումների արդյունքները ցույց են տալիս, որ նշված բուժական միջոցառումները ոչ միշտ են հանգեցնում լիակատար ապաքինման: Սակայն, պետք է նկատի ունենալ, որ դրանք բոլորն էլ հիմնված են եղել վերականգնման կարգավիճակի ոչ թե օբյեկտիվ, այլ հիվանդների սուբյեկտիվ ինքնագնահատման վրա, որոնցից շատերը փոխհատուցման պահանջներ են ներկայացրած եղել այն հաստատություններին, որտեղ կատարվել է պատվաստումը [15]:

### ԿԱՆԽԱՐԳԵԼՈՒՄ

Այսպիսով, ՊՆՊՈՒՎ-ը հիմնականում ոչ պատշաճ կամ անփույթ ներարկման տեխնիկայի հետևանք է՝ «յաթրոգեն վնասվածք»: Ուստի դրա զարգացման ռիսկը գրեթե բոլոր տեսակի պատվաստանյութերի դեպքում նույնն է: Պարագապես, բնական է, որ ՊՆՊՈՒՎ համեմատաբար ավելի շատ է հանդիպում այն պատվաստումներից հետո, որոնք ավելի հաճախ են կիրառվում: Օրինակ, ԱՄՆ-ում 2010-2017թթ. կատարված պատվաստումներից հետո զարգացած

ՊՆՊՈՎ-ների ավելի քան 80%-ը բաժին է ընկել գրիպի դեմ իմունիզացիային [20]: Որևէ հետազոտություն դեռևս չի ապացուցել, որ որևէ պատվաստանյութի ներարկում ավելի հաճախ է հանգեցնում ՊՆՊՈՎ-ի, քան մյուսներինը [15]:

Վերջերս ԿՈՎԻԴ-19-ի համավարակի ֆոնին ի հայտ եկած «պատվաստաբուժը» նույնպես բացառություն չէ. ակնկալվում է, որ պատվաստումների այս մեծ ծավալը, մինչույն մարդկանց կրկնակի ու եռակի պատվաստումները նույնպես կարող են ուղեկցվել ՊՆՊՈՎ-ներով [21], քանի որ իմունիզացիա կատարողները (հիմնականում միջին բուժանձնակազմը) երբեմն ստիպված են լինում պատվաստանյութ ներարկել օրական հարյուրավոր մարդկանց, ինչը կարող է բարձրացնել ներարկման տեխնիկայի խախտման վտանգը:

Տասնամյակների ընթացքում ապացուցվել է, որ դելտայաձև մկանի ներարկումը պատվաստանյութի միջմկանային ներմուծման թերևս ամենահարմար ու ամենաապահով տարբերակն է [22]: ՊՆՊՈՎ-ի կանխարգելման համար հույժ կարևոր է, որպեսզի իմունիզացիա կատարողները հստակ տիրապետեն և պահպանեն պատվաստանյութի ներարկման անվտանգ տեխնիկայի հետևյալ կանոնները (Նկ. 1-3).

**1. Ներարկման կողմը՝ ձախ, թե՛ աջ.**

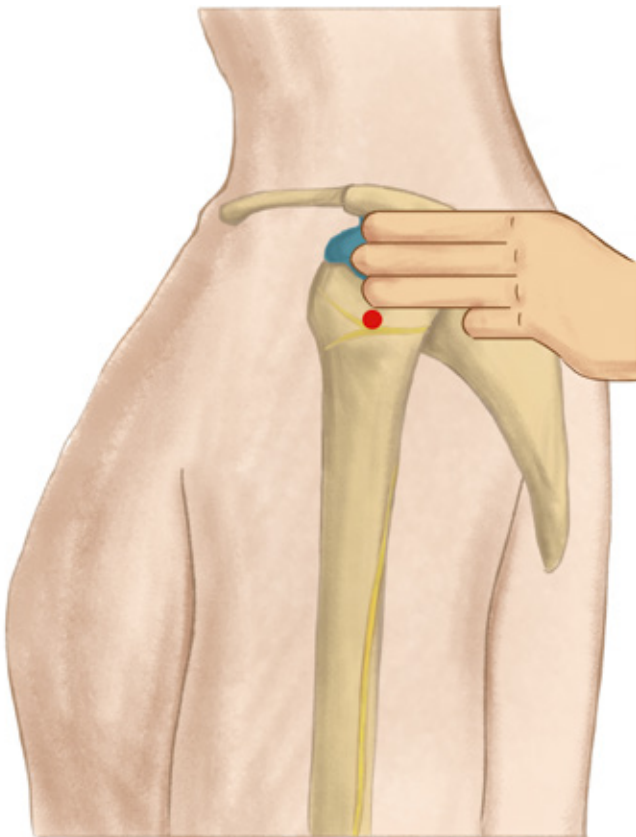
► Քանի որ ՊՆՊՈՎ-ի զարգացման պատճառներն ու մեխանիզմները դեռևս լիովին պարզաբանված չեն և ոչ ոք ապահովագրված չէ «իդիոպաթիկ» ՊՆՊՈՎ-ից, ապա որպեսզի դրա հնարավոր զարգացման դեպքում կյանքի որակը հնարավորինս քիչ տուժի, խորհուրդ է տրվում ներարկումը կատարել ոչ դոմինանտ կողմում, այսինքն՝ աջիկների մոտ ձախ, իսկ ձախիկների մոտ աջ դելտայաձև մկանում:

► Եթե ոչ դոմինանտ կողմում ներարկումն անհնար է հակացուցումների (բորբոքում, ինֆեկցիա և այլն), դելտայաձև մկանի ատրոֆիայի կամ պարզապես վերջույթի բացակայության պատճառով, ապա ներարկումը ստիպված պետք է կատարել դոմինանտ կողմի դելտայաձև մկանում:

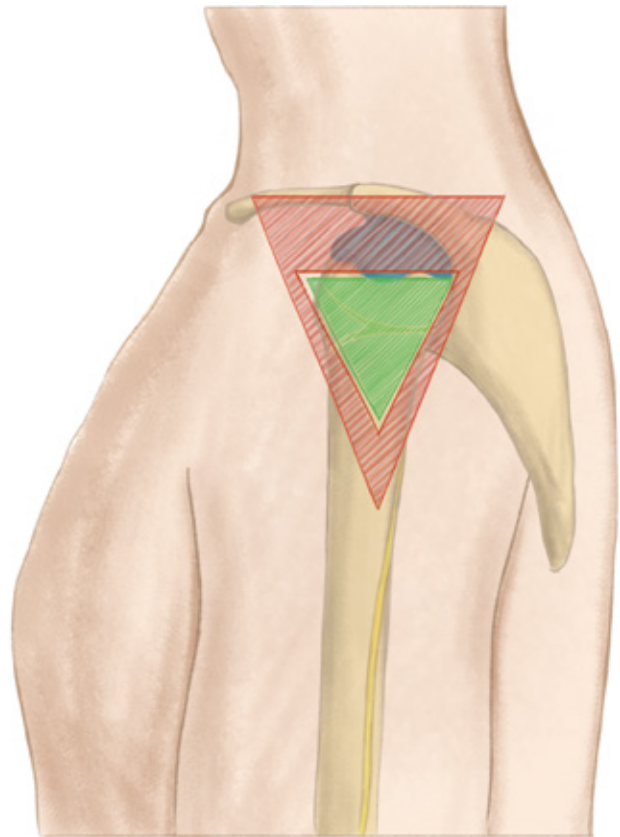
**2. Ապահով ներարկման տեղամասը.**

► Վերին սահմանը. ուսելունից 2-3 մատ ներքև: Թույլ է տալիս խուսափել ուսի հողապարկի մեջ ներարկումից (Նկ. 1): Հաստ մատների դեպքում՝ 2, իսկ միջին հաստության կամ բարակ մատների դեպքում՝ 3 մատ [7]:

► Ստորին սահմանը. համընկնում է անութափոսի ծալքի հետ. այդ մակարդակին գտնվում



**Նկար 1.** Պատվաստանյութը պետք է ներարկել ուսելունից 2-3 մատ ներքև՝ ճուսպապարկից (կապույտ) հեռու:



**Նկար 2.** Դելտայաձև մկանի ներարկման ապահով տեղամասի սահմանները (կանաչ եռանկյուն):

է դելտայաձև մկանի ջիլ՝ բազկոսկրին կպման տեղը [7]:

► Վարակազերծում. ներարկումից առաջ ներարկման տեղամասը պետք է վարակազերծել 70% իզոպրոպիլ սպիրտով կամ նմանատիպ վարակազերծիչով [23]:

► Սխալ տեղամաս. եթե ասեղը ներմուծվել է ապահով ներարկման տեղամասից դուրս (Նկ. 2, կարմիրով նշված տեղամասը), ապա այն պետք է հանել, փոխարինել նորով և կրկին ներմուծել ճիշտ տեղում՝ կրկին վարակազերծելուց հետո: Եթե կասկած կա, որ ներարկումը կատարվել է ուսի հոդապարկի կամ սուբակրոմիալ բուրսայի մեջ, ապա պատվաստվողին պետք է իրազեկել, որ հնարավոր է զարգանա ՊՆՊՈՒՎ. առաջիկա 48 ժամերի ընթացքում ի հայտ եկող ուժգնացող ցավի և ուսի շարժումների սահմանափակման դեպքում պետք է դիմել օրթոպեդի կամ ձեռքի վիրաբույժի [5]:

**3. Ասեղը.**

► **Երկարությունը.** նախ կարևոր է ընտրել ճիշտ երկարության ասեղ, ինչը պետք է կատարել՝ պատվաստվողի սեռից, մարմնի կազմվածքից և քաշից կախված [24]: Քաշից և սեռից կախված՝ Իմունիզացիայի կանադական ուղե-

**Աղյուսակ 2.** Ասեղի չափերը դելտայաձև մկանի շրջանում պատվաստանյութի ներարկման ժամանակ [25]

Պատվաստվող			Ասեղ	
Տարիք, տ.	Քաշ, կգ	Սեռ	Տրամագիծ, G	Երկարություն, մմ
1-3	-	-	22-25*	16-25
3-12	-	-		
>12	<60	-	22-25*	25
	60-90	իգ.		
	60-118	ար.		
	>90	իգ.		38
>118	ար.			

\*Ներարկման ցավոտությունը հնարավորինս քսացնելու համար պետք է ընտրել հնարավորինս բարակ ասեղ (25G): Սակայն որոշ մածուցիկ կամ մեծ ծավալով պարվաստանյութեր (օրինակ, իմունոգլոբուլիններ պարունակողները) կպահանջեն սվելի հասար (օրինակ, 22G) ասեղների կիրառում:

ցույցի առաջարկած ասեղի չափերը ներկայացված են Աղյուսակ 2-ում [25]:

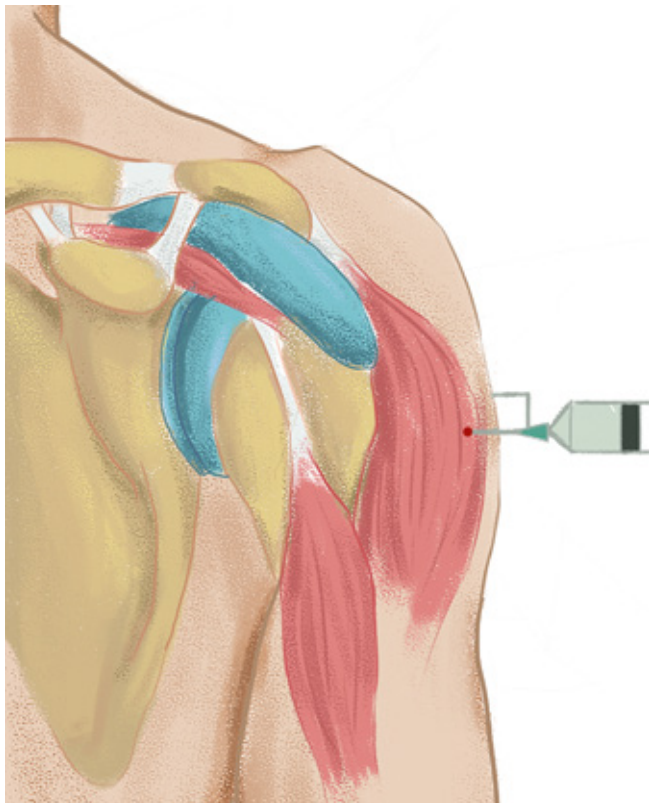
► Երկար ասեղը, անցնելով դելտայաձև մկանի ամբողջ հաստությամբ, կարող է հասնել բազկոսկրին: Թեև պատվաստվողը կարող է չզգալ վերնոսկրային ներարկումը, սակայն դա կարող է հանգեցնել ավելի թույլ իմուն պատասխանի և պատվաստանյութի ցածր արդյունավետության [7]:

► Կարճ ասեղի դեպքում պատվաստանյութը կներարկվի ենթամաշկի մեջ, ինչը նույնպես կարող է հանգեցնել օրգանիզմի կողմից թույլ իմուն պատասխանի և մաշկային հանգուցիկների կամ ցելյուլիտի զարգացման [7]:

► **Հաստությունը.** ներարկման ցավոտությունը նվազագույնի հասցնելու համար պետք է ընտրել տվյալ պատվաստանյութին համապատասխանող հնարավորինս բարակ ասեղ (տե՛ս Աղյուսակ 2):

► **Ներմուծման անկյունը.** ասեղը պետք է ներմուծել մաշկին ուղղահայց՝ 90° անկյան տակ: Այդ դեպքում գրգռվում, վնասվում են համեմատաբար քիչ քանակի ցավազգաց նյարդաթելիկներ և ներարկումը հնարավորինս անցավ է լինում (Նկ. 3) [7]:

► **Ասպիրացիա.** ասեղը ներմուծելուց հետո պետք է կատարել մի փոքր ասպիրացիա (ներարկչի միսանը ետ քաշել) [26]: Անոթի վնասման դեպքում ներարկչի մեջ կհայտնվի արյուն. վերջինիս բացակայությունը թույլ կտա խուսափել հեմատոմայի հետագա հնարավոր զարգացումից [8]: Ավելի բարձր կամ խորը ներարկման



**Նկար 3.** Չափս ու, տեսքն առջևից: Դելտայաձև մկանի ներարկումը պետք է կատարել հնարավորինս բարակ ասեղով՝ մաշկին ուղղահայաց, մկանի հաստության մեջ:

դեպքում միսանը ետ քաշելիս ներարկչի մեջ կարող է հայտնվել ճուսպահեղուկ՝ վկայելով ճուսպապարկի վնասման մասին. այդ դեպքում պետք է ասեղը դուրս հանել, փոխարինել նորով, կրկին վարակագրծել և ներարկել ճիշտ ընտրված տեղում ու խորությամբ:

### ԵՂՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆ

Այսպիսով, «պատվաստաբույժի» ֆոնին հնարավոր է գնալով ավելի շատ ՊՆՊՈՎ-ի դեպքեր արձանագրվեն: Բացի այդ, ՊՆՊՈՎ-ի մասին այս ակնարկը, բարձրացնելով առողջապահական համակարգի աշխատակիցների իրազեկվածությունն ու զգոնությունը, կոգնի բացահայտել ու հայտնաբերել ՊՆՊՈՎ-ի իրական դեպքերը, որոնք նախկինում մնում էին չախտորոշված, կամ էլ, հավանաբար, ախտորոշվում ու բուժվում էին այլ ախտաբանությունների ան-

վան տակ: Այդ փաստը նույնպես կնպաստի կլինիկական գործունեության և գրականության մեջ ՊՆՊՈՎ-ի դեպքերի «հաճախացմանը»: Այդուհանդերձ, ՊՆՊՈՎ-ի ռիսկը չպետք է խոչընդոտ հանդիսանա տարբեր վտանգավոր, վարակիչ հիվանդությունների դեմ պատվաստման համար: Եթե ՊՆՊՈՎ-ը կարող է բարդացնել կյանքը, ապա չպատվաստվելու հետևանքով զարգացած վարակը կարող է պարզապես խլել այն: Պատվաստող անձնակազմի ճիշտ հրահանգավորումը և դելտայածն մկանում պատվաստանյութի ներարկման կանոնների խստիվ պահպանումը կօգնեն խուսափել ՊՆՊՈՎ-ից և դրա՝ կյանքի որակն իջեցնող հետևանքներից:

### ԵՐԱՆՏԻՔԻ ԽՈՍՔ

Շնորհակալություն Մարիամ Աբրահամյանին յուրօրինակ նկարագարողումների համար:

### ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Atanasoff S, Ryan T, Lightfoot R, Johann-Liang R. Shoulder injury related to vaccine administration (SIRVA). *Vaccine*. 2010;28(51):8049-52
2. Nair N. National vaccine injury compensation program: revisions to the vaccine injury table [82 FR 6294]. *Fed Regist*. 2017;82(12):6294-305
3. Macomb CV, Evans MO, Dockstader JE, Montgomery JR, Beakes DE. Treating SIRVA early with corticosteroid injections: a case series. *Mil Med*. 2020;185:e298-e300
4. Macrae J. National vaccine injury compensation: revisions to the vaccine injury table [80 FR 45132]. *Fed Regist*. 2015;80:45132-54
5. Cross GB, Moghaddas J, Buttery J, Ayoub S, Korman TM. Don't aim too high: avoiding shoulder injury related to vaccine administration. *Aust Fam Physician*. 2016;45(5):303-6
6. Engels TJ. National vaccine injury compensation program: revisions to the vaccine injury table [85 FR 43794]. *Fed Regist*. 2020;85:43794-805
7. Cook IF. Best vaccination practice and medically attended injection site events following deltoid intramuscular injection. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11:1184-91
8. Chow JCK, Koles SL, Bois AJ. Shoulder injury related to SARS-CoV-2 vaccine administration. *CMAJ*. 2022;194(2):E46-9
9. Hesse EM, Atanasoff S, Hibbs BF et al. Shoulder injury related to vaccine administration (SIRVA): petitioner claims to the National Vaccine Injury Compensation program, 2010-2016. *Vaccine*. 2020;38:1076-83
10. Bodor M, Montalvo E: Vaccination-related shoulder dysfunction. *Vaccine*. 2007;25:585-587
11. Kuether G, Dietrich B, Smith T, Peter C, Gruessner S. Atraumatic osteonecrosis of the humeral head after influenza A-(H1N1) v-2009 vaccination. *Vaccine*. 2011;29(40):6830-3

12. Messerschmitt PJ, Abdul-Karim FW, Iannotti JP, Gobezie RG. Progressive osteolysis and surface chondrolysis of the proximal humerus following influenza vaccination. *Orthopedics*. 2012;35(2):e283-6
13. DeRogatis MJ, Parameswaran L, Lee P, Mayer TG, Issack PS. Septic shoulder joint after pneumococcal vaccination requiring surgical debridement. *HSS J*. 2018;14(3):299-301
14. Erickson BJ, DiCarlo EF, Brause B, Callahan L, Hannafin J. Lytic lesion in the proximal humerus after a flu shot: a case report. *JBJS Case Connect*. 2019;9(3):e0248
15. Wiesel BB, Keeling LE. Shoulder injury related to vaccine administration. *J Am Acad Orthop Surg*. 2021;29(17):732-9
16. Martín Arias LH, Sanz Fadrique R, Sáinz Gil M, Salgueiro-Vazquez ME. Risk of bursitis and other injuries and dysfunctions of the shoulder following vaccinations. *Vaccine*. 2017;35(37):4870-6
17. Bancsi A, Houle SKD, Grindrod KA. Shoulder injury related to vaccine administration and other injection site events. *Can Fam Physician*. 2019;65(1):40-2
18. Ottenheim RP, Jansen MJ, Staal JB et al. Accuracy of diagnostic ultrasound in patients with suspected subacromial disorders: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(12):1962-3]. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(10):1616-25
19. Lenza M, Buchbinder R, Takwoingi Y et al. Magnetic resonance imaging, magnetic resonance arthrography and ultrasonography for assessing rotator cuff tears in people with shoulder pain for whom surgery is being considered. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(9):CD009020
20. Hibbs BF, Ng CS, Museru O et al. Reports of atypical shoulder pain and dysfunction following inactivated influenza vaccine, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2010-2017. *Vaccine*. 2020;38:1137-43

21. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2: Preliminary report. *N Engl J Med* 2020;383:1920-31
22. Cook IF. An evidence-based protocol for the prevention of upper arm injury related to vaccine administration. *Hum Vaccin*. 2011;7(8):845-8
23. Dulong C, Brett K, Argáez C. Skin preparation for injections: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness and guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; March 2020
24. Cook IF, Williamson M, Pond D. Definition of needle length required for intramuscular deltoid injection

- in elderly adults: an ultrasonographic study. *Vaccine*. 2006;24(7):937-40
25. Public Health Agency of Canada. Canadian immunization guide. Vaccine administration practices. Table 3: needle selection guidelines. Ottawa, ON: Government of Canada; 2017. <https://canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-8-vaccine-administration-practices.html#t3>. Accessed: 13 Feb 2022
26. Gol I. The effect of the rapid injection technique without aspiration on pain level in intramuscular vaccination – a single blind randomized-controlled trial. *Ann Med Res*. 2020;27(1):319-25

## Shoulder Injury Related to Vaccine Administration (SIRVA): vaccination or injection?

### Case report, literature review and practice guide

Davit O. Abrahamyan,<sup>1</sup> Sevan Z. Iritsyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Avdalbekyan National Institute of Health, Yerevan, Armenia

<sup>2</sup>Department of Hematology and Transfusion Medicine, Avdalbekyan National Institute of Health, Yerevan, Armenia

#### ABSTRACT

Shoulder Injury Related to Vaccine Administration (SIRVA) is a preventable event that occurs mainly as a re-

sult of a violation of the vaccine injection technique. This often leads to inflammation of the shoulder structures, which is accompanied by shoulder pain, limited movement, and decreased quality of life. The purpose of this case report and literature review is to raise the awareness of healthcare providers about SIRVA. Side effects associated with the injection of various drugs, and especially SIRVA, can be prevented by updating the knowledge of the medical personnel in performing the manipulation, using good practice of landmarking and injection techniques. In addition, healthcare providers' awareness will help identify patients with SIRVA earlier and provide them with timely treatment.

**Keywords:** vaccination, injection, shoulder injury, SIRVA, vaccine

## Травма плеча, связанная с введением вакцины (SIRVA): вакцинация или инъекция?

### Клинический случай, обзор литературы и практическое руководство

Давид О. Абраамян,<sup>1</sup> Севан З. Ирицян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра пластической и реконструктивной хирургии, Национальный институт здравоохранения им. акад. С.Х. Авдалбеяна, Ереван, Армения

<sup>2</sup>Кафедра гематологии и трансфузиологии, Национальный институт здравоохранения им. акад. С.Х. Авдалбеяна, Ереван, Армения

#### АБСТРАКТ

Травма плеча, связанная с введением вакцины (ТПСВВ или SIRVA) – предотвратимое событие, возни-

кающее в основном в результате нарушения техники введения вакцины. Это часто приводит к воспалению структур плечевого сустава, которое сопровождается болью в плече, ограничением его движений и снижением качества жизни. Целью описания данного клинического случая и обзора литературы является повышение осведомленности медицинских работников о ТПСВВ. Побочные эффекты, связанные с инъекцией различных препаратов и, в частности, ТПСВВ можно предотвратить путем обновления знаний медицинского персонала, проводящего инъекцию/вакцинацию, с использованием надлежащей маркировки и техники инъекции. Кроме того, лучшая осведомленность медицинских работников поможет выявить пациентов с ТПСВВ на ранней стадии и даст шанс на своевременное лечение.

**Ключевые слова:** вакцинация, инъекция, травма плеча, SIRVA, вакцина

# Պահպանված, միջին և իջած արտամղման ֆրակցիայով քրոնիկական սրտային անբավարարության համեմատական կանխատեսումը հիվանդության վարման ժամանակակից մոտեցումների ֆոնին ժամանակակից գրականության համառոտ ակնարկ

Վազգեն Ա. Քալանթարյան<sup>1,2,\*</sup>, Համլետ Գ. Հայրապետյան<sup>3,4</sup>,  
Տիգրան Ռ. Աստվածատրյան<sup>1,2</sup>, Գայանե Հ. Ուստյան<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Սրտաբանության ամբիոն, ՀՀ ԱՆ ակադ. Ս.Ավդալբեկյանի անվան Առողջապահության  
ազգային ինստիտուտ, Երևան, Հայաստան

<sup>2</sup>Շենգավիթ սիրտ-անոթային կենտրոն, Շենգավիթ բժշկական կենտրոն, Երևան, Հայաստան

<sup>3</sup>Սրտաբանության ամբիոն, Մ.Հերացու անվան Երևանի պետական բժշկական համալսարան,  
Երևան, Հայաստան

<sup>4</sup>Սրտաբանության և սրտային վիրաբուժության կլինիկա, Էրեբունի բժշկական կենտրոն,  
Երևան, Հայաստան

## ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Վերջին տարիներին քրոնիկական սրտային անբավարարության (ՔՍԱ) բուժման մոտեցումները նշանակալիորեն փոխվել են, ինչի կապակցությամբ նախկինում իրականացված բազմաթիվ կլինիկական հետազոտություններ կորցրել են իրենց արդիականությունը: Նոր հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ ՔՍԱ-ով պացիենտների բաժանումը պահպանված, մեղմ իջած, իջած արտամղման ֆրակցիայով խմբերի լիարժեքորեն չի արտացոլում հիվանդության պրոգ-

նոստիկ և կլինիկական առանձնահատկությունները, ինչի կապակցությամբ կա անհրաժեշտություն նոր հետազոտությունների իրականացման: Այս ակնարկում հեղինակները ներկայացնում են առկա հետազոտությունները և այն ուղղությունները, որոնցով նոր հետազոտությունների իրականացման անհրաժեշտություն կա:

**Հիմնաբառեր.** քրոնիկական սրտային անբավարարություն, վերականգնված արտամղման ֆրակցիա, ԱՖ, ՔՍԱ

Քրոնիկական սրտային անբավարարությունը (ՔՍԱ) կլինիկական համախտանիշ է, բաղկացած հիմնական նշաններից (օրինակ՝ շնչարգելություն, դյուրհոգնելիություն), որոնք կարող են բարդանալ ախտանշաններով (լծերակներում ճնշման բարձրացում, թոքերում կանգային թաց խզզոցներ և ծայրամասային այտուցներ): Դա պայմանավորված է սրտի կառուցվածքային և/կամ ֆունկցիոնալ անոմալիաներով, որոնք հանգեցնում են ներսրտային ճնշման բարձրացման

և/կամ անբավարար սրտային արտամղման հանգստի և/կամ ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության ժամանակ: Սրտաբանության եվրոպական միությունը դասակարգում է ՔՍԱ-ն 3 խմբերի՝ ըստ ձախ փորոքի արտամղման ֆրակցիայի (ԱՖ): Իջած ԱՖ-ով ՔՍԱ-ի խմբի մեջ մտնում են ԱՖ<40% պացիենտները, որոնք ունեն սրտային անբավարարության նշաններ կամ ախտանշաններ: Մեղմ իջած ԱՖ-ով խմբում ներառված են ԱՖ=40-49% պացիենտները, որոնք ունեն

\*Կոնտակտային հեղինակ. էլ-փոստ. dr.kalantaryan@gmail.com, հեռ. +37495157459  
DOI:10.54235/27382737-2022.v2.1-22. Published online: 5 September 2022

սրտային անբավարարության նշաններ կամ ախտանշաններ, իսկ պահպանված ԱՖ-ով սրտային անբավարարության խմբում ներառված են ԱՖ > 50% պացիենտները, որոնք ունեն սրտային անբավարարության նշաններ կամ ախտանշաններ և սրտի կառուցվածքային կամ ֆունկցիոնալ խանգարումների օբյեկտիվ ապացույցներ, որոնք կարող են հանգեցնել ձախ փորոքի լեցման ճնշման բարձրացման կամ ձախ փորոքի դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի, այդ թվում նաև նատրիուրետիկ պեպտիդների բարձր մակարդակի [1]:

Իջած ԱՖ-ով ՔՍԱ-ն հանդիսանում է 3 խմբերից ամենահետազոտվածը: Այդ խմբի պացիենտների, թե դեղորայքային թերապիայի, թե այլ միջամտությունների հետ կապված իրականացվել են բազմաթիվ հետազոտություններ և առկա են ամուր ապացուցողական հիմք ունեցող բուժման մոտեցումներ: Չնայած մյուս երկու խմբերի պացիենտների բուժման համար թերապևտիկ մոտեցումները մեծամասամբ չեն տարբերվում, իրականացվող դեղորայքային թերապիայի համար բավարար ապացուցողական հիմքը բացակայում է [2,3]:

Բազմաթիվ կլինիկական հետազոտություններում ուշադրություն է դարձվում ՔՍԱ ունեցող պացիենտների շրջանում ուղեցուցային օպտիմալ դեղորայքային թերապիայի ֆոնին միջին, պահպանված և իջած ԱՖ-ով սրտային անբավարարությամբ պացիենտների խմբերի միջև վերջնական պրոգնոզի տարբերությանը, մասնավորապես՝ բոլոր պատճառներով մահացությունը 3 խմբերում կազմել է համապատասխանաբար, 26.8%, 29.5% և 31% ( $p < 0.001$ ) [2,3]: ՔՍԱ ունեցող պացիենտների ներգրավվմամբ իրականացած այլ հետազոտություններ ցույց են տալիս, որ պահպանված, իջած և միջին ԱՖ-ով պացիենտների մոտ ռեհոսպիտալացումը, հիվանդության կարճաժամկետ և երկարաժամկետ ելքերը, մասնավորապես՝ բոլոր պատճառներով և սրտային մահացությունը նշանակալիորեն տարբերվում են [4-6]: Հատկանշական է նաև այն փաստը, որ բոլոր հետազոտություններում պահպանված ԱՖ-ով պացիենտների միջին տարիքը գերազանցում է մյուս երկու խմբերին և այս խմբի պացիենտները ունենում են ավելի շատ և ավելի ծանր ընթացքով ուղեկցող հիվանդություններ, ինչն էլ հանգեցնում է հետազոտվող խմբերի անհամասեռության և ստացված վերլուծական տվյալների վիճակագրական անհավաստիության:

Պետք է փաստել, որ հաճախ ՔՍԱ-ով տառապող անհատների մոտ տեղի է ունենում անցում սրտային անբավարարության մի խմբից մյուսը, հիվանդության ընթացքի վատթարացման կամ

բուժական միջոցառումների բարձր արդյունավետության հետ կապված պացիենտի ԱՖ-ն կարող է ինչպես նվազել, այնպես էլ ավելանալ, ինչը ևս հանգեցնում է վիճակագրական բարդությունների: Սակայն ներկայում միջազգային սրտաբանական հասարակության կողմից առանձնացվում է սրտային անբավարարության ևս մեկ խումբ, որը բնորոշվում է, որպես սրտային անբավարարություն վերականգնված ԱՖ-ով [7]:

Ներկայիս եվրոպական և ամերիկյան սրտաբանների ասոցիացիաների ուղեցույցներն ընդգծում են սրտային բիոմարկերների, մասնավորապես NT-proBNP և BNP-ի կարևորությունը սրտային անբավարարությամբ պացիենտների պրոգնոզի գնահատման համար, որոնք պացիենտների NYHA (New York Heart Association) դասի և կլինիկական տվյալների հետ համադրության միջոցով հնարավորություն են տալիս կանխատեսել պացիենտների ապրելիությունը և սրտի փոխպատվաստման կամ փորոքային աջակցող սարքերի իմպլանտացիայի անհրաժեշտությունը սրտային անբավարարության առանձին խմբերում [7-9]: Բացի այդ, տվյալ բիոմարկերների բարձր մակարդակը հանդիսանում է պարտադիր պայման պահպանված ԱՖ-ով սրտային անբավարարություն ախտորոշելու համար [1]:

Սրտային անբավարարության առանձին խմբերի միջև համեմատական հետազոտությունները հաճախ ունենում են հակասական արդյունքներ առանձին խմբերի մեջ ներառված պացիենտների պրոգնոզի վերաբերյալ, ինչը հիմնականում պայմանավորված է հետազոտություններում ներառման և բացառման չափանիշների տարբերությամբ, մասնավորապես պահպանված սրտային անբավարարությամբ պացիենտների խմբերում պերմանենտ նախասրտերի ֆիբրիլյացիան կամ երկկամային անբավարարությունը ներառվում են որպես բացառման չափանիշներ, սակայն այդ պաթոլոգիաները ընկած են պահպանված ԱՖ-ով սրտային անբավարարության զարգացման պաթոգենետիկ օղակի հիմքում [10-12]:

Ներկայումս կան մի շարք հետազոտություններ, որոնք առաձնացնում են վերականգնված ԱՖ-ով սրտային անբավարարությամբ պացիենտներին որպես առանձին խումբ, և այս խմբի պացիենտների պրոգնոստիկ տվյալները ևս երբեմն լինում են հակասական [13-16]: Վերականգնված ԱՖ-ով պացիենտները սրտային անբավարարության մյուս խմբերի համեմատ ունենում են ռեհոսպիտալացման և մահացության ավելի ցածր հաճախականություն, սակայն բոլոր պատճառներով մահացությունը այս պացիենտների մոտ ընդհանուր պոպուլյացիայի համեմատ շարունակում է մնալ ավելի բարձր: Ընդ որում հա

մաշխարհային սրտաբանական հասարակության կողմից քննարկվում է այս խմբի պացիենտների մոտ ուղեցուցային օպտիմալ դեղորայքային թերապիայի դադարեցման անհրաժեշտությունը, որի հետ կապված լայնածավալ և հավաստի հետազոտություններ դեռևս չկան [17-19]: Basu-ray-ի և համահեղինակների (2014) կատարած մեծածավալ պրոսպեկտիվ կոհորտային հետազոտության մեջ ուսումնասիրվել են իջած, պահպանված և վերականգնված ԱՖ-ով պացիենտների մահվան, սրտի փոխպատվաստման, սրտի աջակցող սարքերի իմպլանտացիայի ռիսկերի հարաբերակցությունը, ինչպես նաև սրտային ռեհոսպիտալացման ռիսկերի հարաբերակցությունը: Հետազոտությունում ցույց է տրված, որ իջած և պահպանված ԱՖ-ով սրտային անբավարարությամբ պացիենտների մահվան, ռեհոսպիտալացման, սրտի փոխպատվաստման, սրտի աջակցող սարքերի իմպլանտացիայի ու ռեհոսպիտալացման ռիսկերը վիճակագրորեն նշանակալի ավելի ցածր են վերականգնված ԱՖ-ով պացիենտների խմբում: Հետազոտության մեջ իջած ԱՖ-ով պացիենտները սահմանվել են որպես ԱՖ<50%-ով պացիենտներ և հաշվի չի առնվել միջին ԱՖ-ով պացիենտների առանձին խումբը, թեև ժամանակակից հետազոտությունները ցույց են տալիս իջած և միջին ԱՖ-ով պացիենտների միջև պրոգնոստիկ ցուցանիշների նշանակալի տարբերությունը [13]:

Վերջին տարիների սրտաբանության բուռն զարգացումը և բուժման ժամանակակից մեթոդների (իմպլանտացվող կարդիոլեյտեր դեֆիբրիլյատորներ, սրտի ռիթմավար սարքեր, սրտի ռեհոսպիտալացման թերապիա) լայնածավալ կիրառումը սրտային անբավարարությամբ պացիենտների բուժման մեջ, ինչպես նաև պացիենտների ուղեցուցային օպտիմալ դեղորայքային թերապիայի մեջ նոր դեղամիջոցների կիրառությունը՝ մասնավորապես անգիոտենզինային ընկալիչների-նեպրիլիզին արգելակիչների (սակուբիտրիլ), SGLT-2 արգելակիչներ (դապագլիֆոզին, էմպագլիֆոզին) հանգեցրել են ՔՍԱ-ով պացիենտների կյանքի որակի բարելավման և տևողության երկարացման, ինչպես նաև վերականգնված ԱՖ-ով սրտային անբավարարությամբ պացիենտների քանակի ավելացման, ինչն էլ իր հերթին անհրաժեշտություն է առաջացնում սրտային անբավարարության տարբեր խմբերի պացիենտների ներգրավմամբ նոր հետազոտությունների իրականացման և այդ պացիենտների մոտ հիվանդության ելքի վերագնահատման [20-23]: Սակուբիտրիլ/վալսարտան համակցության արդյունավետությունն ապացուցող PARADIGM HF հետազոտության արդյուն-

քում, որը ցույց տվեց այդ համակցության բացահայտ առավելությունն Էնալապրիլի նկատմամբ, սկսվեցին փոփոխություններ ՔՍԱ-ի երկար տարիներ չփոփոխվող դեղորայքային թերապիայի մոտեցումների մեջ [21], սակայն այդ համակցության առավելությունը մեղմ իջած և պահպանված ԱՖ-ով պացիենտների համար դեռևս բավականաչափ հետազոտված չէ:

Ժամանակակից ուղեցույցները իջած, պահպանված և մեղմ իջած ԱՖ-ով պացիենտների դեղորայքային թերապիայի հստակ տարբերություններ չեն նշում, սակայն մեղմ իջած և պահպանված ԱՖ-ով սրտային անբավարարությամբ պացիենտների դեպքում ներկայիս ուղեցուցային օպտիմալ դեղորայքային թերապիան ապրելիության վրա ոչ մի ազդեցություն չի թողնում, դա պայմանավորված է նաև այն փաստով, որ մեղմ իջած և պահպանված ԱՖ-ով պացիենտները հիմնականում տարեց են և ունեն բազմաթիվ ուղեկցող հիվանդություններ [24-27]: Որոշ հետազոտություններ ցույց են տալիս, որ ներփոխուղի, դիգոքսինը, սպիրոնոլակտոնը և կանդեսարտանը կարող են իջեցնել ռեհոսպիտալացումները պահպանված ԱՖ-ով պացիենտների մոտ, որոնք ունեն կայուն սինուսային ռիթմ, իսկ նախասրտերի ֆիբրիլյացիայով և պահպանված ԱՖ-ով սրտային անբավարարությամբ պացիենտների համար բետա-պաշարիչների և դիգոքսինի ազդեցությունը ուսումնասիրված չէ, սակայն ելնելով հիվանդության զարգացման պաթոգենետիկ մեխանիզմներից, խիստ հավանական է դրանց դրական ազդեցությունը հիվանդության ելքի վրա: Պետք է նշել նաև, որ անգիոտենզին-փոխարկող ֆերմենտի արգելակիչների և սակուբիտրիլ/վալսարտան համակցության ազդեցությունը պահպանված ԱՖ-ով պացիենտների համար հուսադրող չէ [28-32]: 2020 թվականին հրատարակված մետավերլուծության արդյունքում Nie-ի և համահեղինակները ցույց են տվել, որ սակուբիտրիլ/վալսարտան համակցությունը կարող է արդյունավետ լինել մեղմ իջած և պահպանված ԱՖ-ով սրտային անբավարարությամբ պացիենտների բուժման համար. թվով 6 հետազոտություններից ներգրավված թվով 5503 պացիենտների տվյալների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ սակուբիտրիլ/վալսարտան համակցություն ստացող պացիենտների մոտ վիճակագրորեն հավաստի կերպով ավելի քիչ են եղել ռեհոսպիտալացումները (ռիսկերի հարաբերություն [RR], 0.84, 95% վստահության միջակայք [CI], 0.77-0.91,  $p<0.001$ ) և լավացել է ՔՍԱ-ի NYHA ֆունկցիոնալ դասը (RR, 1.25, 95%CI, 1.10-1.43;  $p=0.001$ ), սակայն բոլոր պատճառներով մահացության ցուցանիշների վիճակա-



գրորեն հավաստի ցուցանիշներ չեն ստացվել: Այս փաստերը ընդգծում են սրտային անբավարարության առանձին խմբերի մոտ դեղորայքային թերապիայի ազդեցության վերաբերյալ հետազոտությունների իրականացման արդիականությունը և անհրաժեշտությունը [33]:

Չնայած ՔՍԱ-ի վերոնշյալ խմբերի առկայությանը, դասական դասակարգման պարագայում ուշադրությունից դուրս է մնում պացիենտների մի մեծ խումբ, որը մեծ հավանականությամբ կարող է ունենալ մահացության տարբերվող ցուցանիշներ այլ խմբերի համեմատ. դրանք են դինամիկ նվազող ԱՖ-ով սրտային անբավարարությամբ պացիենտները և պրոգրեսիվ սրտային անբավարարությամբ պացիենտները [34]:

Հարկ է նաև նշել, որ չնայած ժամանակակից բժշկության հաջողություններին տարբեր հետազոտություններում ՔՍԱ-ի մահացության ցուցանիշները շարունակում են մնալ խիստ բարձր, իսկ ռեհոսպիտալացման ցուցանիշները ունեն աճելու հակում: Հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ հատկապես տարեց անհատների խմբում բոլոր պատճառներով ռեհոսպիտալացումները և սիրտանոթային հոսպիտալացումները 1998-2017 թթ. աճել են, համապատասխանաբար, 42 և 28%-ով [35]: Մեկ այլ հետազոտության մեջ ՔՍԱ-ի դեկոմպենսացիայից հետո 30 օրվա մեջ բոլոր պատճառներով ռեհոսպիտալացումը կազմել է 30%, որոնցից 14%-ը կապված

են եղել ՍԱ-ի դեկոմպենսացիայի հետ [36]: Framingham Heart Study-ի տվյալներով ԱՄՆ-ում բոլոր պատճառներով մահացությունը ՔՍԱ ախտորոշումից հետո առաջին 30 օրերի ընթացքում կազմում է մոտ 10%, 1 տարվա մահացությունը՝ 20-30%, իսկ 5 տարվանը՝ 45-60% [37]:

Սրտային անբավարարությամբ պացիենտների տարբեր խմբերի միջև նշանակալի պրոգնոստիկ տվյալների տարբերությունը, սրտային անբավարարության առանձին խմբերում դեղորայքային թերապիայի արդյունավետության վերաբերյալ վիճակագրական հավաստի տվյալների սակավությունը, ինչպես նաև սրտային անբավարարության դասակարգման մեջ նոր խումբ առանձնացնելու հարցը առաջացնում են նոր հետազոտություններ անցկացնելու անհրաժեշտություն: Ժամանակակից գրականության վերլուծությունը թույլ է տալիս գալ եզրահանգման, որ չնայած համաշխարհային բժշկության մեջ վերջին տարիներին ՔՍԱ-ի նոր և արդյունավետ բուժման մեթոդների ներդրմանը, այս պացիենտների բարձր մահացության ցուցանիշները և տարբեր խմբերի միջև պրոգնոստիկ և պաթոգենետիկ նշանակալի տարբերությունների առկայությունը շարունակում են ծանր մարտահրավեր հանդիսանալ բժիշկների համար և պահանջում են ոլորտի շարունակական արդիականացում և գիտահետազոտական ավելի հզոր հենքի ձևավորում:

## ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726
2. Unkovic P, Basuray A. Heart failure with recovered EF and heart failure with mid-range EF: current recommendations and controversies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20(4):35
3. Lauritsen J, Gustafsson F, Abdulla J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2018;5(4):685-694
4. Lam CS, Gamble GD, Ling LH et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. 2018;39(20):1770-1780
5. Abebe TB, Gebreyohannes EA, Tefera YG, Abegaz TM. Patients with HFpEF and HFrEF have different clinical characteristics but similar prognosis: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):232. Published 2016 Nov 21. doi:10.1186/s12872-016-0418-9
6. Tromp J, Khan MAF, Mentz RJ et al. Biomarker

profiles of acute heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2017;5(7):507-517

7. Florea VG, Rector TS, Anand IS, Cohn JN. Heart failure with improved ejection fraction: clinical characteristics, correlates of recovery, and survival: results from the valsartan heart failure trial. *Circ Heart Fail.* 2016;9(7):e003123

8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):776-803

9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [published correction appears in *Eur Heart J.* 2016 Dec 30;]. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200

10. Amin A, Mohamadifar A, Naderi N, Taghavi S, Ghadroost B. Hemodynamic parameters to predict time to clinical worsening in end-stage heart failure. *Res Cardiovasc Med* 2018;7:74-7

11. Lauritsen J, Gustafsson F, Abdulla J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2018 Aug;5(4):685-694
12. Okuno K, Naito Y, Asakura M et al. Anemia has an impact on prognosis in heart failure with preserved ejection fraction with mild chronic kidney disease. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;34:100796
13. Basuray A, French B, Ky B et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation.* 2014;129(23):2380-2387
14. Kang SH, Park JJ, Choi DJ et al; KorHF Registry. Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart.* 2015 Dec;101(23):1881-8
15. Basuray A, French B, Ky B et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers and outcomes. *Circulation.* 2014;129:2380-7
16. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA et al. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2012;5:720-6
17. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM et al. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:392-406
18. Lupon J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E et al. Dynamic trajectories of left ventricular ejection fraction in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:591-601
19. Basuray A, Fang JC. Management of patients with recovered systolic function. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;56:434-43.
20. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004
21. Padeletti L, Aimo A, Vishensky B et al. The prognostic benefit of cardiac resynchronization therapy is greater in concordant vs. discordant left bundle branch block in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Europace.* 2018;20(5):794-800
22. VAN DER Heijden AC, Levy WC, VAN Erven L, Schalij MJ, Borleffs CJ. Prognostic Impact of Implementation of QRS Characteristics in the Seattle Heart Failure Model in ICD and CRT-D Recipients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016;39(6):565-73
23. Alba AC, Walter SD, Guyatt GH et al. Predicting survival in patients with heart failure with an implantable cardioverter defibrillator: the heart failure meta-score. *J Card Fail.* 2018;24(11):735-745
24. Ather S, Chan W, Bozkurt B et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:998-1005
25. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA et al. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail.* 2008;1:91-97.
26. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:78-85
27. Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E et al. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail* 2007;9:83-91
28. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27:2338-2345
29. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003;362:767-771
30. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362:777-781
31. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2150-2158
32. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation.* 2006;114:397-403
33. Nie D, Xiong B, Qian J et al. The effect of sacubitril-valsartan in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Lung Circ.* 2021;30(5):683-691
34. Yoshihisa A, Sato Y, Kanno Y et al. Prognostic impacts of changes in left ventricular ejection fraction in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Open Heart.* 2020;7(1):e001112
35. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I et al. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. *Lancet Public Health* 2019;4: e406e420.
36. Chamberlain AM, Dunlay SM, Gerber Y et al. Burden and timing of hospitalizations in heart failure: a community study. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(2):184-192
37. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:1397-402

**Сравнительный прогноз хронической сердечной недостаточности с сохранённой, умеренно сниженной, сниженной фракцией выброса на фоне современных подходов к лечению заболевания**

Краткий обзор современной литературы

Вазген А. Калантарян<sup>1,2</sup>, Гамлет Г. Айрапетян<sup>3,4</sup>, Тигран Р. Аствацатрян<sup>1,2</sup>, Гаяне Г. Устян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра кардиологии, Национальный институт здоровья им. акад. С. Авдалбекяна, Ереван, Армения

<sup>2</sup>Центр сердечно-сосудистых заболеваний, Медицинский центр Шенгавит, Ереван, Армения

<sup>3</sup>Кафедра кардиологии, Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Армения

<sup>4</sup>Клиника кардиологии и кардиохирургии, Медицинский центр Эребуни, Ереван, Армения

**АБСТРАКТ**

Подходы лечения хронической сердечной недостаточности в последние годы существенно изменились, в связи с чем многие клинические исследования, проведённые в прошлом, потеряли свою актуальность. Новые исследования показывают, что разделение пациентов с хронической сердечной недостаточностью на группы с сохранённой, умеренно сниженной, сниженной фракцией выброса, не в полной мере отражает прогностические и клинические особенности заболевания, в связи с чем появляется необходимость проведения новых исследований. В данном кратком обзоре авторы представляют существующие исследования и направления, по которым необходимо провести новые исследования.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, сниженная фракция выброса, ФВ, ХСН.

**Comparative prognosis of chronic heart failure with preserved, mildly reduced and reduced ejection fraction against the background of contemporary approaches to the treatment of the disease**

Brief review of modern literature

Vazgen A. Kalantaryan<sup>1,2</sup>, Hamlet G. Hayrapetyan<sup>3,4</sup>, Tigran R. Astvatsatryan<sup>1,2</sup>, Gayane H. Ustyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Avdalbekyan National Institute of Health, Yerevan, Armenia

<sup>2</sup>Center for Cardiovascular Diseases, Shengavit Medical Center, Yerevan, Armenia

<sup>3</sup>Department of Cardiology, Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia

<sup>4</sup>Clinic of Cardiology and Cardiac Surgery, Ereboundi Medical Center, Yerevan, Armenia

**ABSTRACT**

In recent years, many clinical studies have lost their relevance due to changes in the modern approach to management of patients with chronic heart failure. New clinical trials show that the division of patients with chronic heart failure into groups with reduced, mildly reduced and preserved ejection fraction does not fully reflect prognostic and clinical features of the disease, which indicates the necessity for new clinical trials in this field. In this brief review, the authors discuss recent clinical research and attempt to point the way for new research.

**Keywords:** Chronic heart failure, reduced ejection fraction, EF, CHF



ՀԱՏՈՒԿ ՀՈԴՎԱԾՆԵՐ

**SPECIAL ARTICLES**  
**СПЕЦИАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

# Indications for adjuvant radiotherapy in breast cancer

## Armenian consensus 2021-2022

Nerses Karamyan,<sup>1,2,\*</sup>, Vahe Ter-Minasyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>“IRA Medical Group” Medical Center, Yerevan, Armenia

<sup>2</sup>Department of Oncology, Avdalbekyan National Institute of Health, MoH, RA, Yerevan, Armenia

### ABSTRACT

The radiotherapy plays a significant role as a component of the complex treatment of breast cancer, in almost all of its stages. However, despite numerous international recommendations and clinical protocols, there is still no single approach among oncologists (surgeons and medical oncologists) referring to radiotherapy (RT). According to our calculations in Armenia, for various reasons, more than 100 primary patients do not receive indicated radiotherapy every year. The main reason for this situation is the lack of approved national clinical protocols that are mandatory for all certified oncological units in the country. In such cases, various professional associations or small initiative groups should play an important role in order to ensure uniform approaches to treatment at the

national level. A convenient format for this is to set up small working groups, composed of leading experts in a particular field, who can reach a consensus on the issue under study.

In this regard, on November 26, 2021, a working meeting of experts in the field of mammology and RT was held with the purpose of developing general principles and a unified approach to prescribing RT after surgery and drug therapy for breast cancer. This publication summarizes the main conclusions reached as a consensus during the discussion. Those conclusions should serve as mandatory recommendations for all medical centers in Armenia treating the breast cancer.

**Keywords:** Adjuvant radiotherapy, breast cancer, indications, consensus

### PURPOSE OF CONSENSUS

To develop common approaches in indication of postoperative irradiation of breast cancer (BC) between leading surgeons in the field of mammolo-

gy and reconstructive plastic surgery of the breast and radiation oncologists (RO). Eliminate existing discrepancies in the appointment of adjuvant radiotherapy (RT) in Armenia.

### INTRODUCTION

Over the past two decades, significant progress has been achieved in the treatment of BC in the world, thanks to advances in the field of diagnostics, radiological imaging and molecular genetics, the introduction of programs for early diagnosis, identification of risk groups, as well as in the field of surgical, radiation and drug treatment methods.

Nevertheless, the problem of BC treatment continues to be one of the most pressing in oncology,

due to its prevalence and a permanent increase of morbidity throughout the world. According to the latest published data from the International Center for Research on Cancer, Armenia is no exception. In 2018, 1054 primary cases of BC were detected in Armenia, which is 11.9% of the total number of primary cancers among both sexes in Armenia (Globocan 2018) [1].

As is known, the treatment of BC requires a multimodal approach. Among all the methods used, RT has long occupied its significant and well-defined

\* Corresponding author: email: nerses.karamyan@gmail.com, tel.: +37493228945  
DOI:10.54235/27382737-2022.v2.1-29. Published online: 5 September 2022

place as one of the components of complex treatment. There are many publications (forming the basis for the creation of treatment protocols and guidelines) that clearly articulate the role of RT in the treatment of BC. According to a meta-analysis published in 2014, indications for the use of RT are present in approximately 87% of cases of primary BC, which is an “indicator of the optimal utilization of RT” [2].

In Armenia, in 2020, adjuvant RT was performed on 540 BC patients (in the Radiotherapy department of the National Oncology Center and the Radiotherapy Center of “IRA Medical Group”), which is approximately 50% of the total number of primary patients with BC per year. Even if we consider the indicator of the “optimal” use of RT to be somewhat overestimated, and also the fact that a small part of patients could receive treatment outside of Armenia, then, nevertheless, calculations show that about 150-200 patients with BC (i.e., about 15-20%) do not receive the RT indicated to them annually. Another important factor is the lack of a unified approach among breast surgeons and medical oncologists to refer patients for RT, i.e. there is an individual interpretation of well-known guidelines, depending on specific cases.

## CONSENSUS

The main reason for this situation is the lack of approved national clinical protocols that are mandatory for all certified oncology units in the country. In such cases, various professional associations or small initiative groups should play an important role in order to ensure uniform approaches to treatment at the national level. A convenient format for this is to set up small working groups, composed of leading experts in a particular field, who can reach a consensus on the issue under study.

On November 26, 2021, at the initiative of the Radiotherapy Center “IRA Medical Group”, which has been operating in Armenia since 2019, a working meeting of experts in the field of mammology and RT was held aiming to develop common principles and a unified approach when prescribing RT after surgery and drug therapy for BC.

**The following experts (all from Yerevan – the capital city of Armenia) were invited to the meeting:**

### ► Leading breast surgeons

- Asilbekyan G. (“Astghik” Medical Center)
- Avetisyan A. (National Oncology Center)
- Berberyan N. (“Erebouni” Medical Center)
- Kocharyan A. (Armenian-American Wellness Center)

► Prof. Sahakyan A. (“Artmed” Medical Center)

► Stepanyan A. (“Nairi” Medical Center)

### ► Leading radiation oncologists

► Arustamyan M. (“IRA Medical Group” Medical Center)

► Prof. Karamyan N. (“IRA Medical Group” Medical Center)

► Lazaryan A. (National Oncology Center)

► Muradyan L. (National Oncology Center)

► Saghatlyan T. (National Oncology Center).

As a result of the meeting, the “Armenian consensus on indications for adjuvant RT after surgical and drug treatment (COBRA)” was reached.

**During the meeting, three main issues were presented for discussion:**

1. Indications for RT after organ-preserving operations (COBRA-1)

2. Indications for RT after radical mastectomy (COBRA-2)

3. Indications for RT after reconstructive plastic surgery (COBRA-3).

## RESULTS

### INDICATIONS FOR RT AFTER ORGAN-PRESERVING OPERATIONS (COBRA-1)

Since the 2000s, various organ-preserving operations (sectoral resections, quadrantectomy, lumpectomy, etc.) have become widespread, replacing radical mastectomy (ME) in most cases. This approach was based on the results of a number of large published studies that demonstrated that Breast Conserving Treatment (BCT) has been proven to be equivalent to ME with regards to overall survival, and in the past few years, large retrospective series have implied that BCT was even superior to ME in T1-2N0-2 breast cancer [3].

Performing such organ-preserving operations requires mandatory use of adjuvant RT, both in cases of ductal cancer in situ (DCIS) and in invasive BC of various stages (see National Comprehensive Cancer Network [NCCN] Guidelines Version 2.2022 DCIS-1, BINV-2, BINV-14) [4].

Four prospective randomized controlled trials (RCT) of excision only versus excision plus breast irradiation for DCIS have been performed with reported results, and all have shown that the rate of local recurrence (LR) was reduced with the addition of radiation (Table 1) [5].

A meta-analysis was completed utilizing the individual patient data from each of the four trials men-

**Table 1.** Lumpectomy versus lumpectomy plus whole breast radiation therapy: randomized clinical trials for DCIS

Trial group	Patients, n	Follow up, years	Local recurrence (Cumulative rate %)		
			L	L+XRT	p value
NSABP B-17	818	Median: 17.25	35	19.8	< 0.000005
EORTC 10853	1010	Median: 15.7	31	18	< 0.0001
UK/ANZ	1030	Median: 12.7	19.4	7.1	< 0.00001
SweDCIS	1046	Mean: 17	32	20	NR

Abbreviations: DCIS - ductal cancer in situ, L - lumpectomy, NR - not reported, XRT - whole breast radiation therapy

tioned above. With a total of 3729 women eligible for analysis, it was demonstrated that RT reduced the absolute 10-year risk of any ipsilateral breast event by 15.2%. This analysis further established strong and consistent evidence that the addition of RT following breast-conserving surgery for DCIS reduced the risk of LR by approximately 50% [6].

In a multivariate analysis, performed within the NS-ABP study, factors associated with an increased risk of LR were: < 40 years of age, clinically symptomatic presentation (nipple discharge or palpable mass), intermediate or poor differentiation, solid/comedo- and cribriform histology, involved or uncertain margins and treatment by local excision alone [7].

Despite this, several recent studies have attempted to identify and treat patients with highly selected favorable tumor characteristics with excision alone (i.e., without whole-breast irradiation) and report 10-year local failure rates of 3% to 25%. One of these studies has proposed a scoring system using histopathologic features including tumor size, grade, and margin width in an attempt to stratify patients according to local failure risk after excision plus or minus whole-breast irradiation. Each variable was assigned a score of 1 to 3, and the sum total defined the Van Nuys Prognostic Index. Although appealingly simple, this scheme is drawn from the retrospective analysis of a patient cohort which has several methodologic shortcomings, and it has not been independently validated [6].

After discussing the presented data, the working initiative group made a number of recommendations on the indications for RT after organ-preserving operations for BC:

#### Consensus on the indications of RT after organ-preserving operations in breast cancer (COBRA-1):

▶ DCIS TisN0M0 High Risk Patients – palpable mass, larger size, higher grade, close margins, age < 50 (risk of recurrence about 50%)

▶ Invasive BC cT1-3 cN0 (no need for patients T1N0 with age > 70, ER+, who receive adjuvant endocrine therapy)

▶ Invasive BC cT1-3 cN+  
▶ After neoadjuvant CHT if cN+ and if inoperable initially.

#### INDICATIONS FOR RT AFTER RADICAL MASTECTOMY (COBRA-2)

Despite the trend towards organ-sparing operations designed to ensure quality of life and cosmetic/functional effect, the number of radical ME performed continues to be high, which is explained by the high percentage of cases of locally advanced BC. Patients who present with locally advanced BC require care from a multidisciplinary team that incorporates diagnostic imaging, chemotherapy, surgery, and careful pathology assessment, including molecular-based studies, radiation, and, if indicated, biologic and hormonal therapies. Fortunately, the outcome for patients with locally advanced BC has improved dramatically. Before the routine use of chemotherapy, patients treated with ME, radiation, or a combination of the two had high rates of distant metastases and death. The introduction of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy and hormone therapy regimens has significantly improved the prognosis [5].

However, despite chemotherapy, total breast removal with axillary lymph node dissection for locally advanced BC, adjuvant RT is often necessary, depending on the stage of the disease, the status of the lymph nodes, risk factors, etc. In order to ensure local control in locally advanced BC, a clear understanding of the role of RT after ME is necessary.

According to the latest NCCN guidelines (see BINV-14 and BINV-3), RT is not indicated after ME for tumors < 5 cm, negative lymph nodes, and clear resection margins > 1 mm. RT is strongly recommended for tumors > 5 cm, questionable or positive resection margins, positive lymph nodes (Category 1). When prescribing RT, risk factors must also be taken into account. RT is also performed even in cases where a pathological complete response (pCR) of the tumor is achieved after preoperative chemotherapy, but there was a clinical stage of cN+.



**Table 2.** Local regional recurrence, rates of distant metastasis and overall survival in randomized trials comparing the use of post-mastectomy radiation for patients treated with mastectomy and systemic therapy [7]

Trial (Follow up)	Local Regional Recurrence Rate	Distant Metastasis Rate	Survival Rate
<b>Danish 82b (10 yrs)</b>			
Radiation	9%	Not provided	45%
No Radiation	32%		54%
	p < 0.0001		p < 0.0001
<b>Danish 82c (10 yrs)</b>			
Radiation	8%	Not provided	45%
No Radiation	35%		36%
	p < 0.0001		p = 0.03
<b>Danish 82b &amp; 82c (18 yrs)</b>			
Radiation	14%	53%	Not provided
No Radiation	49%	64%	
	p < 0.0001	p < 0.0001	
<b>Vancouver (20 yrs)</b>			
Radiation	13%	52%	47%
No Radiation	39%	69%	37%
	p < 0.0001	p = 0.004	p = 0.03

The three most recently completed RCTs investigating the efficacy of post-mastectomy RT for patients with stage II or III BC were conducted in the 1980s and have 15- to 20-year outcome data. The largest of these studies was the Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b trial, which randomly assigned 1708 premenopausal women with stage II or III BC to receive ME followed by 9 cycles of chemotherapy or ME, RT, and 8 cycles of CMF [Cyclophosphamide-Methotrexate-Fluorouracil] chemotherapy. At the same time, this group also conducted the 82c trial, in which > 1300 postmenopausal women were randomly assigned to undergo ME and 1 year of tamoxifen or ME, tamoxifen, and RT. Finally, a smaller trial, conducted in Vancouver, Canada, randomly assigned 318 premenopausal women with lymph node-positive disease to undergo ME and CMF chemotherapy with or without post-ME RT [8].

The results of these studies demonstrating the effectiveness of adjuvant RT after chemotherapy and ME are summarized in Table 2.

Several important concepts can be ascertained from these studies. First, these studies clearly demonstrated that by reducing local-regional recurrence, post-mastectomy radiation therapy (PMRT) could improve overall survival. Second, these trials demonstrated that these patients had a clinically relevant risk of local-regional recurrence despite the use of either chemotherapy or tamoxifen. These

findings imply that the benefits of systemic treatments are predominantly to lower the competing risk of distant metastases, which makes the achievement of local-regional control more important [8, 9].

Another published study investigating this issue compared the outcomes of 579 patients who received neoadjuvant chemotherapy, ME, and RT with those of 136 patients who were treated with neoadjuvant chemotherapy and ME. Patients in this study had been treated in prospective chemotherapy trials in which RT was given on the basis of physician recommendations and patient preferences. Therefore, the patients with worse disease characteristics were more often treated with RT. Despite this, the local-regional recurrence rate was found to be significantly lower in the group treated with PMRT than in the group treated with neoadjuvant chemotherapy and ME (10-year local-regional recurrence rates were 8% and 22%, respectively; p = 0.001). For patients with clinical stage III disease or extensive disease after chemotherapy, RT led to significant improvements in local-regional recurrence and overall and cause-specific survival rates.

The same group of investigators also showed that among patients with stage III disease who achieved a pCR, the local-regional recurrence rate for those treated with RT was 7% versus 33% for those who did not receive RT (p = 0.040) [10, 11].

In summary, the use of PMRT is reasonable for all patients with clinical T3 or T4 tumors or clinical stage III disease regardless of their response to the chemotherapy regimen. In terms of clinical stage I or II breast cancer, PMRT should be recommended for patients with 4 or more positive lymph nodes after chemotherapy and for the unusual patient in whom the disease progresses and the primary tumor exceeds 5 cm in diameter.

Based on the above arguments, we put forward a number of recommendations as a consensus on the use of RT after ME.

### **Consensus on indications for RT after mastectomy in locally advanced breast cancer (COBRA - 2):**

- ▶ No RT if negative lymph nodes, tumor < 5.0 cm, margins > 1 mm
- ▶ RT for pT2 with close margins (consider high risk recurrence factors: central/medial tumors, > 2 cm with < 10 lymph nodes removed, grade 3, ER-negative, LVI-positive, young age )
- ▶ RT for cT3-4 and for any T with cN+ or pN+
- ▶ Positive margins (if re-resection not feasible).

### **INDICATIONS FOR RT AFTER RECONSTRUCTIVE PLASTIC SURGERY (COBRA-3)**

Breast conserving treatment (BCT) has been proven to be equivalent to ME with regards to overall survival, and in the past few years, large retrospective series have implied that BCT was even superior to ME in T1-2N0-2 BC. Nevertheless, the rate of ME is increasing especially in the United States, mostly as a result of performing MEs with immediate breast reconstruction (IBR) in patients with early-stage BC and bilateral MEs for unilateral disease. Parallel to that, there is an increase in the rate of patients who are referred to PMRT, mainly following the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) publication in 2014. The increasing rates of PMRT are also observed in the setting of IBR, which may represent increasing experience and confidence with irradiating the chest wall after breast reconstruction, regardless of the type of procedure.

Coordination of radiation and breast reconstruction is a commonly encountered issue for patients treated with ME and requires clear communication between surgical oncologist, reconstructive/plastic surgeon, radiation oncologist, and the patient. There are many factors to consider regarding the issue of reconstruction and PMRT, including ensuring the safety and efficacy of radiation treatments,

ensuring the maximal quality of life for the patients, and achieving the optimal long-term aesthetic result from the procedure [12, 13].

The two major classes of reconstruction are implant-based approaches and autologous tissue reconstruction. The two options for timing for the reconstruction are immediate – done at the time of ME – or delayed – done after completion of RT. There are advantages and disadvantages of both approaches and both timings. Implant-based approaches are simpler surgical procedures that avoid the donor-site morbidities of autologous tissue transfers. In addition, implants can be used in thin women who do not have adequate volume of autologous tissue in donor sites. Typically, for this procedure, a tissue expander is placed under the pectoralis major muscle and, after full expansion is achieved, replaced with an implant. Most women treated with PMRT who undergo implant-based reconstruction require an immediate reconstruction procedure. This is because after RT the normal tissues are less compliant, and tissue expanders are often unsuccessful and may cause rib fractures and other injuries. For women treated with autologous tissues, the reconstruction can be immediate or delayed. Immediate reconstruction has the benefit of being accompanied by a skin-sparing ME, which preserves a significant component of the normal breast skin and preserves the natural inframammary sulcus and other skin envelopes. These elements are important to achieving the optimal cosmetic outcome. The downsides of immediate reconstruction relative to delayed reconstruction are twofold: radiation has adverse effects on the long-term aesthetics of breast reconstructions, particularly implant-based reconstruction, and reconstruction has a negative effect on the design and delivery of radiation treatment fields [5].

Based on current evidence that risk-reducing ME in women at high risk for BC (e.g., BRCA carriers) reduces the risk of subsequent BC by 85-95%, and that breast volume-reducing surgery in standard-risk females reduces the risk of subsequent BC by approximately 28%, a key assumption is that any residual breast glandular tissue (rBGT) poses a “risk” for recurrence or subsequent new BC in these patients. The absolute risk is dependent on the patient's individual risk to develop BC. These include patient tumor- and treatment-related factors, such as age, genetics, amount of rBGT, risk for recurrent disease (e.g., nodal status, lymphovascular invasion, tumor biology), extent of surgery, RT, and systemic therapy [14, 15].

Importantly, approximately 5-10% of the glandu-

lar tissue is retained after conventional total ME. It is essential to include rBGT within the irradiation volumes. The recommendations for it are based on the observation that most of the LRs after ME occur at the level of the skin and subcutaneous tissue (range, 72-100%), where most of the rBGT and draining lymphatics are found. The second most common site of recurrence is within the pectoral muscle, especially near the primary tumor site (0-28%) [14, 15].

The results of a systematic review of PubMed publications performed to document the spatial location of LR after ME were published in 2020. A total of 3922 titles were identified, of which 21 publications were eligible for inclusion in the final analysis. A total of 6901 ME patients were included (range, 25-1694). The mean LR proportion was 3.5%. Among the total of 351 LR lesions, 81.8% were in the subcutaneous tissue and the skin, while 16% were pectoral muscle recurrences [16].

The aesthetic change of the breast, as a consequence of treatments, develops in the majority of patients who undergo an immediate reconstruction and PMRT. In general, implant-based reconstruction has high rates of late contraction, fibrosis, implant fixation, and poor aesthetic outcome. Many of these changes begin 6 months after treatment and insidiously progress over time. Different authors report the wide range of complications after IBR and PMRT (from 27% to 50%) [4]. At the same time, the rate of complications after autologous tissue reconstructions is considerably lower. Although some studies have suggested that PMRT in the setting of reconstruction increases the relative rate of complications regardless of the type (implant or autologous) and the timing of reconstruction, fewer complications and better long-term cosmetic outcome have been reported when an autologous flap-based reconstruction was performed compared to IBR in combination with PMRT. The IBR has 2.64 times

higher odds of complications (95% CI 1.77, 3.94,  $p < 0.001$ ) than autologous-flap-based reconstruction [17, 18].

Current PMRT techniques used in the post-IBR setting are still often field-based rather than volume-based such that the target volume frequently includes the implant or reconstructed breast itself. The use of modern volume-based RT planning may reduce the dose to normal tissue and thereby treatment-related toxicity, without compromising target coverage [17, 18].

Thus, despite the higher percentage of complications during RT after plastic breast reconstruction, the indications for RT remain the same as after conventional ME. Below are the conclusions of the Armenian Consensus on this issue.

### Indications for RT after reconstructive plastic surgery (COBRA-3):

- ▶ No RT if negative lymph nodes, tumor < 5.0 cm, margins > 1 mm
- ▶ RT for pT2 with close margins (consider high risk recurrence factors: central/medial tumors, > 2 cm with < 10 lymph nodes removed, grade 3, ER-negative, LVI-positive, young age )
- ▶ RT for cT3-4 and for any T with cN+ or pN+
- ▶ Positive margins (if re-resection not feasible).

## CONCLUSIONS

The main conclusions reached in the form of consensus during the discussion should serve as mandatory recommendations for all medical centers in Armenia involved in the treatment of breast cancer until the national clinical protocols on this issue are approved.

### Conflict of interests

The authors have no conflict of interest on the submitted material.

## REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in CA Cancer J Clin 2020;70(4):313]. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
2. Barton MB, Jacob S, Shafiq J et al. Estimating the demand for radiotherapy from the evidence: a review of changes from 2003 to 2012. Radiother Oncol. 2014;112(1):140-144
3. van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. Lancet Oncol. 2016;17:1158-1170
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Breast Cancer. Version 2.2022-December 20, 2021
5. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 7th edition. USA, Wolters Kluwer, 2019:3939-4417
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Correa C, Mc Gale P, Taylor C et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst Monogr. 2010;41:162-167
7. Donker M, Litiere GW, Julien J-P et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: 15-year recurrence rates and outcomes after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2013;31:4054-4059

8. Danish Breast Cancer Cooperative Group, Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2268-2275
9. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol.* 2007;82(3):247-253
10. Kyndi M, Overgaard M, Nielsen HM et al. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. *Radiother Oncol.* 2009;90(1):74-79
11. Rusthoven CG, Rabinovitch RA, Jones BL et al. The impact of postmastectomy and regional nodal radiation after neoadjuvant chemotherapy for clinically lymph node-positive breast cancer: a National Cancer Database (NCDB) analysis. *Ann Oncol.* 2016;27(5):818-827
12. van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in

- the Netherlands: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2016;17:1158-1170
13. Doherty C, Pearce S, Baxter N et al. Trends in immediate breast reconstruction and radiation after mastectomy: a population study. *Breast J.* 2020;26:446-453
14. Grinstein O, Krug B, Hellmic M et al. Residual glandular tissue (RGT) in BRCA1/2 germline mutation carriers with unilateral and bilateral prophylactic mastectomies. *Surg Oncol.* 2019;29:126-133
15. Papassotiropoulos B, Guth U, Chiesa F et al. Prospective evaluation of residual breast tissue after skin- or nipple-sparing mastectomy: results of the SKINI-Trial. *Ann Surg Oncol.* 2019;26:1254-1262
16. Kaidar-Person O, Poortmans P, Offersen BV et al. Spatial location of local recurrences after mastectomy: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;183(2):263-273
17. Kaidar-Person O, Offersen BV, Hol S et al. ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based immediate reconstruction for early stage breast cancer. *Radiother Oncol.* 2019;137:159-166
18. Kim SH, Kim JM, Park SH et al. Analysis of the effects of breast reconstruction in breast cancer patients receiving radiotherapy after mastectomy. *Arch Plast Surg.* 2012;39(3):222-226

## Աղյուսակն ուղիործերապիայի ցուցումները կրծքագեղձի քաղցկեղի ժամանակ 2021–2022թթ. հայկական կոնսենսուսի արդյունքները

Ներսես Քարամյան<sup>1,2</sup>, Վահե Տեր-Մինասյան<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«ԻՐԱ Մեդիքլ Գրուպ» ԲԿ, Երևան, Հայաստան,  
<sup>2</sup>Ուռուցքաբանության ամբիոն, ՀՀ ԱՆ ակադ. Ս.Ավդալբեկյանի անվան առողջապահության ազգային ինստիտուտ, Երևան, Հայաստան

### ԱՄՓՈՓԱԿԻՐ

Ճառագայթաբուժությունը (ուղիործերապիան), որպես համալիր բուժման բաղադրիչ, էական դեր է կատարում կրծքագեղձի քաղցկեղի բուժման ժամանակ՝ հիվանդության գրեթե բոլոր փուլերում: Սակայն, չնայած բազմաթիվ միջազգային ուղեցույցների և կլինիկական գործելակարգերի (պրոտոկոլների) առկայությանը, Հայաստանում մինչ այժմ գոյություն չունի միահամուռ մոտեցում ճառագայթային բուժման ուղեգրող ուռուցքաբան մասնագետների (վիրաբույժների և բժշկական ուռուցքաբանների) միջև: Մեր հաշվարկների համաձայն՝ Հայաստանում տարբեր պատճառներով չեն ստանում ցուցված ուղիործերապիան ավելի քան 100 առաջնային հիվանդ տարեկան: Այդպիսի իրավիճակի ստեղծման հիմնական պատճառը հաստատված ազգային կլինիկական պրոտոկոլների բացակայությունն է, որոնք պարտադիր կլինեն պետու-

թյան կողմից արտոնագրված ուռուցքաբանական բոլոր հաստատությունների համար: Նման դեպքերում կարևոր դեր պետք է խաղան տարբեր մասնագիտական ասոցիացիաները կամ նախաձեռնող խմբերը, որոնք կոչված կլինեն ապահովել բուժման միաձև մոտեցումներ ազգային մակարդակով: Այդ առումով հարմար ձևաչափ է հանդիսանում փոքր աշխատանքային խմբերի ստեղծումը, բաղկացած տվյալ ասպարեզում առաջատար մասնագետներից, որոնք կարող են հասնել կոնսենսուսի խնդրո առարկայի շուրջ:

Այդ նպատակով, 2021թ. նոյեմբերի 26-ին տեղի ունեցավ մամոլոգիայի և ճառագայթային ուռուցքաբանության փորձագետների աշխատանքային հանդիպում: Հանդիպման ընթացքում մշակվեցին կրծքագեղձի քաղցկեղի կապակցությամբ վիրահատությունից և դեղորայքային բուժումից ուղիործերապիայի նշանակման ընդհանուր սկզբունքները և միասնական մոտեցումները: Տվյալ աշխատանքում ներկայացված են հիմնական եզրակացությունները՝ ձեռք բերված քննարկման ընթացքում կոնսենսուսի ձևաչափով: Ենթադրվում է, որ նշված եզրակացությունները կձառայեն որպես պարտադիր հանձնարարականներ Հայաստանի բոլոր այն բժշկական կենտրոնների համար, որոնք զբաղվում են կրծքագեղձի քաղցկեղի բուժմամբ:

**Հիմնաբառեր.** Աղյուսակն ուղիործերապիա, կրծքագեղձի քաղցկեղ, ցուցումներ, կոնսենսուս:

## Показания к назначению адъювантной радиотерапии при раке молочной железы

Результаты армянского консенсуса 2021-2022гг.

Нерсес Карамян<sup>1,2</sup>, Ваге Тер-Минасян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицинский центр «ИРА Медикал Груп», Ереван, Армения

<sup>2</sup>Кафедра онкологии, Национальный Институт Здравоохранения МЗ РА им. С. Авдалбекяна, Ереван, Армения

### АБСТРАКТ

Радиотерапия играет существенную роль, как компонент комплексного лечения рака молочной железы, практически при всех его стадиях. Однако, несмотря на многочисленные международные рекомендации и клинические протоколы, до сих пор не существует единого подхода среди направляющих на радиотерапию специалистов-онкологов (хирургов и медицинских онкологов). Согласно нашим подсчетам в Армении, по разным причинам, не получает показанную радиотерапию более 100 первичных больных ежегодно. Основной причиной возникновения подобной ситуации является отсутствие утвержденных националь-

ных клинических протоколов, обязательных для всех сертифицированных онкологических подразделений в стране. В таких случаях важную роль должны играть различные профессиональные ассоциации или небольшие инициативные группы, призванные обеспечить единые подходы к лечению на национальном уровне. Удобным форматом для этого является создание небольших рабочих групп, состоящих из ведущих специалистов в конкретной области, которые могут достигнуть консенсуса в изучаемом вопросе.

В связи с этим, 26 ноября 2021 года была проведена рабочая встреча экспертов в области маммологии и радиотерапии, целью которой являлась выработка общих принципов и единого подхода при назначении радиотерапии после проведенной операции и лекарственной терапии при раке молочной железы. В данной публикации приводятся основные выводы, достигнутые в виде консенсуса в ходе обсуждения. Предполагается, что упомянутые выводы послужат в качестве обязательных рекомендаций для всех медицинских центров Армении, занимающихся лечением рака молочной железы.

**Ключевые слова:** Адъювантная радиотерапия, рак молочной железы, показания, консенсус.

# The use of physical models in preventive medicine

Levon A. Tadevosyan,\* Tigran T. Oganesyanyan

Russian-Armenian University, Yerevan, Armenia

## ABSTRACT

Mathematical and Physical models have great potential when it comes to graphing in medicine. In this paper we have overviewed and concluded results from various papers which are under the topics of mathematical and physics models in

preventive medicine. We have discussed models on the H1N1 influenza A, as well as on SARS-Cov 19 and have introduced and analyzed models suggested by other authors.

**Keywords:** preventive medicine, function, COVID-19

## INTRODUCTION

Preventive Medicine, or prophylaxis, consists of measures taken for disease prevention. Disease and disability are affected by environmental factors, genetic predisposition, disease agents, and lifestyle choices, and are dynamic processes which begin before individuals realize they are affected. Disease prevention relies on anticipatory actions that can be categorized as primary, secondary, and tertiary prevention [1-3].

**1. Primary:** Primary prevention aims to prevent disease or injury before it ever occurs. This is done

by adopting legislative changes such as the ban of the use of hazardous products, mandatory health practices, etc.

**2. Secondary:** Secondary prevention aims to reduce the impact of a disease or injury that has already occurred. This is done by finding and treating the disease in an early stage. Good example of secondary prevention is cancer screenings.

**3. Tertiary:** Tertiary prevention aims to soften the impact of an ongoing illness or injury that has lasting effects. This is done by helping people manage long-term and complex health problems and injuries [4].

## MODEL 1: H1N1 INFLUENZA A

The H1N1 influenza A virus caused a pandemic in 2009 that affected people all over the world. This virus was unique because it was a combination of human, swine, and avian viruses. It is thought that this virus developed when humans came into contact with pigs. The virus was firstly recognized at the border between Mexico and the United States in April 2009. The H1N1 virus caused a lot of illness and death, and the global health system had to scramble to respond to it.

The 2009 flu outbreak was referred to as “swine influenza” or H1N1 influenza A. The swine flu virus is actually a genetic mixture of two strains, both found in swine, of unknown origin. All the genes in the pandemic strain of 2009 came from the so-

called “swine triple-reassortant flu” (T-RV) that has been circulating in pigs since at least 1999.

Swine influenza viruses are normally found only in pigs and do not infect humans. However, human infections with swine flu do occur, and these have been increasing over the past few years. Most human infections have occurred in people who were exposed to infected pigs, such as farmers or veterinarians. Most of the swine-to-human transmissions were not transmitted further than 1 person and were dead ends. Nevertheless, a small number of cases of human-to-human transmission of swine flu have been documented since 2005. Furthermore, human-to-human transmissions have been documented since the late 1950s, but in very scarce and small numbers.

\*Corresponding author: email: mrvosyan@gmail.com, tel.: +37499966615  
DOI:10.54235/27382737-2022.v2.1-38. Published online: 5 September 2022

The symptoms of swine flu in humans are similar to the symptoms of regular human seasonal influenza and include fever, cough, sore throat, runny nose, body aches and fatigue. In addition, nausea, vomiting and diarrhea have also been reported.

The Centers for Disease Control and Prevention recommend real-time polymerase chain reaction as the method of choice for diagnosing H1N1 swine flu in humans. Treatment for swine flu is the same as treatment for regular human seasonal influenza and includes rest, plenty of fluids and fever-reducing medication such as acetaminophen or ibuprofen. Antiviral drugs are also recommended for treatment of swine flu in people who are hospitalized, have severe illness or are at high risk for complications from influenza.

The best way to prevent swine flu is to get vaccinated against it. There are two types of vaccines available for swine flu: inactivated (killed) vaccine and live attenuated (weakened) vaccine.

Inactivated vaccines are given by injection and are recommended for people over the age of six months.

**MODEL 2 SARS-COV 19**

SARS-CoV-2: the virus that causes a respiratory disease called coronavirus disease 19 (COVID-19). SARS-CoV-2 is a member of a large family of viruses called coronaviruses. These viruses are transmitted amongst humans and can as well be transmitted from humans to animals.

The first documented case of SARS-CoV-2 among humans was in 2019. Infection with SARS-

CoV-2 can cause a range of respiratory illnesses from the common cold to more serious diseases such as pneumonia. The symptoms of COVID-19 include fever, coughing and difficulty breathing. In severe cases, the infection can lead to death.

Research is being done to treat COVID-19 and to prevent infection with SARS-CoV-2, also called severe acute respiratory syndrome coronavirus [5]. Public health and social measures (PHSMs) are being implemented across the globe to suppress SARS-CoV-2 transmission and reduce mortality and morbidity from COVID-19. PHSMs include, but are not limited to, physical distancing (e.g. canceling mass gatherings and working from home), wearing of face masks in public settings, self-quarantine after travel, hand hygiene, and surface decontamination.

Figure 1 represents the statistical graph with all the cases from March 2020 to May 2021 concerning the COVID-19 situation in Armenia.

However, when determining the dynamics of the transmission of COVID-19 has been one of the highest rates and the compartmental model provides more insights. The outbreak has been declared a pandemic by the World Health Organization. As of June 2019, there have been more than 80 000 cases and over 3000 deaths reported in more than 30 countries. Several methods are used to determine and outline the dynamics. For the purpose of this paper we took and examined methods that rely on statistics of COVID-19 cases before the development of the vaccine [6].

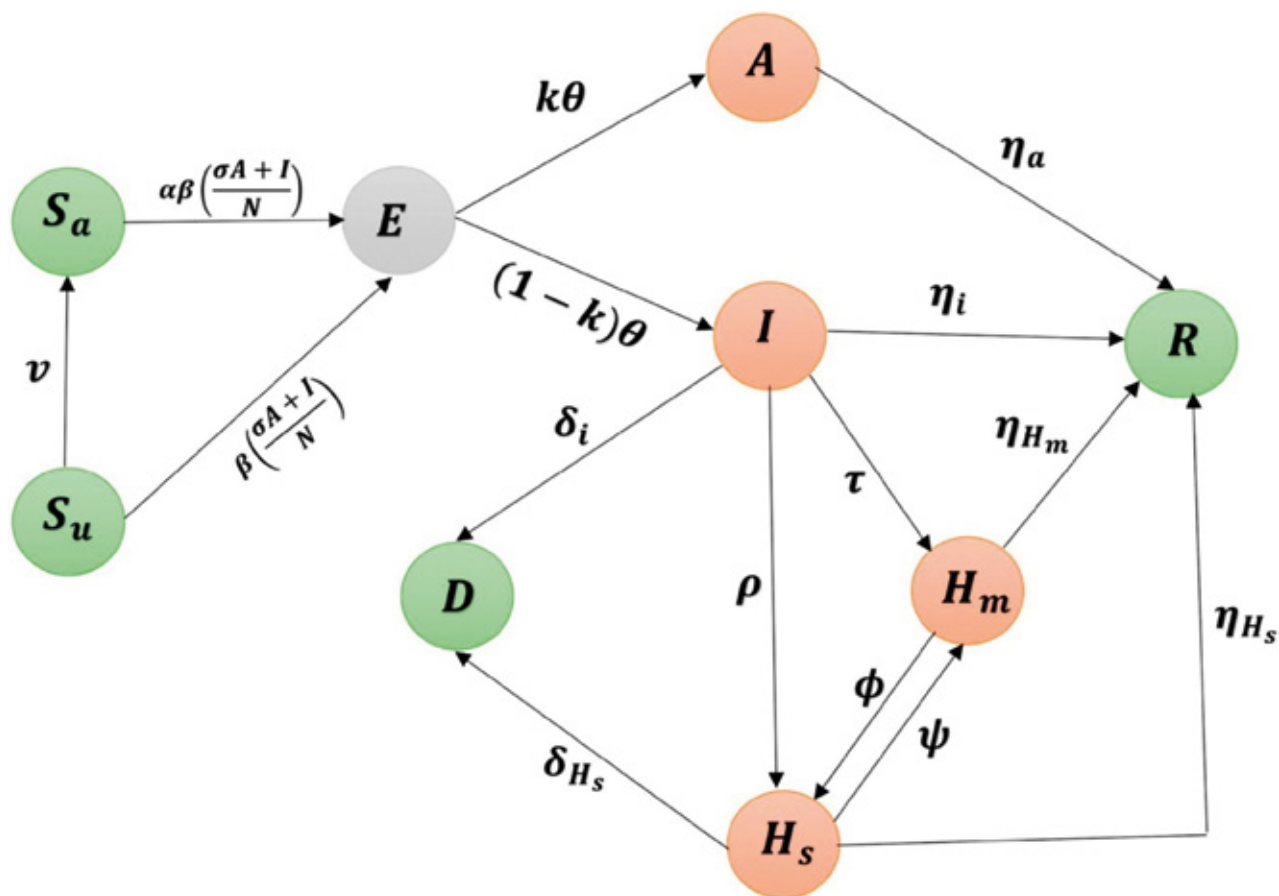


**Fig. 1.** Weekly incidence of COVID-19 in Armenia, March 2020 - May 2021.

The graph shown in figure 1 has function that has the following look:

$$y = a\cos(kx) + b\sin(dx)$$

where **a**, **b**, **k** and **d** are constants, **x** is the number of days and **y** is the number of cases. The above equation is the physical equation. On the contrary, epidemiologists use the compartmental which is applied to the mathematical modeling of infectious diseases. The physics function model does not contain the variables and parameters common for the compartmental model (susceptible, infectious, carrier etc.). The function provides the overview over the new daily cases and increases over the dynamics.



Variable	Description
N	Total human population
$S_a$	Aware susceptible individuals
$S_u$	Unaware susceptible individuals
E	Exposed individuals, those who are in the latent period
A	Asymptotically infectious individuals
I	Symptomatically infectious individuals
$H_m$	Hospitalized/isolated individuals with mild symptoms
$H_s$	Hospitalized/isolated individuals with severe symptoms
R	Recovered humans
D	Deceased humans
Parameter	
$\beta$	Community transmission or successful contact rate
$\alpha$	Modification parameter for decrease on infectiousness in $S_a$
$\sigma$	Infectiousness factor for asymptomatic individuals
$v$	Rate at which unaware susceptible will become aware about the disease
$\theta$	Progression rate
k	Fraction of infections that become asymptomatic
$\tau(\rho)$	Hospitalization rates from I to $H_m$ ( $H_s$ )
$\psi$	Rate at which the hospitalized individuals move from mild to severe isolation
$\phi$	Rate at which the hospitalized individuals move from severe to mild isolation
$\delta_j(j=i, H_s)$	COVID-19 induced death rates
$\eta_l(k=a, i, H_s)$	Recovery rates

Fig. 2.

The graph provided in figure 2 is based on a deterministic model and taking the regular SEIR model (a compartmental model used in epidemiology) to outline the virulence of the COVID-19 disease. The variables and parameters of the graph shown in figure 2 are as in table 1. The green color represents non-infected individuals, gray exposed ones and pink the infected.



The following models can be utilized to analyze the disease-free equilibriums to determine the effectiveness of the actions of the preventive medi-

cine. Moreover, the effect the vaccine has on the prevention of the spread of COVID-19 can also be determined with the SEIR model [6].

**REFERENCES**

1. Hugh R. Leavell and E. Gurney Clark as “the science and art of preventing disease, prolonging life, and promoting physical and mental health and efficiency. Leavell, H. R., & Clark, E. G. (1979). Preventive Medicine for the Doctor in his Community (3rd ed.).
2. Huntington, NY: Robert E. Krieger Publishing Company.
3. “New parents” secure a lifelong well-being for their offspring by refusing to be victims of societal stress during its

4. “Primal Health Research Databank - Glossary”. primal-healthresearch.com. Retrieved 2021-07-05.
5. “At Work”, Issue 80, Spring 2015: Institute for Work & Health, Toronto
6. “NCI Dictionary” National Cancer Institute
7. Musa SS, Qureshi S, Zhao S et al. Mathematical modeling of COVID-19 epidemic with effect of awareness programs. Infect Dis Model 2021;6:448-460

**Ֆիզիկական մոդելների կիրառումը կանխարգելիչ բժշկության մեջ**

Լևոն Ա. Թադևոսյան, Տիգրան Տ. Հովհաննիսյան  
Հայ-ռուսական համալսարան, Երևան, Հայաստան

**ԱՄՓՈՓՈՒԿԻՐ**

Երբ խոսքը վերաբերում է բժշկության մեջ գրաֆիկների կառուցմանը՝ մաթեմատիկական և ֆիզիկական մոդելները մեծ ներուժ ունեն։ Այս հոդվածում ամփոփ-

վել են տարբեր հոդվածների արդյունքները, որոնք վերաբերում են կանխարգելիչ բժշկության մաթեմատիկական և ֆիզիկական մոդելներին։

Ուսումնասիրվել են A տիպի H1N1 գրիպի, ինչպես նաև SARS-Cov 19-ի մոդելները և ներկայացվել ու վերլուծվել են այլ հեղինակների կողմից առաջարկված մոդելները։

*Հիմնաբառեր.* կանխարգելիչ բժշկություն, ֆունկցիա, COVID-19

**Использование физических моделей в профилактической медицине**

Левон А. Тадевосян, Тигран Т. Оганесян  
Российско-армянский университет, Ереван, Армения

**АБСТРАКТ**

Математические и физические модели имеют большой потенциал, когда дело доходит до построения

графиков в медицине. В этой статье рассмотрены различные статьи, посвященные математическим и физическим моделям в профилактической медицине. Изучены модели гриппа A H1N1 и SARS-Cov 19, а также представлены и проанализированы модели, предложенные другими авторами.

*Ключевые слова:* профилактическая медицина, функция, COVID-19.



ՕՐԻԳԻՆԱԼ ԳԻՏԱԿԱՆ ՀՈԴՎԱԾՆԵՐ

**ORIGINAL RESEARCH ARTICLES**  
**ОРИГИНАЛЬНЫЕ НАУЧНЫЕ СТАТЬИ**

# A significant interval decline in bone mineral density in osteopenic patients is not part of the FRAX report

Charles Intenzo, <sup>1,\*</sup> Aishwarya Gulati,<sup>1</sup> Gabriela Bober,<sup>1</sup> Serge Jabbour,<sup>2</sup> Jeffrey Miller,<sup>2</sup> Intekab Ahmed,<sup>2</sup> Kevin Furlong,<sup>2</sup> Sung Kim,<sup>1</sup> Christine Wu,<sup>3</sup> David Capuzzi,<sup>2</sup> John P. Bilezikian<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Division of Nuclear medicine and Molecular Imaging, Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia, PA, USA

<sup>2</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia, PA, USA

<sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia, PA, USA

<sup>4</sup>Metabolic Bone Disease Unit, Columbia University Medical Center and Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA

## ABSTRACT

**Background:** Bone mineral density (BMD), considered to be a gold standard for the diagnosis of osteoporosis, is most commonly measured by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). For patients with osteopenia, the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) incorporates acknowledged other risk factors to assess overall fracture risk and aids in patient management. If the FRAX score in an osteopenic patient predicts a 10-year fracture risk of >20% for a major osteoporotic fracture or >3% for a hip fracture, pharmacologic therapy is indicated. However, FRAX does not include an assessment of a significant decline in BMD over time.

**Methodology:** Our goal was to determine the frequency with which BMD declines in patients with osteopenia by DXA, but whose FRAX score continues to be below treatment thresholds.

**Results:** Over a 2-year interval, 1112 (15.6%) of 7133 patients with osteopenia by DXA experienced a significant decrease in BMD but had their FRAX score remain in the range where therapy would by convention not be recommended.

**Conclusion:** Since a decline in BMD is, by itself, a clinical risk factor for an osteoporotic fracture, FRAX assessment may therefore potentially underestimate true fracture risk if a significant interval decline in BMD is measured.

**Keywords:** Osteopenia, DXA, FRAX

## INTRODUCTION

To assess fracture risk assessment and to establish recommendations for pharmacologic intervention, the World Health Organization (WHO) Collaborating Center for Metabolic Bone Diseases developed in 2008 the FRAX algorithm [1]. FRAX is a computer-based tool that calculates fracture probability from acknowledged and quantifiable clinical risk factors to predict the 10-year likelihood

for a major osteoporotic fracture and/or a hip fracture. Although FRAX can be used alone, without BMD, it is a more powerful predictor of fracture risk with BMD. In the United States, FRAX tends to be reserved for those with osteopenia, because those whose T-scores are < -2.5 are recommended for treatment because of the major fracture risk conferred by those low T-scores. Also in the United States, among these osteopenic individuals, “intervention thresholds” are set at >20% for major os-

\*Corresponding author: email: charles.intenzo@jefferson.edu, tel.: +12159557871  
DOI:10.54235/27382737-2022.v2.1-44. Published online: 5 September 2022

teoporotic fracture and >3% for hip fracture over a ten-year period [2,3]. The FRAX score, thus, aids the clinician in the decision to begin therapy in the setting of an osteopenic patient.

A major limitation of FRAX is that it does not include provision for interval declines in BMD when in fact an interval decline in BMD is by itself a clinical risk factor for fracture [4]. If the decline in BMD, although significant, does not place these individuals in the osteoporotic range, namely  $< -2.5$ , current standards of care would not necessarily target them for pharmacological intervention.

The aim of our study was to determine how often a patient who is being monitored by BMD experiences a significant decline in BMD, but by FRAX continues to be in a range where therapy would not customarily be recommended.

## MATERIALS AND METHODS

DXA measurements were obtained on a Hologic Discovery C, Apex software version 3.3 (Hologic, Waltham, MA) which was calibrated daily. The calculated precision error (CV) was 1.4% for the lumbar spine (L1 through L4), 2.16% for the total hip, and 2.70% for the femoral neck. The scans were reported according to the World Health Organization classification i.e. normal (T score  $\geq -1.0$ ), osteoporosis (T-score  $\leq -2.5$ ) and osteopenia ( $-1.0 > \text{T-score} > -2.5$ ).

Patient databases were used to recognize patients identified as osteopenic from Jan 1, 2018 through Dec 31, 2019 who had the following: 1. prior DXA scan; 2. significant reduction in BMD of one or more of the lumbar spine, total hip, or femoral neck regions; 3. FRAX score that consistently was below the threshold for therapy,  $< 20\%$  for a major osteoporotic fracture and  $< 3\%$  for a hip fracture. IRB approval was not required for this study.

## RESULTS

In 2018 and 2019, a total of 7,133 patients at our center were identified with osteopenia by DXA. Of these, 1,112 patients demonstrated both a significant decline of BMD in comparison to an earlier DXA at the lumbar spine, total hip, or femoral neck, and a corresponding FRAX score that continued to be below the therapeutic 10-year fracture risk threshold of  $< 3\%$  for a hip fracture and  $< 20\%$  for a major osteoporotic fracture. Thus, over this 2-year period 15.6% of osteopenic patients experienced both a significant decline in BMD but still did not meet therapeutic guidelines by FRAX.

## DISCUSSION

The FRAX algorithm is a well-validated fracture risk assessment tool that utilizes a set of verified and quantifiable clinical risk factors to calculate the 10-year probability of a major osteoporotic fracture (spine, proximal humerus, hip, forearm), or hip alone, with or without incorporation of the femoral neck BMD. The FRAX tool is most helpful in those whose BMD is not in the frankly osteoporotic range, a level that by itself is sufficient for a recommendation for therapy. For these osteopenic individuals, the National Osteoporosis Foundation in the USA selected a 10-year hip fracture probability of  $>3\%$  and/or a  $> 20\%$  major osteoporotic fracture probability as sufficient intervention thresholds [3,5]. The FRAX tool and the recommendations for intervention have been very helpful in the decision-making challenge for the clinician caring for these patients.

The great clinical utility of FRAX, however, is limited because it does not include several other clinical risk factors such as falls [6,7]. This has become a common criticism of the FRAX tool. A low, lean body mass is also associated with a higher fracture risk [8], and again is not incorporated into the FRAX model.

Another major limitation of FRAX is that it does not consider a significant interval decline in BMD which by itself is associated with increased fracture risk [4]. In subjects who experience a significant interval decline in BMD and in whom the FRAX treatment threshold is reached, this is not an issue. But, in subjects who experience a significant interval decline in BMD but in whom FRAX continues to be below the treatment threshold, such interval declines may not be considered with regard to clinical decision-making. In our study, 16% of a large cohort fell into this category. We are not advocating that those patients should be treated, because that decision has to be individualized. However, we do recommend that in such a situation, the DXA report should alert the clinician that because of the significant interval decline in BMD, fracture risk has increased, despite the BMD still being osteopenic and the FRAX score still being in the subtherapeutic range. This approach would provide better direction to the clinician whose further evaluation and judgement would be determining factors as to the next steps.

## CONCLUSION

While FRAX is a very useful tool for fracture risk assessment in patients with osteopenia, it fails to

recognize other risk factors such as falls, low lean body mass, and interval losses in BMD. We have shown that significant interval losses in BMD occur in a substantial number of patients whose FRAX scores continue to be below treatment thresholds. However, such interval declines in BMD should be

considered in the overall follow up evaluation of the patient. To make this point clearer for the clinician caring for the patient, we recommend providing this information in the formal DXA report that is prepared and disseminated.

---

## REFERENCES

1. Kanis JA, Hans D, Cooper C et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011;22:2395-411
  2. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H et al. FRAX Update. *J Clin Densitom.* 2017;20:360-367
  3. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 201;25:2359-2381
  4. Leslie WD, Majumdar SR, Morin SN, Lix LM. Change in bone mineral density is an indicator of treatment-related antifracture effect in routine clinical practice: a registry-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2016;165:465-472
  5. Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. The effects of a FRAX revision for the USA. *Osteoporos Int.* 2010;21:35-40
  6. Leslie WD, Morin SN, Lix LM et al. Fracture prediction from self-reported falls in routine clinical practice: a registry-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2019;30:2195-2203
  7. Masud T, Binkley N, Boonen S, Hannan MT; FRAX® Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX® clinical regarding falls and frailty: can falls and frailty be used in FRAX®? From Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. *J Clin Densitom.* 2011;14:194-204
  8. Hars M, Biver E, Chevalley T et al. Low lean mass predicts incident fractures independently from FRAX: a prospective cohort study of recent retirees. *J Bone Miner Res.* 2016;31:2048-2056
-

## Օստեոպենիկ հիվանդների մոտ ոսկրի հանքային խտության զգալի միջակայքային նվազումը FRAX զեկույցի մաս չէ

Չարլզ Ինտենցո,<sup>1</sup> Այշվարիա Գուլատի,<sup>1</sup> Գաբրիելա Բոբեր,<sup>1</sup> Մերժ Ջաբուր,<sup>2</sup> Ջեֆրի Միլեր,<sup>2</sup> Ինտեկաբ Ահմեդ,<sup>2</sup> Քևին Ֆերլոնգ,<sup>2</sup> Սունգ Քիմ,<sup>1</sup> Քրիստին Վու,<sup>3</sup> Դեյվիդ Կապուցի,<sup>2</sup> Ջոն Պ. Բիլեզիկյան<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Միջուկային բժշկության և մոլեկուլային պատկերման բաժանմունք, Թոմաս Ջեֆերսոնի անվան համալսարանական հիվանդանոց, Ֆիլադելֆիա, Պենսիլվանիա, ԱՄՆ

<sup>2</sup> Էնդոկրինոլոգիայի և նյութափոխանակության բաժանմունք, Թոմաս Ջեֆերսոնի անվան համալսարանական հիվանդանոց, Ֆիլադելֆիա, Պենսիլվանիա, ԱՄՆ

<sup>3</sup> Մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի բաժանմունք, Թոմաս Ջեֆերսոնի անվան համալսարանական հիվանդանոց, Ֆիլադելֆիա, Պենսիլվանիա, ԱՄՆ

<sup>4</sup> Ոսկրային նյութափոխանակային հիվանդությունների բաժանմունք, Կոլումբիայի համալսարանի բժշկական կենտրոն և բժիշկների ու վիրաբույժների Վագելոս քոլեջ, Նյու Յորք, Նյու Յորք, ԱՄՆ

### ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

**Ներածություն.** Ոսկրերի հանքային խտությունը (BMD), որը համարվում է օստեոպորոզի ախտորոշման ոսկե ստանդարտ, հիմնականում չափվում է դենսիտոմետրիայի միջոցով (DXA): Օստեոպենիաով հի-

վանդների համար Կոտրվածքների ռիսկի գնահատման գործիքը (FRAX) ներառում է ռիսկի ճանաչված այլ գործոններ՝ ընդհանուր կոտրվածքի ռիսկը գնահատելու համար և օգնում է հիվանդի վարմանը: Եթե օստեոպենիկ հիվանդի մոտ FRAX-ը կանխատեսում է առաջիկա 10 տարում խոշոր օստեոպորոտիկ կոտրվածքի ավելի քան 20% ռիսկ կամ ազդրի վզիկի կոտրվածքի ավելի քան 3% ռիսկ, ապա ցուցված է դեղորայքային բուժում: Այնուամենայնիվ, FRAX-ը հաշվի չի առնում ժամանակի ընթացքում BMD-ի զգալի անկումը:

**Մեթոդաբանություն.** Մեր նպատակն է DXA-ի միջոցով որոշել BMD-ի անկման հաճախականությունն օստեոպենիայով այն հիվանդների մոտ, որոնց FRAX ցուցանիշը շարունակում է մնալ բուժման շեմից ցածր:

**Արդյունքներ.** Երկամյա ժամանակահատվածում DXA-ով հաստատված օստեոպենիայով 7133 հիվանդներից 1112-ի (15,6%) մոտ նկատվել է BMD-ի զգալի նվազում, մինչդեռ նրանց մոտ FRAX ցուցանիշը մնացել է այնպիսի միջակայքում, որ դեղորայքային բուժումն, ինչպես ընդունված է, չպիտի խորհուրդ տրվեր:

Եզրակացություն. Քանի որ BMD-ի նվազումն ինքնին օստեոպորոտիկ կոտրվածքի կլինիկական ռիսկի գործոն է, FRAX-ը կարող է պոտենցիալ կերպով թերագնահատել կոտրվածքների իրական վտանգը, եթե չափվի BMD-ի զգալի միջակայքային անկում:

*Հիմնաբաներ. օստեոպենիա, ոսկրերի հանքային խտություն, դենսիտոմետրիա, FRAX*

## Значительное интервальное снижение минеральной плотности костной ткани у пациентов с остеопенией не является частью отчета FRAX

Чарльз Интенцо,<sup>1</sup> Айшвария Гулати,<sup>1</sup> Габриэла Бобер,<sup>1</sup> Серж Джаббур,<sup>2</sup> Джеффри Миллер,<sup>2</sup> Интекаб Ахмед,<sup>2</sup> Кевин Ферлонг,<sup>2</sup> Сунг Ким,<sup>1</sup> Кристин Ву,<sup>3</sup> Дэвид Капуцци,<sup>2</sup> Джон П. Билезилян<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Отделение ядерной медицины и молекулярной визуализации, Больница Университета Томаса Джефферсона, Филадельфия, Пенсильвания, США

<sup>2</sup> Отделение эндокринологии и метаболизма, Больница Университета Томаса Джефферсона, Филадельфия, Пенсильвания, США

<sup>3</sup> Отделение акушерства и гинекологии, Больница Университета Томаса Джефферсона, Филадельфия, Пенсильвания, США

<sup>4</sup> Служба костных метаболических нарушений, Медицинский центр Колумбийского университета и Колледж врачей и хирургов Вагелос, Нью Йорк, Нью Йорк, США

### АБСТРАКТ

**Введение:** Минеральная плотность костей (МПК), считающаяся золотым стандартом диагностики остеопороза, чаще всего измеряется с помощью денситометрии (DXA). Для пациентов с остеопенией Инструмент

оценки риска переломов (FRAX) включает общепризнанные другие факторы риска для оценки общего риска переломов и помогает в лечении пациентов. Если по шкале FRAX у пациента с остеопенией прогнозируется 10-летний риск перелома >20% для большого остеопоротического перелома или >3% для перелома шейки бедра, показана фармакологическая терапия. Однако FRAX не включает оценку значительного снижения BMD с течением времени.

**Методология:** Нашей целью было определить частоту, с которой МПК снижается у пациентов с остеопенией с помощью DXA, но у которых показатель FRAX остается ниже порога лечения.

**Результаты:** За 2-летний интервал у 1112 (15,6%) из 7133 пациентов с остеопенией, установленной с помощью DXA, наблюдалось значительное снижение МПК, но их оценка по шкале FRAX оставалась в диапазоне, при котором терапия обычно не рекомендуется.

Закключение: Поскольку снижение МПК само по себе является клиническим фактором риска остеопоротического перелома, оценка FRAX может потенциально занижать истинный риск перелома, если измеряется значительное интервальное снижение МПК.

**Ключевые слова:** остеопения, минеральная плотность костей, денситометрия, FRAX

# Տարբեր տեղակայման ուռուցքների կրկնակի ճառագայթում. մեկ կլինիկայի փորձը

## Պրոսպեկտիվ հետազոտության նախնական արդյունքների ամփոփում

Ներսես Քարամյան,<sup>1,2,\*</sup> Միքայել Առուստամյան,<sup>1</sup> Սևանա Աբնուսի,<sup>2</sup> Վահե Տեր-Մինասյան,<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«ԻՐԱ Մեդիքլ Գրուպ» բժշկական կենտրոն, Երևան, Հայաստան

<sup>2</sup>Ուռուցքաբանության ամբիոն, ՀՀ ԱՆ ակադ. Ս.Ավդալբեկյանի անվան առողջապահության ազգային ինստիտուտ, Երևան, Հայաստան

### ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

**Նպատակը.** Վերլուծելով հիվանդների ապրելիության ցուցանիշները, հնարավոր բարդությունները և կյանքի որակը՝ ուսումնասիրել կրկնակի ճառագայթային բուժման (ՃԲ) նշանակման նպատակահարմարությունը տարբեր պաթոլոգիաների ժամանակ:

**Նյութեր և մեթոդներ.** Կատարվել է 1 կլինիկայի փորձի վերլուծություն 1050 պացիենտների տվյալների հիման վրա, ովքեր 2019-2021 թթ. ստացել են ՃԲ «ԻՐԱ Մեդիքլ Գրուպ» բժշկական կենտրոնում: Վերլուծության համար առանձնացվել է 42 պացիենտ, ովքեր ստացել են ՃԲ կրկնակի կուրս (ռեիռադիացիա), ինչը կազմում է ընդհանուր պացիենտների 4%-ը: Հիվանդների տարիքի մեդիանն կազմել է 60,5 տ. (տիրույթ՝ 22-81), 17 տղամարդ և 25 կին: Ուռուցքներն ըստ տեղակայման բաշխվել են հետևյալ կերպ. կենտրոնական նյարդային համակարգի առաջնային քաղցկեղ (n = 12), գլխուղեղի երկրորդային մետաստատիկ ախտահարում (n = 8), գինեկոլոգիական (n = 6), գլուխ-պարանոց (n = 5), ոսկրային համակարգի մետաստատիկ ախտահարում (n = 3), կրծքագեղձի քաղցկեղ (n = 3), այլ տեղակայման (n = 5): Ըստ հիվանդության փուլի հիվանդները բաշխվել են հետևյալ կերպ. III՝ 6 պացիենտ, IV՝ 30, չդասակարգվող՝ 6: Երկու կուրսերի միջև եղած միջակայքի մեդիանն կազմել է 34,5 ամիս (տիրույթ՝ 1,5-252): Երկու կուրսերի գումարային համարժեք չափաբաժնի մեդիանն կազմել է՝ 99Գր (տիրույթ՝ 56-121): Այս ցանկից գլխուղեղի և ոսկրային համակարգի երկրորդային ախտահարմամբ հիվանդներին բացառելու դեպքում երկու կուրսերի գումարային համարժեք չափաբաժնի մեդիանն կկազմի 102Գր (տիրույթ՝ 84-121): Հիվանդների հսկողության մեդիանն կրկնակի ՃԲ կուրսից հետո կազմել է 9 ամիս (տիրույթ՝ 1-29,5):

**Արդյունքներ.** Մահացած հիվանդների ապրելիության մեդիանն կազմել է 6,5 ամիս (տիրույթ՝ 1-23): Կրկնակի ՃԲ ստացած 42 պացիենտներից 7-ի մոտ, ովքեր ի սկզբանե ունեցել են Կառնոֆսկո ցածր-ճակից (60%), ապրելիությունը կազմել է առավելագույնը 3,5 ամիս: Այդ 7-ին վերլուծությունից բացառելու դեպքում մնացած հիվանդների ապրելիության մեդիանն կկազմի 10 ամիս (տիրույթ՝ 4-23): 2021 թ. դեկտեմբերի 31-ի դրությամբ ողջ է եղել 21 պացիենտ, որոնց հսկողության մեդիանն կազմել է 11 ամիս (տիրույթ՝ 5-29,5): Գնահատվել են նաև հիվանդների հետճառագայթային կյանքի որակը և բարդությունների քանակը: Կյանքի որակի նվազեցում և բուժման հետ կապված մահվան դեպքեր չեն արձանագրվել:

**Եզրակացություն.** Տվյալ պրոսպեկտիվ հետազոտության արդյունքները ցույց են տալիս, որ, նորագույն տեխնոլոգիաներով կրկնակի ռադիոթերապիայի կուրս անցկացնելով, կարելի է հասնել հիվանդների ապրելիության և կյանքի որակի բարձրացման: Այդ նորագույն տեխնոլոգիաների շնորհիվ կարելի է պլանավորել նույնիսկ երկրորդ կուրսով դոզա: Բուժական կամ նույնիսկ ամոքիչ (պալիատիվ) ռադիոթերապիայի կրկնակի կուրս նախատեսելիս պետք է հաշվի առնել մի շարք գործոններ՝ կապված նախկինում ստացած բուժման և հիվանդի անհատական բնութագրերի հետ: Անհրաժեշտ է կատարել հիվանդների մանրակրկիտ ընտրություն՝ հաշվի առնելով վերոնշյալ գործոնները: Հետազոտությունն ավարտելուց հետո նախատեսվում է մշակել կրկնակի ճառագայթման ենթակա պացիենտների ընտրության չափանիշների ուղեցույց:

*Հիմնաբառեր. ուռուցք, քաղցկեղ, ճառագայթային թերապիա, ռեիռադիացիա (կրկնակի ճառագայթման կուրս)*

\*Կոնտակտային հեղինակ. էլ-փոստ. nerses.karamyan@gmail.com, հեռ. +37493228945  
DOI:10.54235/27382737-2022.v2.1-48. Published online: 5 September 2022



## ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Հիվանդների մոտ նախկինում ճառագայթված ծավալում ռեցիդիվի զարգացումն առանց հիվանդության համակարգային բնույթ կրելու, ինչպես նաև երկրորդային ուռուցքի առաջացումը որոշ դեպքերում պահանջում են նախկինում ճառագայթված ծավալի կրկնակի ճառագայթում (ռեիռադիացիա): Նախկինում համարվում էր, որ մեկ անատոմիական գոտին կյանքի ընթացքում կարող է ճառագայթվել մեկ անգամ (հաշվի առնելով նորմալ հյուսվածքների տոլերանտության շեմը) և կրկնակի ճառագայթման հարցը չէր քննարկվում (կատարվել էին միայն շատ սահմանափակ քանակով հետազոտություններ, որոնք ունեցել էին բացասական արդյունքներ): Դա պայմանավորված էր նաև այն հանգամանքով, որ 2D տեխնոլոգիաները հնարավորություն չէին տալիս լիարժեք պաշտպանել ուռուցքի շրջակա առողջ հյուսվածքները և կարող էին հանգեցնել ծանր բարդությունների: Վերջին տասնամյակներում ճառագայթաբուժության (ՃԲ) տեխնիկական հնարավորությունների (IMRT, IGRT, VMAT, Proton Therapy) և ռադիոբիոլոգիայի զարգացմանը զուգահեռ ավելացել է նմանատիպ հրապարակումների քանակը, որոնք սակայն հիմնականում հետահայաց (ռետրոսպեկտիվ) հետազոտություններ են և նմանատիպ հետազոտությունների ապացուցողական մակարդակը չի կարող համեմատվել առաջին անգամ ճառագայթման ցուցումների հետ, որտեղ կան լայն հետազոտությունների հիման վրա հաստատված ուղեցույցներ: Այնուամենայնիվ, ռեիռադիացիան կարող է ոչ միայն լինել որպես ամօքիչ (պալիատիվ) բուժում, այլև հնարավորություն է տալիս հասնելու հիվանդության երկարատև տեղային հսկողության: Ներկայումս բուժական մոտեցումները և տեխնիկական հնարավորությունները թույլ են տալիս երկրորդ անգամ ճառագայթել ցանկացած տեղակայման ուռուցք, ընդհուպ մինչև երկրորդ կուրատիվ դոզա: Այն հիմնականում կատարվում է այլընտրանքային տարբերակների բացակայության պարագայում: Շատ դեպքերում վիրաբուժական միջամտությունը դժվարանում է նաև հետճառագայթային ֆիբրոզի հետևանքով: Քիմիաթերապիայի սահմանափակումներ կարող են հանդիսանալ հիվանդի ընդհանուր վիճակը և ռեցիդիվի զգալունության բացակայությունը քիմիոպրեպարատների նկատմամբ:

Պետք է բաղդատել հիվանդի առողջությանը սպառնացող պոտենցիալ վտանգն ու կրկնակի ճառագայթման ժամանակ կյանքի որակի նվազման ռիսկը և սպասվող բուժական արդյունքը:

### Բուժական կամ նույնիսկ ամօքիչ ՃԲ-ի կրկնակի կուրս նախատեսելիս պետք է հաշվի առնել մի շարք գործոններ.

1. առաջին ՃԲ-ի ժամանակ ստացած չափաբաժինը (EQD2), ճառագայթված ծավալը,
2. բուժման ժամանակ համակցված քիմիաթերապիայի կիրառումը,
3. երկու կուրսերի միջև եղած ժամանակահատվածը,
4. ճառագայթման ծավալում գտնվող նորմալ հյուսվածքները,
5. առաջին ճառագայթումից հետո առաջացած վաղ և ուշ հետճառագայթային փոփոխությունները,
6. հիվանդի ընդհանուր վիճակի ծանրությունը,
7. բուժման այլընտրանքային միջոցների կիրառման հնարավորությունը:

Ակնհայտ է, որ այն դեպքերում, երբ առաջին ճառագայթման ժամանակ հյուսվածքի տոլերանտության շեմը (SC) գերազանցվել է, ինչը հանգեցրել է օրգանի ֆունկցիայի կորստի (կամ սպասվում է դրա կորուստ), ցանկալի չէ կրկնակի ճառագայթել այդ ծավալը:

Հիվանդները, որոնց մոտ հիվանդության կրկնությունը եղել է բուժված ծավալում (V95=95%) առաջին ՃԲ-ից հետո 6 ամսվա ընթացքում, որպես կանոն, ունենում են ճառագայթակայուն (ռադիոռեզիստենտ) ուռուցք և չեն համարվում կրկնակի ՃԲ-ի թեկնածու: Հիվանդության այսպիսի ընթացքը ենթադրում է, որ ուռուցքում կան ռադիոռեզիստենտ կլոններ, որոնցից և զարգանում է հիվանդության կրկնությունը, հետևաբար այս հիվանդների մոտ բուժական արդյունքը կլինի սահմանափակված:

Կոտորակման (ֆրակցիոնացման) տարբեր ռեժիմների համեմատության համար պետք է վերահաշվարկել այդ չափաբաժինները 2Գր ֆրակցիոնացմամբ համարժեք չափաբաժնի (էկվիվալենտ դոզայի՝ EQD2) հետ: Դրա հետ մեկտեղ պետք է օգտագործել գծային-քառակուսի մոդելը (LQ model) հետևյալ  $\alpha/\beta$  ցուցանիշներով. վաղ ռեակցիաների համար՝ 10, ուշ ռեակցիաների համար՝ 3:

ՃԲ կուրս նախատեսելիս պետք է հաշվի առնել շրջակա կառույցների անատոմոֆունկցիոնալ կառուցվածքը:

Բոլոր հյուսվածքները, կախված իրենց անատոմիական, հյուսվածաբանական, ցիտոարխիտեկտոնիկական առանձնահատկություններից, ռադիոլեյնսաբանության տեսանկյունից օրգանի ֆունկցիոնալ միավորի կառուցվածքից, դասակարգվում են որպես հաջորդական (serial), զուգահեռ (parallel) և խառը հաջորդական-զուգահեռ

(serial-parallel) օրգանների: Հաջորդական օրգաններ են համարվում ողնուղեղը, տեսողական նյարդերը և դրանց խաչվածքը, ուղեղաբունը: Ձուգահեռ օրգաններ են թոքերը, երիկամները, թթագեղձերը, լյարդը: Խառը կառուցվածքով օրգան է, օրինակ, սիրտը, որտեղ կառուցվածքային տարրերից սրտամկանն ունի հաջորդական կառուցվածք, իսկ պսակաձև զարկերակները՝ զուգահեռ: Եթե հաջորդական օրգանների ֆունկցիոնալ միավորի նույնիսկ փոքր հատվածը ստանա ՏՇ-ից բարձր չափաբաժին, ապա ամբողջ օրգանը կկորցնի իր ֆունկցիան: Մինչդեռ զուգահեռ օրգանների պարագայում կարևոր է ճառագայթվող ծավալը, և օրգանը կորցնում է իր ֆունկցիան մեծ ծավալի ճառագայթման պարագայում: Կախված օրգանի ստացած չափաբաժնից և դրանում կատարված հետճառագայթային անատոմոֆունկցիոնալ վերափոխումներից՝ որոշ օրգաններ ժամանակի ընթացքում վերականգնում են իրենց ռադիոռեզիստենտությունը, իսկ մի շարք օրգաններում այդ փոփոխությունները լինում են մշտական: Ներկայումս կրկնակի ճառագայթման նկատմամբ հյուսվածքների ՏՇ-երի վերաբերյալ կան որոշակի պատկերացումներ՝ հիմնված կենդանիների վրա կատարված փորձերի և սահմանափակ թվով կլինիկական հետազոտությունների վրա: Հիմնական կենսական կարևոր օրգանների կրկնակի ճառագայթման նկատմամբ տոլերանտության մասին տվյալները հետևյալն են.

**Ռոնուղեղի** ռեիռադիացիայի վերաբերյալ կան մի շարք փորձարարական տվյալներ. դրա ՏՇ-ն տարբեր է պարանոցային, կրծքային և գոտկային հատվածներում: Ռեզուս մակակա կապիկների վրա կատարված փորձերը ցույց են տվել, որ առաջին ճառագայթումից հետո (44Գր) ողնուղեղի տոլերանտությունը վերականգնվում է սկզբնական չափաբաժնից մինչև 33,6Գր (76%), 37,6Գր (85%) և 44,6Գր (101%), համապատասխանաբար, 1, 2 և 3 տարի հետո [1]: ՏՇ-ի գերազանցման պարագայում ուշ բարդությունները արտահայտվում են միելոպաթիայի տեսքով:

Հետահայաց ուսումնասիրությունը վերլուծել է միելոպաթիայի զարգացման կանխատեսիչ գործոնները ողնաշարի կրկնակի ճառագայթումով բուժվող 40 հիվանդների մոտ, որոնցից 11-ի մոտ միջինում 11 ամիս անց զարգացել է միելոպաթիա [2]: Առաջարկվել է ռիսկի գնահատում, հիմնված 3 հիմնական պարամետրերի վրա, որոնք հանգեցնում են միելոպաթիայի ցածր ռիսկի.

1. ՃԲ-ի կումուլյատիվ չափաբաժինը  $\leq 135,5$ Գր (կենսաբանորեն արդյունավետ չափաբաժին [Biologically Effective Dose – BED]՝ հաշվարկված  $\alpha/\beta=2$ Գր ողնուղեղի

պարանոցային և կրծքային հատվածների համար և  $\alpha/\beta=4$ Գր գոտկային հատվածի համար),

2. Երկու կուրսերի միջև 6 ամսից փոքր միջակայք,

3. Յուրաքանչյուր կուրսի չափաբաժինը՝  $\leq 98$ Գր:

QUANTEC-ի ուսումնասիրությունը վերանայել է 13 կենտրոնների տվյալները, որոնք բոլորը ՃԲ կուրսերի միջև միջինում  $\geq 6$  ամսվա ընդմիջում են ունեցել [3]: Միելոպաթիայի դեպքեր չեն գրանցվել կումուլյատիվ  $\leq 60$ Գր չափաբաժնի դեպքում 2Գր համարժեք չափաբաժիններով (EQD2):

**Գլխուղեղի** հյուսվածքի սովորական ֆրակցիոնացմամբ կրկնակի ճառագայթման ժամանակ ռադիոնեկրոզի դեպքեր հայտնաբերվել են 100Գր-ից բարձր կումուլյատիվ չափաբաժնի պարագայում [4]: Նեյրոտոքսիկության ուշ երևույթները հիմնականում արտահայտվում են դեմիելինիզացիայի, ռադիոնեկրոզի տեսքով: Ռադիոնեկրոզով պայմանավորված բարդությունները հանդիսանում են լուրջ խնդիր այս պացիենտների համար: Այս ռիսկը հիմնականում մնում է ցածր (մինչև 10%) կումուլյատիվ EQD2 100-110Գր դոզա ստացած պացիենտների մոտ, սակայն կտրուկ բարձրանում է (մինչև 25%) 130Գր և բարձր դոզաների պարագայում:

**Թոքերի** պատասխանը ճառագայթման նկատմամբ արտահայտվում է երկու իրար հաջորդող երևույթներով՝ պնևմոնիտի, որպես վաղ պատասխան և ուշ ֆիբրոզի տեսքով: Թոքերի հյուսվածքի ռեիռադիացիայի ՏՇ-երի մասին կլինիկական տվյալները սահմանափակ են: Առաջնային 60Գր (30-80Գր) ստացած՝ թոքի քաղցկեղով հիվանդներին կրկնակի 50Գր (10-70Գր) ճառագայթելու պարագայում սիմպտոմատիկ ռադիացիոն պնևմոնիտ զարգացել է 56% դեպքերում: Սակայն այս հետազոտությունում հիվանդների միջին ապրելիությունը կազմել է 5 ամիս, ինչը բավարար ժամանակ չէ թոքերի հետճառագայթային ուշ փոփոխությունների համար [5]:

**Սրտի** տոլերանտության գնահատումը կրկնակի ճառագայթման նկատմամբ 9 ամիս միջակայքով փորձարկվել է առնետների վրա փորձերով, որոնցում սրտի ֆունկցիան *ex vivo* հետազոտվել է կրկնակի ճառագայթումից 6 ամիս անց: Միջին տոլերանտ դոզան պայմանականորեն ընդունվել է այն դոզան, որը հանգեցնում է ֆունկցիայի կորստի բուժված կենդանիների ամենաքիչը 50%-ի մոտ (ED50): 6 ամսից քիչ մի-

ջակայքի պարագայում ED50-ը մոտ է մեկ կուրսի ED50-ին, բայց զգալի նվազում է, երբ միջակայքը 6 ամսից ավել է լինում [6]:

**Երիկամները** ռադիոզգայուն օրգաններից մեկն են: Մկների, առնետների և խոզերի վրա կատարված հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ երիկամների ճառագայթային վնասումը պրոգրեսիվում է, այլ ոչ թե վերականգնվում ժամանակի ընթացքում և երիկամների ռեզիստենտությունը կրկնակի ճառագայթման նկատմամբ ժամանակի ընթացքում չի մեծանում երկու կուրսերի միջակայքում [7]:

**Միզապարկի** կրկնակի ճառագայթման պարագայում փորձարարական տվյալները նույնպես ցույց չեն տվել տոլերանտության վերականգնում, ինչը հանգեցնում է միզապարկի ծավալի մոտ 50%-ի փոքրացման մկների մոտ [8]:

Ռադիոնոդիֆիկատորների համակցված կիրառումը ՃԲ-ի հետ կրկնակի կուրսի ժամանակ կարող է ավելացնել ինչպես վաղ, այնպես էլ ուշ ռադիոտոքսիկության երևույթների առաջացումը:

Առանձնահատուկ ուշադրության է արժանի կրկնակի ճառագայթման ժամանակ ֆրակցիոնացման ռեժիմների ընտրությունը: Բազմաթիվ ռետրոսպեկտիվ վերլուծություններ և փորձարարական տվյալներ ցույց են տալիս, որ գերֆրակցիոնացված ռեժիմներն ունեն առավելություն ուշ տոքսիկության նվազեցման առումով:

Տարբեր տեղակայման ուռուցքների կրկնակի ճառագայթման վերաբերյալ կան սահմանափակ տվյալներ:

**Գլուխ-պարանոցային** տեղակայմամբ ուռուցքների կրկնակի ճառագայթումը սալված վիրահատությունից հետո կամ առանց վիրահատության ցույց է տվել առավելություն ամոքիչ քիմիաթերապիայի նկատմամբ: Բնականաբար կրկնակի ճառագայթման խմբում վաղ (մուկոզիտ, ֆարինգիտ) և ուշ (օստեոռադիոնեկրոզ, տրիզմ) 3-րդ և 4-րդ աստիճանի տոքսիկության դեպքերը եղել են ավելի շատ [9]: Նորագույն մեթոդների կիրառումը, ինչպիսին է IMRT մեթոդիկան, հնարավորություն է տալիս ուռուցքի շրջանում չափաբաժնի մեծացման, հետևաբար՝ ավելի լավ տեղային հսկողության: Բացի այդ, այս մեթոդի կիրառմամբ ռեհոադիագիայի հետ կապված մահացության դեպքերն ավելի քիչ են եղել, քան սովորական մեթոդների կիրառման պարագայում [10, 11]: Պետք է կատարել թիրախի մանրակրկիտ ընտրություն և ուրվագծում: Այս նպատակի համար պոզիտրոն-էմիսիոն շերտագրությունը (PET/CT) կարող է ինֆորմատիվ լինել: Ցույց է տրվել, որ

կրկնակի ճառագայթման կլինիկական թիրախային ծավալը (Clinical Target Volume – CTV)  $\geq 50\text{սմ}^3$  կազմելու դեպքում հանդիսանում է 3-րդ և ավելի աստիճանի տոքսիկության հիմնական կանխատեսիչ գործոնը: Դրան հակառակ՝ այն հիվանդները, ում մոտ CTV-ն եղել է  $\leq 25\text{սմ}^3$ , 3-րդ աստիճանի կամ ավելի ծանր տոքսիկության երևույթներ չեն արձանագրվել [12]: Էական պատասխան ստանալու և հիվանդության կրկնությունը հետաձգելու համար ուռուցքն անհրաժեշտ է ճառագայթել  $\geq 50\text{Գր}$  չափաբաժնով [13]: Շատ հետազոտողներ կիրառում են 60Գր ռեհոադիագիայի թիրախային դոզան կրկնակի ճառագայթման տարբեր ուղեցույցների հիման վրա [14]: Որոշ խոշոր վերլուծություններ ցույց են տալիս, որ ավելի բարձր ճառագայթման դոզա ստացած հիվանդների մոտ բարելավվում են ապրելիության և ուռուցքի տեղային հսկողության ցուցանիշները [15, 16]: Ներկայումս չկա կոնսենսուս ճառագայթման ընդհանուր դոզայի և ֆրակցիոնացման տարբեր ռեժիմների ընտրության հարցում: Սակայն ընտրված պացիենտների մոտ հնարավոր է կրկնակի ճառագայթել ուռուցքը մինչև երկրորդ ամբողջական բուժական դոզա (66-70Գր):

**Կենտրոնական նյարդային համակարգի** (ԿՆՀ) տարբեր ծագման ուռուցքների կրկնակի ճառագայթումն ընտրված հիվանդների մոտ կարող է բերել պրոգրեսիայից զերծ ապրելիության և ընդհանուր ապրելիության ցուցանիշների բարելավման: ԿՆՀ ուռուցքներով հիվանդների ընդհանուր ապրելիությունը և առանց պրոգրեսիայի ապրելիությունը շատ տարբեր է կախված ուռուցքի հյուսվածաբանական տեսակից, հետևաբար՝ երկու կուրսերի միջև միջակայքը կարող է լինել շատ տարբեր: Բարձր աստիճանի չարորակության գլիոմաների դեպքում կրկնակի ճառագայթման հարցը մութ է մնում, սակայն ընտրված, Կանոնֆսկու բարձր գործակցով և փոքր չափերի ուռուցքով հիվանդների համար այն կարող է լինել արդյունավետ, հատկապես եթե նախկինում եղել է ցածր աստիճանի չարորակության ուռուցք, որը վերածվել է բարձրի: ՃԲ կուրսը պետք է կրկնել՝ օգտագործելով ժամանակակից տեխնիկա 30-35Գր 5-15 ֆրակցիաներով [17-19]: Ախտահարված դաշտի կոնվենցիոնալ ճառագայթումը թերապևտիկ դոզաներով ինչպես առաջին անգամ ախտորոշված բարձր աստիճանի չարորակության գլիոմաների ժամանակ (54-60Գր) խորհուրդ չի տրվում հիվանդության ռեցիդիվի կրկնակի ճառագայթման պարագայում: Ուռուցքասպան չափաբաժնին հասցնելը սահմանափակված է բուժման

հետ կապված պոստենցիալ մահացու կամ ծանր տոքսիկոլոգիայի երևույթներով, քանի որ հիվանդների մեծամասնությունը ստացել է ադյուվանտ ՃԲ տոլերանտության առավելագույն դոզաներով առաջնային բուժման ժամանակ: Երբեմն կարող են լինել բացառություններ եզակի հիվանդների մոտ, երբ հիվանդության կրկնությունը եղել է առաջին ՃԲ-ից 4 և ավել տարի անց, բայց նույնիսկ այս դեպքերում տոքսիկոլոգիան նվազեցման համար խորհուրդ է տրվում դոզայի պակասեցում և կոնսերվատիվ ծավալի ճառագայթում: Գլխորլաստոմաներով հիվանդների հիվանդության ռեցիդիվի դեպքում, ինչը միջինում լինում է առաջնային բուժումից 9 ամիս անց, կրկնակի ճառագայթումը հնարավոր է և ընտրված հիվանդների մոտ պրոգրեսիայից զերծ ապրելիության մեդիանն, ըստ տարբեր կլինիկաների փորձի, կազմում է 4-6 ամիս [20, 21]: Այնպիսի ուռուցքների պարագայում, ինչպիսիք են շվանոմաները, հեմանգիոպերիֆիտոմաները, երկու ճառագայթային կուրսերի միջև միջակայքը կարող է շատ ավելի երկար լինել: Հիվանդների ընտրության ժամանակ պետք է հաշվի առնել բոլոր հայտնի կանխատեսիչ և կանխորոշիչ գործոնները:

**Գինեկոլոգիական** ուռուցքների (արգանդի վզիկի, էնդոմետրիալ, հեշտոցի կամ վուլվայի քաղցկեղ) կրկնակի ճառագայթման ժամանակ հնարավոր է համակցել հեռահար ՃԲ-ն և բրախիթերապիան: Բուժումը կարող է հետապնդել հիվանդության տեղային հսկողության հասնելու նպատակ, ինչպես նաև լինել ամոքիչ միջոց

որոշ ախտանիշները (օրինակ, արյունահոսություն) դադարեցնելու համար: Sommers et al. (1989) հետազոտությունում 376 հիվանդից 86,8%-ը ստացել է հեռահար ՃԲ, 7,7%-ը՝ հեռահար ՃԲ և բրախիթերապիա, իսկ 5,5%-ը՝ միայն բրախիթերապիա: Կրկնակի ճառագայթման միջին դոզան կազմել է 45-50Գր: 5-ամյա ապրելիությունը կազմել է 30% վիրահատության և ՃԲ համակցման պարագայում, միայն վիրահատության պարագայում՝ 12%, իսկ միայն ՃԲ-ի դեպքում՝ 4% [22]: Պետք է նշել, որ վիրահատության ծավալը շատ դեպքերում լինում է էքզենտերացիան: Բարդությունները տվյալ հետազոտությունում կազմել են 4,3% և արտահայտվել են ցիստիտի, միզուկի ստրիկտուրաների, մալպուրիքիայի և ստորին վերջույթների լիմֆեդեմայի տեսքով: Որոշ դեպքերում հնարավոր է նաև խուլակների առաջացում:

**Ոսկրային համակարգի** ցավային համախտանիշով ուղեկցվող մետաստազների կրկնակի ճառագայթումը կարող է օգտակար լինել, եթե նախնական բուժումը պատշաճ ձևով չի մեղմել ոսկրացավը կամ առաջնային դրական պատասխանից հետո զարգացել է ռեցիդիվ: Գրականության մետավերլուծությունը ցույց է տվել, որ ոսկրային համակարգի ցավոտ մետաստազների հետ կապված պալիատիվ ՃԲ ստացած հիվանդների 20%-ը հետագայում ստացել են կրկնակի ՃԲ կուրս: Վերջինս տվել է որոշակի օգուտ ցավի նվազեցման տեսքով 58% հիվանդների մոտ [23]:

**Աղյուսակ 1.** Հետազոտության բնութագիրը

Սեռ, արական/իգական	17/25	
Տարիք, մեդիանա (տիրոյթ), տարի	60,5 (22 - 81)	
Ուռուցքի տեղակայում	▶ կենտրոնական նյարդային համակարգ (առաջնային)	12
	▶ գլխուղեղի մետաստազ	8
	▶ գինեկոլոգիական	6
	▶ գլովու-պարանոց	5
	▶ ոսկրային համակարգի մետաստազ	3
	▶ կրծքագեղձ	3
	▶ այլ տեղակայման	5
Հիվանդության փուլ	▶ III	6
	▶ IV	30
	▶ չդասակարգվող	6
Երկու կուրսերի միջև ընկած ժամանակահատված, մեդիանա (տիրոյթ), ամիս	34,5 (1,5-252)	
Գումարային համարժեք չափաբաժին, մեդիանա (տիրոյթ), Գր	▶ երկու կուրսերը միասին	99 (56-121)
	▶ առանց գլխուղեղի և ոսկրերի մետաստազով հիվանդների	102 (84-121)
Հսկողություն, մեդիանա (տիրոյթ), ամիս	9 (1-29,5)	

### ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՊԱՏԱԿԸ

Սույն պրոսպեկտիվ, միակենտրոն հետազոտության նպատակն է՝ ուսումնասիրել կրկնակի ճառագայթային բուժման նշանակման նպատակահարմարությունը տարբեր պաթոլոգիաների ժամանակ՝ վերլուծելով հիվանդների ապրելիության ցուցանիշները, հնարավոր բարդությունները և կյանքի որակը:

### ՆՅՈՒԹԵՐ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐ

Սա առաջին նմանատիպ հետազոտությունն է Հայաստանում: Այս հետազոտության մեջ ամփոփվել է մեկ առանձին կլինիկայի փորձը 1050 պացիենտների տվյալների հիման վրա, ովքեր 2019 թ. հունվարից մինչև 2021 թ. սեպտեմբեր ստացել են ՃԲ «ԻՐԱ ՄԵդիքլ Գրուպ» բժշկական կենտրոնում: Վերլուծության համար առանձնացվել է 42 պացիենտ, ովքեր ստացել են ՃԲ կրկնակի կուրս (ռեիռադիացիա), ինչը կազմում է ընդհանուր պացիենտների 4%-ը: Հետազոտության մեջ չեն ընդգրկվել այն հիվանդները, որոնք ողջ են եղել հոդվածի հանձնման պահին, սակայն ունեցել են կարճ հսկողություն (<3 ամիս): Այդ 42 հիվանդների տարիքի մեդիանն կազմել է 60,5 (տիրույթ՝ 22-81): Նրանց բաշխումն ըստ սեռի, ուռուցքի տեղակայման և հիվանդության փուլի ներկայացված է Աղյուսակ 1-ում:

Երկու կուրսերի միջև ժամանակահատվածի մեդիանն կազմել է 34,5 ամիս (տիրույթ՝ 1,5-252): Երկու կուրսերի գումարային համարժեք չափաբաժնի մեդիանն կազմել է՝ 99Գր (տիրույթ՝ 56-121): Այս ցանկից գլխուղեղի և ոսկրային համակարգի երկրորդային ախտահարմամբ հիվանդներին բացառելու դեպքում երկու կուրսերի գումարային համարժեք չափաբաժնի մեդիանն կկազմի 102Գր (տիրույթ՝ 84-121): Հիվանդների հսկողության մեդիանն կրկնակի ՃԲ կուրսից հետո կազմել է 9 ամիս (տիրույթ՝ 1-29,5):

### ՆԱԽՆԱԿԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Մահացած հիվանդների ապրելիության մեդիանն կազմել է 6,5 ամիս (տիրույթ՝ 1-23): Կրկնակի ՃԲ ստացած 42 պացիենտներից 7-ի մոտ, ովքեր ի սկզբանե ունեցել են Կառնոֆսկու ցածր գործակից (60%) ապրելիությունը կազմել է առավելագույնը 3,5 ամիս: Եթե այս 7 պացիենտները չընդգրկվեն վիճակագրական վերլուծության մեջ, ապա հիվանդների ապրելիության մեդիանն կկազմի 10 ամիս (տիրույթ՝ 4-23): 2021 թ. դեկտեմբերի 31-ի դրությամբ ողջ է եղել 21 պացիենտ, որոնց հսկողության մեդիանն կազմել է 11 ամիս (տիրույթ՝ 5-29,5):

Գնահատվել են նաև հիվանդների հետճառագայթային կյանքի որակը և բարդությունների քանակը: Կյանքի որակի նվազեցում և բուժման հետ կապված մահվան դեպքեր չեն արձանագրվել:

Հետազոտությունն և հիվանդների հավաքագրումը շարունակվում է:

### ԵԶՐԱԿԱՅՈՒԹՅՈՒՆ

Տվյալ միակենտրոն պրոսպեկտիվ հետազոտության նախնական արդյունքները ցույց են տալիս, որ նորագույն տեխնոլոգիաներով կրկնակի ռադիոթերապիայի կուրսի միջոցով կարելի է հասնել հիվանդների ապրելիության և կյանքի որակի բարձրացման: Անհրաժեշտ է կատարել կրկնակի ճառագայթման թեկնածուների մանրակրկիտ ընտրություն՝ հաշվի առնելով բոլոր կանխատեսիչ և կանխորոշիչ գործոններն ամեն տեղակայման ուռուցքի համար: Նորագույն տեխնոլոգիաների շնորհիվ կարելի է պլանավորել նույնիսկ երկրորդ կուրսատիվ դոզա:

### ՇԱՀԵՐԻ ԲԱՆՈՒՄ

Հեղինակները չեն նշում որևէ շահերի բախման մասին:

### ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Ang KK, Jiang GL, Feng Y et al. Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(4):1013-1020
2. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Proposal of human spinal cord reirradiation dose based on collection of data from 40 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):851-855
3. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3S):S42-S49
4. Mayer R, Sminia P. Reirradiation tolerance of the human

- brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(5):1350-1360
5. Okamoto Y, Murakami M, Yoden E, et al. Reirradiation for locally recurrent lung cancer previously treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(2):390-396
6. Wondergem J, van Ravels FJ, Reijnart IW, Strootman EG. Reirradiation tolerance of the rat heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(4):811-819
7. Stewart FA, Oussoren Y, Van Tinteren H, Bentzen SM. Loss of reirradiation tolerance in the kidney with increasing time after single or fractionated partial tolerance doses. *Int J Radiat Biol* 1994;66(2):169-179

8. Stewart FA, Oussoren Y, Luts A. Long-term recovery and reirradiation tolerance of mouse bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18(6):1399-1406
9. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(34):5518-5523
10. Lee N, Chan K, Bekelman JE, et al. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(3):731-740
11. Sulman EP, Schwartz DL, Le TT, et al. IMRT reirradiation of head and neck cancer-disease control and morbidity outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(2):399-409
12. Takiar V, Garden AS, Ma D, et al. Reirradiation of head and neck cancers with intensity modulated radiation therapy: outcomes and analyses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(4):1117-1131
13. Salama JK, Vokes EE, Chmura SJ, et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):382-391
14. Langendijk JA, Bourhis J. Reirradiation in squamous cell head and neck cancer: recent developments and future directions. *Curr Opin Oncol* 2007;19(3):202-209
15. Caudell JJ, Ward MC, Riaz N, et al. Volume, dose, and fractionation considerations for IMRT-based reirradiation in head and neck cancer: a multi-institution analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(3):606-617
16. Choe KS, Haraf DJ, Solanki A, et al. Prior chemoradiotherapy adversely impacts outcomes of recurrent and second primary head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy and reirradiation. *Cancer* 2011;117(20):4671-4678
17. Straube C, Kessel KA, Zimmer C, et al. A Second course of radiotherapy in patients with recurrent malignant gliomas: clinical data on re-irradiation, prognostic factors, and usefulness of digital biomarkers. *Curr Treat Options Oncol* 2019;20(9):71
18. Shi W, Scannell Bryan M, Gilbert MR, et al. Investigating the effect of reirradiation or systemic therapy in patients with glioblastoma after tumor progression: a secondary analysis of NRG Oncology/Radiation Therapy Oncology Group Trial 0525. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(1):38-44
19. Scocciati S, Francolini G, Carta GA, et al. Re-irradiation as salvage treatment in recurrent glioblastoma: A comprehensive literature review to provide practical answers to frequently asked questions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;126:80-91
20. Howard SP, Krauze A, Chan MD, Tsien C, Tomé WA. The evolving role for re-irradiation in the management of recurrent grade 4 glioma. *J Neurooncol* 2017;134(3):523-530
21. Bartsch R, Weitmann HD, Pennwieser W, et al. Retrospective analysis of re-irradiation in malignant glioma: a single-center experience. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117(23-24):821-826
22. Sommers GM, Grigsby PW, Perez CA, et al. Outcome of recurrent cervical carcinoma following definitive irradiation. *Gynecol Oncol* 1989;35(2):150-155
23. Huisman M, van den Bosch MA, Wijlemans JW, van Vulpen M, van der Linden YM, Verkooijen HM. Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):8-14

## A single-institution experience on reirradiation of different tumor sites

### Preliminary results of the prospective study

Nerses Karamyan,<sup>1,2</sup> Mikayel Arustamyan,<sup>1</sup> Sevana Abnoosi,<sup>2</sup> Vahe Ter-Minasyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>“IRA Medical Group” Medical Center, Yerevan, Armenia

<sup>2</sup>Department of Oncology, Avdalbekyan National Institute of Health, MoH, RA, Yerevan, Armenia

#### ABSTRACT

**Purpose:** The aim of this single-center prospective study is to investigate the expediency of reirradiation of patients with different tumor localizations, taking into account the survival rates of patients, possible complications and subsequent quality of life.

**Materials and methods:** For the first time in Armenia, an analysis of the results of reirradiation is carried out on the basis of the experience of one clinic. The results of treatment of 1050 patients who received radiotherapy at the IRA Medical Group Medical Center from January 2019 to September 2021 were studied. The study included 42

patients who received a second course of radiotherapy, which accounted for 4% of the total number of patients. The median age of patients was 60.5 years (range, 22-81), including 17 men, 25 women. According to pathologies: central nervous system primary tumors – 12 patients, brain metastasis – 8, gynecology – 6, head and neck tumors – 5, metastatic bone lesions – 3, breast cancer – 3, other localizations – 5. Stage of the disease: III – 6 patients, IV – 30, unclassified – 6.

The average interval between two courses of radiotherapy was 34.5 months (range, 1.5-252). The median total equivalent dose from two irradiation courses is 99 Gy (range, 56-121). Excluding patients who received reirradiation for metastatic relapse, the total equivalent dose was 102 Gy (range, 84-121), and the median follow-up time after reirradiation was 9 months (range, 4-29.5).

**Results:** The average life expectancy of patients who died during the observation period was 6.5 months (range, 1-23). In 7 out of 42 patients who initially had low Karnofsky score (60%), survival was up to 3.5 months. After excluding these patients from further statistical analysis, the median survival of the remaining patients was

10 months (range, 4-23). As of December 31, 2021, 21 patients (50%) were alive, with a mean follow-up of 11 months (range, 5-29.5). The number of post-radiation complications and the quality of life of patients were also assessed. There were no treatment-related deaths or reduced quality of life.

**Conclusions:** The preliminary results of this prospective study demonstrate that the use of the latest technologies in repeat radiotherapy can improve survival and quality of life of patients. Thanks to new technologies, it is

possible to conduct a second course of radiotherapy even in curative doses. When planning a repeat therapeutic or palliative course of radiotherapy, it is necessary to carefully select patients, taking into account a number of factors related to previous treatment and individual characteristics of the patient. After completion of the study, we plan to develop recommendations on the criteria for selecting candidates for reirradiation.

**Keywords:** tumor, cancer, radiotherapy, reirradiation

## Опыт отдельной клиники по повторному облучению опухолей различной локализации Предварительные результаты проспективного исследования

Нерсес Карамян,<sup>1,2</sup> Микаел Арустамян,<sup>1</sup> Севана Абниси,<sup>2</sup> Ваге Тер-Минасян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицинский центр «ИРА Медикал Групп», Ереван, Армения

<sup>2</sup>Кафедра онкологии, Национальный Институт Здравоохранения МЗ РА им. С. Авдалбекяна, Ереван, Армения

### АБСТРАКТ

**Цель:** Целью данного одноцентрового проспективного исследования является изучение целесообразности повторного облучения больных с различными локализациями опухолей с учетом показателей выживаемости больных, возможных осложнений и последующего качества жизни.

**Материалы и методы:** Впервые в Армении проводится анализ результатов реиррадиации на опыте одной клиники. Исследованы результаты лечения 1050 больных, получавших радиотерапию в медицинском центре «ИРА Медикал Групп» с января 2019 г. по сентябрь 2021 г. В исследование были включены 42 больных, получивших повторный курс радиотерапии, что составило 4% от общего количества больных. Медиана возраста больных составила 60.5 лет (диапазон: 22-81), из них 17 мужчин, 25 женщин, по патологиям: первичные опухоли центральной нервной системы – 12 больных, метастатическое поражение головного мозга – 8, гинекология – 6, опухоли головы и шеи – 5, метастатическое поражение костей – 3, рак молочной железы – 3, другие локализации – 5. Стадия заболевания: III – 6 больных, IV – 30, неклассифицируемые – 6. Медиана интервала между двумя курсами радиотерапии составил 34,5 месяца (диапазон: 1,5-252). Медиана суммарной эквивалентной дозы от двух курсов

облучения – 99 Гр (диапазон: 56-121). Исключая больных, получивших реиррадиацию по поводу метастатического повторного поражения, суммарная эквивалентная доза составляла 102 Гр (диапазон: 84-121), медиана срока наблюдения больных после реиррадиации составил 9 месяцев (диапазон: 4-29,5).

**Результаты:** Медиана продолжительности жизни скончавшихся за время наблюдения больных составила 6,5 месяцев (диапазон: 1-23). У 7-и больных из 42-х, имевших изначально низкий индекс Карнофского (60%), выживаемость была до 3,5 месяцев. После исключения указанных больных из дальнейшего статистического анализа, медиана выживаемости оставшихся больных составила 10 месяцев (диапазон: 4-23). По состоянию на 31 декабря 2021 г. в живых был 21 пациент (50%), с медианой продолжительности наблюдения 11 месяцев (диапазон: 5-29,5). Также было оценено количество послерадиационных осложнений и качество жизни больных. Связанных с проведенным лечением смертных случаев и снижения качества жизни зафиксировано не было.

**Выводы:** Предварительные результаты данного проспективного исследования демонстрируют, что применение новейших технологий при проведении повторной радиотерапии позволяет добиться улучшения результатов выживаемости и качества жизни у подобных больных. Благодаря новым технологиям возможно проведение повторного курса радиотерапии даже в куративных дозах. При планировании повторного лечебного или паллиативного курса радиотерапии, необходимо проводить тщательную селекцию больных, учитывая целый ряд факторов, связанных с проведенным ранее лечением и индивидуальными характеристиками больного. После завершения исследования нами планируется разработка рекомендаций по критериям выбора кандидатов на повторное облучение.

**Ключевые слова:** опухоль, рак, лучевая терапия, повторное облучение





ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ԴԵՊՔԵՐԻ  
ՆԿԱՐԱԳՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

**CLINICAL CASE REPORTS**  
**ОПИСАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ**

# Generalized myoclonus in two COVID-19 RT-PCR-negative patients with bilateral interstitial pneumonia

Lusine V. Vardanyan<sup>1,2,\*</sup>, Samson G. Khachatryan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Center for Infectious Diseases (NCID-Nork), Yerevan, Armenia

<sup>2</sup>Department of Neurology and Neurosurgery, Avdalbekyan National Institute of Health, Yerevan, Armenia

## ABSTRACT

**Introduction:** Coronavirus disease 19 (COVID-19) primarily affects the respiratory system. Nevertheless, there are many reports of nervous system involvement and various neurological manifestations affecting the entire neuraxis. The gold standard for diagnosis is considered to be reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) for severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). But there is increasing evidence of typical lung involvement and negative RT-PCR results for SARS-CoV-2.

**Case reports:** We report two patients with a clinical, radiological, and epidemiological history of SARS-CoV-2, both of whom developed generalized myoclonus, while one of them also developed convulsive epileptic status further on. The patients (both male, aged 64 and 69 years) were hospitalized with bilateral polysegmental interstitial pneumonia on X-ray, suggestive of COVID-19 pneumonia. Both

had negative results for SARS-CoV-2 RT-PCR. They had generalized myoclonus, with both positive and negative components. Both patients denied a history of regular alcohol consumption and had no major metabolic problems at the time of admission.

**Conclusion:** It is well known that COVID-19 infection can affect virtually the entire neuraxis and manifest with various neurological syndromes. These cases, firstly reported in our hospital, suggest that the occurrence of myoclonus during the COVID-19 pandemic might not be a rarity. Further studies are required concerning the mechanisms and sites of the central nervous system injury causing myocloni and find an optimal treatment regimen. Also, it is still a matter of debate, whether there is a relationship between typical chest computed tomography findings and negative nasopharyngeal swab results.

**Keywords:** COVID-19, neurological complications, generalized myoclonus, PCR-negative.

## INTRODUCTION

The respiratory system is the principal target of coronavirus disease 19 (COVID-19), which is diagnosed mainly by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) for severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) [1,2]. However, there is increasing evidence of typical lung involvement and negative RT-PCR results for SARS-CoV-2 [3].

COVID-19 infection is also associated with a wide spectrum of neurological syndromes affecting the entire neuraxis. Early recognition and management of COVID-19-related neurological disorders is challenging. Myoclonus has been reported to occur in other viral infections as well [4], but data on association with SARS-CoV-2 remain scarce. Some case reports and case series have started to emerge on this topic [5,6]. They speculate on the possible causes and levels of myoclonus generation.

\*Correspondent Author: Titogradyan 14, 0087 Yerevan, Armenia, Phone: +37491 38 92 82. E-mail: vardanyanlv@gmail.com  
DOI:10.54235/27382737-2022.v2.1-58. Published online: 5 September 2022

Our aim was to report two cases of generalized myoclonus in patients with bilateral polysegmental interstitial pneumonia due to RT-PCR-negative COVID-19.

The data were obtained from medical records of the National Center of Infectious Diseases (NCID), Yerevan, Armenia. This report was approved by the Institutional Review Board of the “Nork” Infectious Diseases Clinical Hospital, Yerevan, Armenia. Records were anonymized to protect patients’ personal information.

## CASE REPORTS

**Patient 1.** A 64-year-old man was admitted to the emergency department (ED) of NCID because of 20-day history of fever. One week after fever onset, he developed bilateral irregular jerky movements. Neurological status showed no meningeal and focal signs. But there was generalized spontaneous and stimulus-sensitive myoclonus present, with both positive and negative components in upper and lower extremities bilaterally, also involving facial and pharyngeal regions. The patient denied any chronic illnesses or alcohol abuse. The patient was diagnosed with COVID-19 pneumonia based on the clinical and radiological picture. The chest X-ray revealed bilateral interstitial polysegmental pneumonia, with an affected lung surface of 50%. His nasopharyngeal swab for SARS-CoV-2 RNA was negative. Routine blood tests included a complete blood count, coagulation profile, and serum biochemical tests (including renal and liver function, glucose, and electrolytes). Briefly, the plasma samples of the patient were analyzed with a chemiluminescent immunoassay (CLIA) based on the ACCENT 200 Clinical Biochemistry Analyser: deviations from normal values are shown in Table 1.

**Table 1.** Abnormal laboratory test results: Patient 1

Parameters	Results	Normal Range	Unit
Red blood cells	6.21 ↑	3.9-5.6	10 <sup>12</sup> /L
White blood cells	19.58 ↑	4.0-10.0	
Neutrophils	16.82 ↑	1.6-7.0	10 <sup>9</sup> /L
Lymphocytes	1.37	1.0-3.0	
Platelet count	784 ↑	150-400	
Fibrinogen	556.0 ↑	200.0-400.0	mg/dL
Ferritin	463.5 ↑	13.0-350.0	ng/mL
Glucose	8.0 ↑	4.0-6.1	mmol/L
Sodium	130 ↓	136-145	
Alanine aminotransferase	70 ↑	0-41	U/L
Bilirubin total	28.4 ↑	8.55-20.5	μmol/L
Bilirubin direct	4.7	0-5.1	

The preliminary diagnosis was of COVID-19-related generalized myoclonus. Brain magnetic resonance imaging (MRI) and electroencephalography (EEG) were planned. Levetiracetam was prescribed as a symptomatic treatment, as it is used as a first-line treatment for myoclonus [7]. However, the patient refused hospital treatment and further investigations and was discharged home the next day.

**Patient 2.** A 69-year-old male patient was admitted to the ED with a 15-day history of fever, malaise, and fatigue. He was treated with moxifloxacin, ceftriaxone, but fever persisted, so he was admitted to the NCID. Three days before admission, jerky movements appeared in both upper and lower extremities. He had a medical history of type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, and thyroidectomy. He was taking antihypertensives, metformin 1000 mg/day, and L-thyroxine 150 μg/day. He was diagnosed with COVID-19 pneumonia based on a chest X-ray that revealed bilateral interstitial polysegmental pneumonia with 90% lung surface involvement. The epidemiological history suggested contact with a SARS-CoV-2-positive patient. His nasopharyngeal swab for SARS-CoV-2 RNA was, however, negative. Complete blood count was normal. Some other laboratory test results are shown in Table 2.

The neurological examination revealed no meningeal and focal signs. However, irregular bilateral myoclonic jerks, predominantly in the upper extremities were present. A preliminary diagnosis of generalized myoclonus was made. Brain MRI and EEG were planned together with a check of thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (T4-free) levels. Levetiracetam was prescribed as a symptomatic treatment, but hours later the patient developed repetitive generalized tonic-clonic seizures (GTCS) and was transferred to the Intensive Care Unit (ICU). In the ICU, despite the initiated treatment with anticonvulsive medications (carbamazepine and diazepam), GTCSs persisted (convulsive status epilepticus), and it was decided to transfer him to a multidisciplinary hospital to continue treatment.

**Table 2.** Laboratory tests: Patient 2

Parameters	Results	Normal Range	Unit
Creatinine	111	53-115	μmol/L
Sodium	130 ↓	136-145	mmol/L
Glucose	7.2 ↑	4.0-6.1	
International normalized ratio	2.41 ↑	0.85-1.2	-
C-reactive protein	239 ↑	< 10	mg/L

## DISCUSSION

There is emerging evidence of various neurological associations and complications in COVID-19 patients. There are many theories about potential neurotropic mechanisms of SARS-CoV-2. There are two main possible routes for virus entry to the central nervous system (CNS): hematogenous and neuronal retrograde transmission [8]. So myoclonus can be secondary to brain damage, taking into account the possible ability of SARS-CoV-2 for transneuronal spread via the olfactory bulb [9]. Also it is thought that myoclonus in COVID-19 may be an immune-mediated disorder [5].

The main limitation of each of these two cases is that SARS-CoV-2 PCR-assay was negative. However, we have done the test only once, they came to our side 15-20 days after fever onset, and they were discharged soon (one by will, and second – because of gradual worsening of his condition). The diagnostic accuracy of many of the available RT-PCR tests for detecting SARS-CoV-2 may be lower, than optimal. False-negative PCR result is also a possibility [10,11].

We would like to mention that no other potential causes for the myoclonus were identified in these patients. Both patients denied a history of regular alcohol consumption and had no major metabolic problems at the time of admission. We also have not done brain MRI, EEG, or electromyography. The reason for this was that the NCID is not multi-disciplinary and does not possess the specified di-

agnostic equipment. It is also impossible to ignore the circumstances in hospitals during the peak of the pandemic and the war (Armenian-Azerbaijani war, from 27 September 2020 till 10 November 2020) at the same time.

## CONCLUSION

It is well known that COVID-19 infection can affect virtually the entire neuraxis and manifest with various neurological syndromes. The presented cases, firstly reported in our hospital, suggest that the occurrence of myoclonus with possible COVID-19 might not be uncommon. Further research is essential to determine the underlying mechanisms of neurological syndromes in patients with SARS-CoV-2 infection to guide the treatment.

In addition, whether there is an association between typical chest CT findings and negative nasopharyngeal smears is still a matter of debate.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This study was made possible by the hard work and dedication of multiple investigators. The authors thank all of the volunteers for participating in this study and study personnel for their assistance in enrollment and follow-up visits. Special gratitude to the leadership of the NCID and Dr. Lyudmila Niazyan, Principal Investigator of the “Clinical and Epidemiological Features of COVID-19 in Armenia” research project, for technical assistance.

## REFERENCES

- Goudouris ES. Laboratory diagnosis of COVID-19. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(1):7-12
- Dramé M, Tabue Teguo M, Proye M et al. Should RT-PCR be considered a gold standard in the diagnosis of COVID-19? *J Medical Virol*. 2020;92(11):2312-2313
- Chen Z, Li Y, Wang X et al. Chest CT of COVID-19 in patients with a negative first RT-PCR test Comparison with patients with a positive first RT-PCR test. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(26):e20837
- Delucchi V, Pavlidis E, Piccolo B, Pisani F. Febrile and postinfectious myoclonus: case reports and review of the literature. *Neuropediatrics*. 2015;46(1):26-32
- Rábano-Suárez P, Bermejo-Guerrero L, Méndez-Guerrero A et al. Generalized myoclonus in COVID-19. *Neurology*. 2020;95(6):e767-e772
- Foucard C, San-Galli A, Tarrano C et al. Acute cerebellar ataxia and myoclonus with or without opsoclonus: a parainfectious syndrome associated with COVID-19. *Eur J Neurol*. 2021;28(10):3533-3536
- Caviness JN. Treatment of myoclonus. *Neurotherapeutics*. 2014;11(1):188-200
- Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2019;12(1):14
- Desai I, Manchanda R, Kumar N et al. Neurological manifestations of coronavirus disease 2019: exploring past to understand present. *Neurol Sci*. 2021;42(3):773-785
- Brogna B, Bignardi E, Brogna C et al. Typical CT findings of COVID-19 pneumonia in patients presenting with repetitive negative RT-PCR. *Radiography (Lond)*. 2021;27(2):743-747
- Quaia E, Baratella E, Crimi F et al. High-resolution CT features in patients with COVID-19 pneumonia and negative nasopharyngeal and oropharyngeal swabs. *Pulmonology*. 2021;27(4):351-353

## Գեներալիզացված միոկլոնուս երկկողմանի ինտերստիցիալ թոքաբորբով երկու COVID-19 ՊՇՌ-բացասական հիվանդների մոտ

Լուսինե Վարդանյան<sup>1,2</sup>, Սամսոն Խաչատրյան<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ինֆեկցիոն հիվանդությունների ազգային կենտրոն (ԻՀԱԿ-Նորք), Երևան, Հայաստան

<sup>2</sup>Նյարդաբանության և նեյրովիրաբուժության ամբիոն, ՀՀ ԱՆ Ակադ. Ս.Խ. Ավդալբեկյանի անվան առողջապահության ազգային ինստիտուտ, Երևան, Հայաստան

### ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

**Ներածություն.** Նոր կորոնավիրուսային վարակը (COVID-19) հիմնականում ախտահարում է շնչառական համակարգը: Բայց կան բավականին շատ տեղեկություններ նյարդային համակարգի ներգրավվածության և տարբեր նյարդաբանական դրսևորումների մասին: Վարակի ախտորոշման ոսկե ստանդարտ համարվում է հետադարձ տրանսկրիպտազային պոլիմերազային շղթայական ռեակցիան (ՀՏ-ՊՇՌ) սուր նոր կորոնավիրուսային վարակի համար (SARS-CoV-2): Բայց կան կուտակվող տվյալներ թոքերի բնորոշ ախտահարման և ՀՏ-ՊՇՌ բացասական արդյունքների մասին SARS-CoV-2-ի դեպքում:

**Դեպքերի նկարագրություն.** Նկարագրվում է երկու կլինիկական դեպք (երկու տղամարդ՝ 64 և 69 տարեկան), երբ ըստ կլինիկական, ճառագայթաբանական և համաճարակաբանական տվյալների առկա է եղել COVID-19, որի ֆոնին զարգացել է գեներալիզացված միոկլոնուս, ընդ որում մեկի մոտ հետազայում՝ նաև ցնցումային էպիլեպտիկ ստատուս: Հիվանդների տվյալները վերցվել են Ինֆեկցիոն հիվանդությունների ազգային կենտրոնի բժշկական փաստաթղթերից: Այս ուսումնասիրությունը հաստատվել է «Նորք» ինֆեկ-

ցիոն կլինիկական հիվանդանոցի ներքին վերանայման խորհրդի կողմից: Պացիենտի նույնականացման տվյալները պաշտպանելու համար գրառումները անանունացվել են: Երկու հիվանդն էլ հոսպիտալացվել են ռենտգենաբանորեն հաստատված երկկողմանի բազմասեգմենտային ինտերստիցիալ թոքաբորբով (COVID-19-ին բնորոշ) և գեներալիզացված միոկլոնուսով: Երկուսն էլ SARS-CoV-2 RT-PCR-ի բացասական արդյունքներ են ունեցել: Գեներալիզացված միոկլոնուսը եղել է ինչպես դրական, այնպես էլ բացասական բաղադրիչներով: Երկուսն էլ հերքել են ալկոհոլի կանոնավոր օգտագործման անամնեզը և հոսպիտալացման պահի դրությամբ նյութափոխանակային լուրջ խնդիրներ չեն ունեցել:

**Եզրակացություն.** Հայտնի է, որ COVID-19 վարակը կարող է ազդել նյարդային համակարգի գրեթե բոլոր հատվածների վրա և դրսևորվել տարատեսակ նյարդաբանական համախտանիշներով: Ներկայացված դեպքերը, որոնք առաջին անգամ են հաղորդվել մեր հիվանդանոցից, հուշում են, որ միոկլոնուսի առաջացումը COVID-19 համաճարակի ժամանակ թերևս հազվադեպ երևույթ չէ: Լրացուցիչ ուսումնասիրություններ են պահանջվում կենտրոնական նյարդային համակարգի վնասման մեխանիզմները և միոկլոնուսի առաջացման համար պատասխանատու հատվածները հայտնաբերելու, ինչպես նաև՝ բուժման օպտիմալ սխեմա մշակելու համար: Նաև դեռևս քննարկման առարկա է՝ արդյոք կա կա կրծքավանդակի համակարգչային շերտագրության բնորոշ օջախների և քիթ-ըմպանային թեստի բացասական արդյունքների միջև:

**Հիմնաբաներ.** COVID-19, նյարդաբանական բարդություններ, գեներալիզացված միոկլոնուս, ՊՇՌ-բացասական:

## Генерализованный миоклонус у двух пациентов с двусторонней интерстициальной пневмонией и отрицательными результатами ПЦР теста на COVID-19

Лусине Вардановна Варданян<sup>1,2</sup>, Самсон Габриелович Хачатрян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный центр инфекционных болезней (НЦИЗ-Норк), Ереван, Армения

<sup>2</sup>Кафедра неврологии и нейрохирургии, Национальный институт здравоохранения им. акад. С.Х. Авдалбекияна, Министерство здравоохранения, Ереван, Армения

### АБСТРАКТ

**Введение:** Коронавирусная болезнь 19 (COVID-19) в первую очередь поражает дыхательную систему. Однако имеется довольно много сообщений о поражении нервной системы и различных неврологических

проявлениях, поражающих нервную ось практически на всем протяжении. Золотым стандартом диагностики считается полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса-2 (SARS-CoV-2). Но появляется все больше данных о типичном поражении легких и отрицательных результатах ОТ-ПЦР на SARS-CoV-2.

**Описание случаев:** Мы сообщаем о двух пациентах с характерными клиническими, радиологическими и эпидемиологическими данными SARS-CoV-2, у которых развился генерализованный миоклонус, а у одного из них позже развился также судорожный эпилептический статус. Данные пациентов были получены из медицинских карт Национального центра инфекционных болезней, Ереван, Армения. Данное исследование было одобрено Внутренним Наблюдательным Советом инфекционной клинической больницы «Норк». Записи были анонимными, чтобы защитить

идентифицирующую информацию о пациенте. Два пациента (оба мужчины, 64 и 69 лет) были госпитализированы с двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонией на рентгенограмме, с подозрением на COVID-19, и генерализованным миоклонусом. У обоих были отрицательные результаты ОТ-ПЦР на SARS-CoV-2. Генерализованный миоклонус был с положительным и отрицательным компонентами. Оба пациента отрицали наличие в анамнезе регулярного употребления алкоголя и не имели серьезных метаболических проблем на момент поступления.

**Заключение:** Хорошо известно, что инфекция COVID-19 может поражать практически всю нервную ось и проявляться различными неврологическими синдромами. Представленные клинические случаи,

впервые зарегистрированные в нашей больнице, позволяют предположить, что возникновение миоклонии во время пандемии COVID-19 вероятно не редкость. Необходимы дальнейшие исследования механизмов и мест поражения центральной нервной системы, вызывающих миоклонии, и поиск оптимальной схемы лечения. Кроме того, до сих пор остается предметом дискуссий вопрос о том, существует ли связь между типичными результатами компьютерной томографии органов грудной клетки и отрицательными результатами мазков из носоглотки на SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** COVID-19, неврологические осложнения, генерализованный миоклонус, ПЦР-отрицательный.

# Хирургическое лечение гепатоцеллюлярного рака у пациента с редкой аномалией развития воротной вены

Хачатур В. Бадалян,\* Анжела А. Тоноян

Медицинский центр «Измирлян», Ереван, Армения  
Кафедра хирургии и современных хирургических технологий, Национальный институт  
здравоохранения им. акад. С.Х. Авдалбекяна, Ереван, Армения

## АБСТРАКТ

Гепатоцеллюлярный рак – наиболее часто встречающаяся (около 90% случаев) злокачественная опухоль печени, исходящая из гепатоцитов. Характеризуется агрессивным течением, высоким уровнем осложнений и летальных исходов. Прогноз крайне неблагоприятен: 5-летняя выживаемость не превышает 30%. В статье описан клинический случай лечения

гепатоцеллюлярного рака у мужчины 64 лет с редкой аномалией развития воротной вены. Выполнена правосторонняя гемигепатэктомия, холецистэктомия, плоскостная резекция купола диафрагмы и плоскостная резекция правого надпочечника.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, воротная вена, аномалия развития, гемигепатэктомия

## ВВЕДЕНИЕ

Первичный рак печени – это злокачественный процесс, берущий свое начало непосредственно из клеток печени и желчных путей. По статистике по сравнению с метастатическими поражениями печени первичный рак этого органа встречается в 30 раз реже. Патология примерно в 3 раза чаще поражает мужчин, чем женщин, имеет общемировую тенденцию к росту за последние 10 лет. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – наиболее часто встречающаяся патология (около 90% случаев) среди злокачественных опухолей печени, исходящих из гепатоцитов [1]. Реже встречается холангиоцеллюлярный рак – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия внутрипеченочных желчных протоков, смешанные гепатохолангиокарциномы, фиброламеллярная карцинома.

ГЦР – 6-й по распространенности рак в мире, с более чем 840 тыс. новых случаев заболева-

ния ежегодно, занимает 4-е место по смертности от онкологических заболеваний во всем мире (более 780 тыс. смертей ежегодно) [1-3]. Предполагаемый прогноз на выживаемость при раке печени зависит от запущенности онкологического процесса и возрастных особенностей пациента. При первой и второй стадии в результате хирургического вмешательства и успешного удаления опухоли 5-летняя выживаемость составляет 80%. На последних этапах патологии прогноз, как правило, неблагоприятный. Например, при 3-й стадии до рубежа в 5 лет доживает до 30 % пациентов. На 4-й стадии эта цифра ещё скромнее — менее 20% лиц удаётся дожить до 3 лет. При отсутствии терапевтической помощи рак печени развивается агрессивно. Смерть человека наступает спустя 6 и менее месяцев после постановки диагноза [5].

С развитием гепатохирургии, на сегодняшний день, отработана методология проведения прак-

\*Автор для корреспонденции: эл. почта: badalyan@list.ru. Тел.: +374 77 111 999  
DOI:10.54235/27382737-2022.v2.1-63. Published online: 5 September 2022

**Таблица 1.** Варианты деления воротной вены печени

Вариант ветвления ствола воротной вены (ВВ)	Cheng et al., 1996 [6], n = 210	Gallego et al., 2002 [7]	Nakamura et al., 2002 [8], n = 120	Lee et al., 2003 [9], n = 213	Галян, 2010 [10], n = 140
Классический тип строения ВВ (бифуркация), %	69,52	80-85	92,5	91,1	91,4
Трифуркация ствола ВВ, %	19,0	7,8-10,8	2,5	4,2	5
Бифуркация основного ствола и отдельное отхождение задненижней ветви, %	4,29	4,7-5,8	2,5	3,7	1,4
Бифуркация основного ствола и отхождение правой передневерхней ветви от левой долевой, %	7,1	2,9-4,3	1,7	0,5	2,1
Раздельное отхождение ветвей V и VIII сегментов (отсутствует общий ствол передней ветви правой ВВ), %	-	-	0,8	-	-

тически бескровных операций даже при значительных поражениях, учитывая технические сложности выполнения обширных резекций, особенно при врастании опухоли в сосудистые структуры ворот печени, в нижнюю полую вену и в печеночные вены. Принципиальным считается предоперационное изучение особенностей хода и разветвлений артериальных и венозных структур.

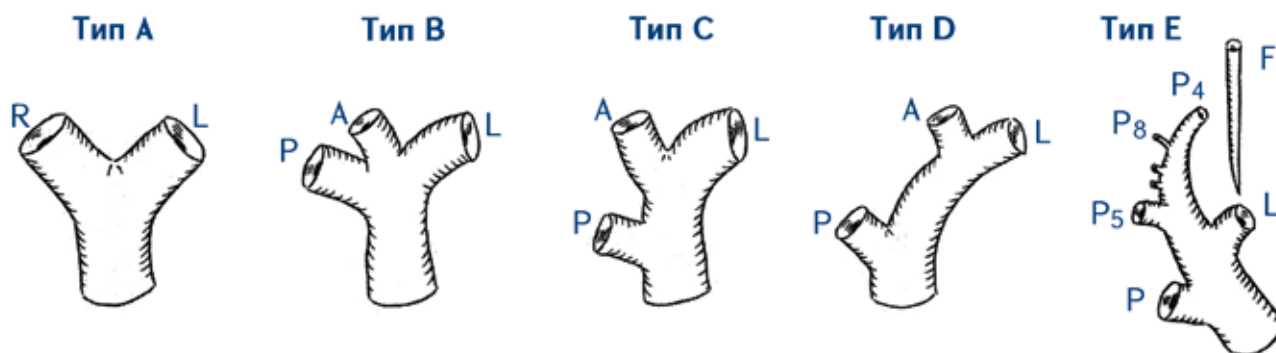
Существуют различные классификации вариантов деления воротной вены. Y. Cheng и соавт. [6] предложили классификацию, основанную на оценке вариантов формирования правой ветви воротной вены, анализируя варианты деления при ангиографии у 210 человек. С. Gallego и соавт. [7], S. Lee и соавт. [9] и Т.Н. Галян [10] на основании анализа данных, полученных в ходе исследований, подтвердили данные Y. Cheng и соавт. [6]. Т. Nakamura и соавт. [8] у 120 родственных доноров на основании анализа данных

комплексного ультразвукового исследования (УЗИ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием на дооперационном этапе при родственной трансплантации правой доли печени выявили еще один тип строения, при котором наблюдается раздельное отхождение сегментарных ветвей к V и VIII сегментам (Рис. 1).

Частота вариантов деления ствола воротной вены представлена в Таблице 1.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В декабре 2021 года в медицинский центр “Измирлян” поступил мужчина 64 лет с жалобами на тупые боли и чувство тяжести в правом подреберье, тошноту, потерю массы тела и необъяснимое ухудшение состояния со слабостью. Считал себя больным на протяжении 1,5 месяцев, когда после перенесенной острой респира-



**Рис. 1.** Анатомические варианты деления воротной вены (ВВ) по Т. Nakamura и соавт.[8].

Тип А – бифуркация ВВ; тип В – трифуркация ВВ (отсутствует общий ствол правой ВВ); тип С – раздельное экстрапаренхиматозное отхождение задней и передней ветвей правой ВВ; тип D – раздельное отхождение задней и передней ветвей ВВ, передняя ветвь отходит интрапаренхиматозно; тип E – раздельное отхождение ветвей V и VIII сегментов (отсутствует общий ствол передней ветви правой ВВ).



торной вирусной инфекции почувствовал боли в области живота. УЗИ органов брюшной полости выявило объемное образование печени и спленомегалию.

По данным КТ органов брюшной полости – объемное образование в правой доле печени, признаки внутрипеченочного масс-эффекта (фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома под вопросом), без метастатических поражений и признаков лимфаденопатии. За счет сдавления опухолевым образованием определялось высокое стояние диафрагмы (Рис. 2). В венозной фазе была выявлена анатомическая особенность в воротной системе: воротная вена разделилась на латеральную ветвь, которая кровоснабжает 6 и 7 сегменты, далее ствол продолжался и делился на парамедианную, кровоснабжающую 5 и 8 сегменты, и левую ветви воротной вены (Рис. 3; тип С на Рис. 1).

Вследствие ухудшения состояния спустя месяц, пациент обратился в медицинский центр “Измирлян”, был госпитализирован с целью проведения планового оперативного вмешательства в виде правосторонней гемигепатэктомии (ПГГЭ).

На момент поступления по данным лабораторных исследований: HBsAg 8144 COI (при положительном результате, начиная с 1 COI), альфа-фетопротеин (АФП) >10.000 МЕ/мл (при норме ≤ 5,8) и высоком показателе С-реактивного белка (16,89 при норме <5).

На основании имеющихся данных был поставлен диагноз: хронический гепатит В, объемное образование правой доли печени.

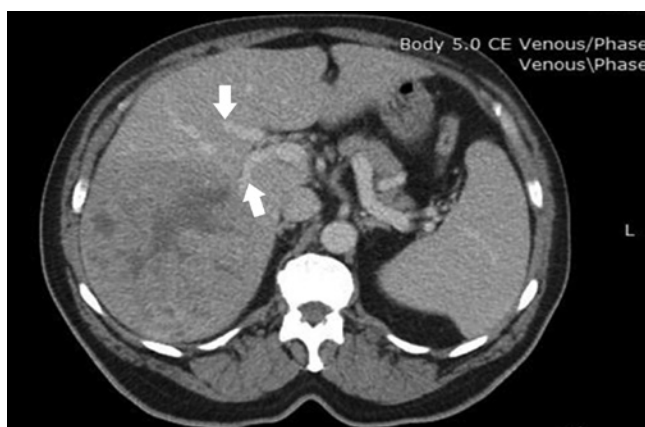
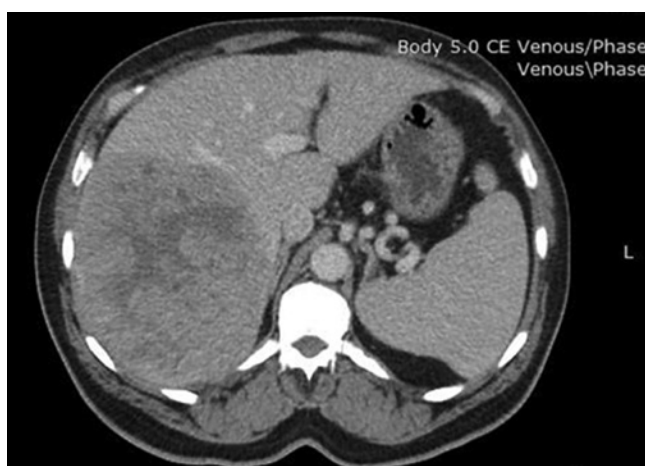
В связи с необходимостью проведения обширной резекции печени и наличием хронического гепатита В, важным является оценка состояния оставшейся паренхимы левой доли печени. С этой целью было проведено гистологическое исследование неизменной паренхимы. Заключение: хронический гепатит, METAVIR A2 (умеренная активность), F1 (портальный и перипортальный фиброз).

Была проведена ПГГЭ в плановом порядке. В первую очередь по принятой методологии были обработаны воротные структуры: пересечена и лигирована правая ветвь собственной печеночной артерии, проведена мобилизация холедоха с последующей холецистэктомией, после чего визуализировалась воротная вена (Рис. 4).

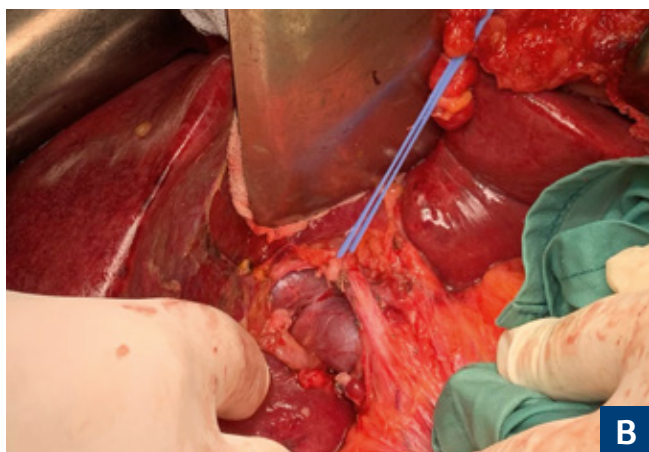
С учетом анатомических особенностей, был пересечен правый печеночный проток, что позволило сместить холедох медиально, после чего можно было визуализировать все ветви воротной вены (Рис. 5).



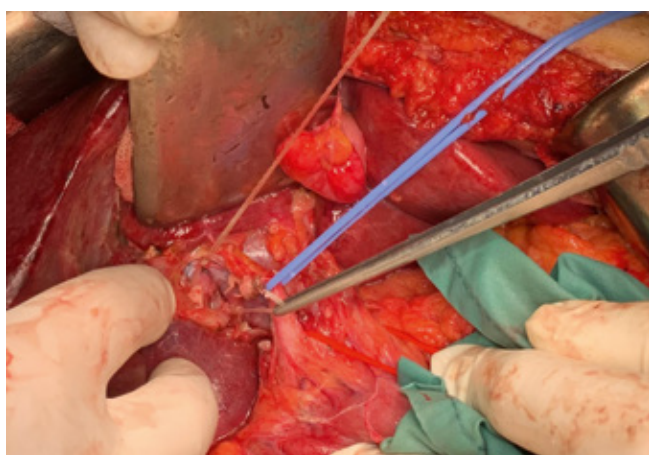
**Рис. 2.** Венозная фаза КТ пациента, коронарная проекция. Высокое стояние диафрагмы за счет давления опухолевым образованием.



**Рис. 3.** Венозная фаза КТ пациента, аксиальная проекция. Верхней стрелкой обозначена левая ветвь воротной вены. Нижней обозначена латеральная (задненижняя) ветвь, отходящая отдельно до бифуркации основного ствола. Визуализируется также спленомегалия.



**Рис. 4.** Интраоперационно. Ствол воротной вены, культя пересеченной правой ветви собственной печеночной артерии, пересеченный пузырный проток и холедох на держалке. Ветвь, которая идет поперек ствола в левую долю, и часть ветви, идущей в правую (А). Но при ревизии было обнаружено, что до этого участка от ствола отделялась еще одна ветвь, идущая в правую долю (В).



**Рис. 5.** Интраоперационно. На держалке – холедох, видны ствол воротной вены, лигированные латеральная лигатура взята пинцетом) и парамедианная ветви. На этом фоне видна линия демаркации (темная паренхима правой доли и светлая – левой).

Только после обработки воротных структур была мобилизована правая доля печени. Проведена плоскостная резекция диафрагмы в связи с большим объемом опухолевого поражения печени и вращением в купол диафрагмы. Было выявлено вращение в правый надпочечник, в связи с чем проведена плоскостная резекция надпочечника. После этого была проведена ПГГЭ по линии демаркации (Рис. 6 и 7). Объем кровопотери: 500 мл.

Послеоперационный период осложнился реактивным плевритом. Последнее осложнение встречается в 15-25% случаев после гемигепатэктомии. Генез реактивного плеврита неотъемлемо связан с травматизацией диафрагмы при выполнении операции на печени [13].

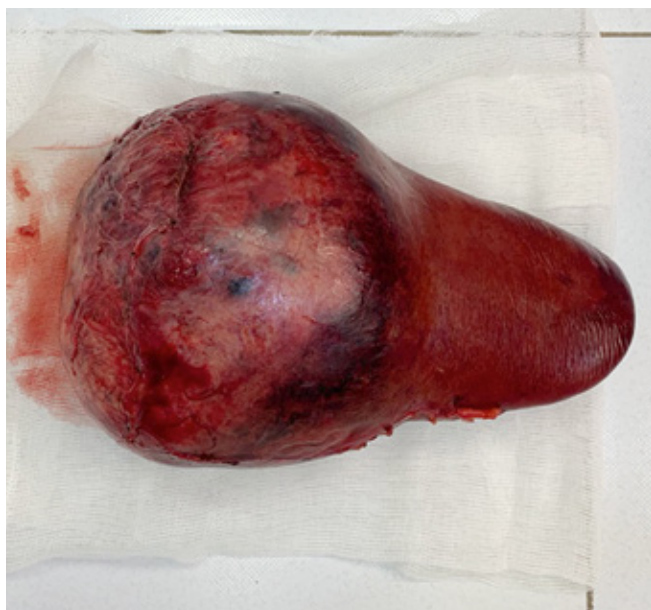
Была проведена плевральная пункция справа с удалением 500 мл прозрачной жидкости без запаха, назначены диуретики и антибактериальная терапия. В ходе динамического исследования повторного накопления жидкости в плевральной полости не наблюдалось.

На 17-е сутки пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

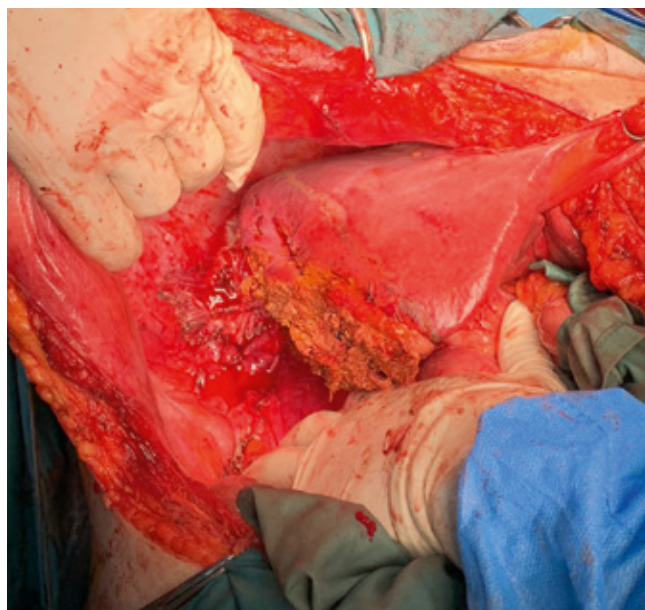
## ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее значительным фактором риска для ГЦР является цирроз (около 80% случаев).

Основными причинами развития цирроза (при которых происходит повреждение печени), а следовательно, и ГЦР являются в том числе и вирусные гепатиты В и С [11]. Результаты более десятка проспективных когортных исследований показали, что хроническая инфицированность HBV в 100 и более раз повышает риск развития ГЦР. Причинная связь между HCV и раком печени была подтверждена выявлением РНК HCV в опухолевых клетках. [4]. Но надо учитывать, что не все пациенты с циррозом подвержены равному риску развития ГЦР, и ГЦР не всегда встречается у пациентов с циррозом. Помимо цирроза, с повышенным риском связаны и другие факторы, которые включают в себя принадлежность к мужскому полу, пожилой возраст, постоянное повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня АФП и постепенное нарушение функции печени. Менее 10% случаев ГЦР развивается в здоровой ткани печени [12]. Учитывая этиологические факторы, сформировался определенный контингент скрининга (УЗИ, определение уровня АФП), в том числе больные гепатитом В, С, D, циррозом печени и т.д.



**Рис. 6.** Удаленный материал. 30x20 см.



**Рис. 7.** Оставшаяся левая доля печени.

Кроме скрининга, основными моментами являются: определение объема опухоли и ее локализации, объем оставшейся части и ее функциональное состояние, отношение опухоли к сосудам, выявление увеличенных лимфатических узлов и отдаленных метастазов, а также верификация опухоли (например, пункционная биопсия).

Для осуществления концепции диагностики ГЦР проводят УЗИ, КТ с внутривенным контрастированием, морфологическую верификацию биоптата из опухоли.

Лечение ГЦР должно быть комбинированным: сочетаются химиотерапия и хирургические методы, среди которых выделяют три основных метода: резекция печени, трансплантация печени (при циррозе и нарушении функции печени) и локальные методы (радиочастотная абляция, химиоабляция [этанолом или раствором уксус-

ной кислоты], которые применяются преимущественно при размерах опухоли не более 4 см, криодеструкция). У каждого из данных методов имеются свои показания и противопоказания, и выбор проводится с учетом ряда факторов, которые определяются на этапе диагностики, в том числе учитываются размер и локализация опухоли, состояние пациента.

На сегодняшний день основным является анатомическая резекция, выполнение которой стало возможным в связи с развитием методологии современной гепатохирургии, что уменьшило риск развития осложнений и объем кровопотерь. При этом принципиальным является соблюдение этапов проведения обширных резекций печени: обработка воротных структур, лигирование структур удаляемой части, в глиссоновых воротах, мобилизация и лигирование печеночной вены с соответствующей стороны [14].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424
2. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018;391:1301-1314
3. GLOBOCAN 2020 Cancer Fact Sheet. [www.globocan.iarc.fr](http://www.globocan.iarc.fr) (accessed Jan 2021)
4. Рак печени или печеночноклеточный (гепатоцеллюлярный) рак печени (C22) Доступно на: <http://www.oncology.ru/specialist/epidemiology/malignant/C22/>
5. Онкология. Под ред. Чиссова ВИ, Дарьяловой СЛ. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 560 с.
6. Cheng YF, Huang TL, Lee TY et al. Variation of the intrahepatic portal vein: angiographic demonstration and application in living-related hepatic transplantation. *Transplant Proc.* 1996;28:1667-1668
7. Gallego C, Velasco M, Marcuello P et al. Congenital and acquired anomalies of the portal venous system. *RadioGraphics.* 2002;22:141-159
8. Nakamura T, Tanaka K, Kiuchi T et al. Anatomical variations and surgical strategies in right lobe living donor liver transplantation: lessons from 120 cases. *Transplantation.* 2002;73:1896-1903
9. Lee SG, Hwang S, Kim KH et al. Approach to anatomic variations of the graft portal vein in right lobe living-donor liver transplantation. *Transplantation.* 2003;75(3S):S28-32

10. Галян ТН. Ангиоархитектоника и билиарная анатомия печени родственного донора по данным мульти-спиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии: Автореф. дис. канд. мед. наук. М 2010.

11. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB et al: Diagnosis, staging and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the AASLD. Hepatology. 2018;68(2):723-750

12. Bruix J, Reig M, Sherman M: Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2016;50(4):835-853

13. Дзидзава ИИ, Слободяник АВ, Ионцев ВИ. Осложнения после обширных резекций печени. Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. 2015;3(51):262-263

14. Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии. Под ред. Гальперина ЭИ, Дюжевой ТГ. Москва: Видар-М, 2011:260-269

**Լյարդաբջջային քաղցկեղի վիրահատական բուժումը դռներակի հազվադեպ արատով հիվանդի մոտ**

Խաչատուր Վ. Բադալյան, Անժելա Ա. Տոնոյան

Իզմիրլյան բժշկական կենտրոն, Երևան, Հայաստան  
 Վիրաբուժության և նորարարական վիրաբուժական տեխնոլոգիաների ամբիոն, ակադ. Ս. Ավդալբեկյանի անվան Առողջապահության ազգային ինստիտուտ, Երևան, Հայաստան

**ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ**

Լյարդաբջջային քաղցկեղը լյարդի ամենատարածված չարորակ ուռուցքն է (դեպքերի մոտ 90%),

որը ծագում է հեպատոցիտներից: Այն բնութագրվում է ագրեսիվ ընթացքով, բարդությունների և մահացության բարձր մակարդակով: Կանխատեսումը ծայրաստիճան անբարենպաստ է՝ 5-ամյա ապրելիությունը չի գերազանցում 30%-ը: Հոդվածում նկարագրվում է 64-ամյա տղամարդու լյարդաբջջային քաղցկեղի բուժման կլինիկական դեպք՝ դռներակի հազվագյուտ արատով: Կատարվել է աջակողմյան հեմիհեպատէկտոմիա, խոլեցիստէկտոմիա, ստոծանու գմբեթի հարթահատում և աջ մակերիկամի հարթահատում:

***Հիմնաբառեր.** լյարդաբջջային քաղցկեղ, դռներակ, զարգացման արատ, հեմիհեպատէկտոմիա*

**Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in a patient with a rare malformation of the portal vein**

Khachatur V. Badalyan, Anzhela A. Tonoyan

Izmirlyan Medical Center, Yerevan, Armenia  
 Department of Surgery and Modern Surgical Technologies, Avdalbekyan National Institute of Health, Yerevan, Armenia

**ABSTRACT**

Hepatocellular carcinoma is the most common (about 90% of cases) malignant tumor of the liver originating

from hepatocytes. It has an aggressive course with a high level of complications and deaths. The prognosis is extremely unfavorable: 5-year survival does not exceed 30%. The article describes a clinical case of treatment of hepatocellular cancer in a 64-year-old man with a rare malformation of the portal vein. Performed right-sided hemihepatectomy, cholecystectomy, planar resection of the dome of the diaphragm and planar resection of the right adrenal gland.

***Keywords:** hepatocellular carcinoma, portal vein, developmental anomaly, hemihepatectomy*

ՀԱՅՈՑ ԲԺՇԿՈՒԹՅԱՆ ԴԱՐԱՆ

**ARCHIVES OF ARMENIAN MEDICINE  
АРХИВЫ АРМЯНСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

Մեր խիկարը յուսահատած,  
 Եթէ զուք ինձ հաւատաք,  
 (Զի հեղինակ միշտ այդ կերպով  
 Կընկնի սաստիկ կրքքի տակ).....

Արթիժովեցաւ  
 Կրքակ զարձաւ,  
 Չը մըտածած  
 Արձուկ յանկարծ ....

Կաղամարին մէջ խառնեց  
 Թանաքին հետ մըկընդեղ,  
 Այդ օրէն վերջ թունաւոր  
 Գըրչով կգրէր ամեն հեղ,  
 Եւ ինչպէս որ կը կարծէր,  
 Եկան չար ընթերցողներ,  
 Թէպէտ կրծել ըսկըսան,  
 Բայց ամենքն ևս ճաթեցան ....  
 Շատ բարի է, կասէք զուք,  
 Գըրօղն ունի իրաւունք,  
 Բայց ես այդպէս չեմ գատեր,  
 Այդ խօսքին ձեռք չեմ զըներ,  
 Չըկայ գիրք մի վատ կամ աղեկ,  
 Ար կըրծըված շինի երբէք,  
 Սորա համար հարկ չէ կարծեմ  
 Ար գըրիչ թոյնով թաթխեն ....

ԱՌԱՔԵՆԻ ԿԱԼՈՒՆԳԵԱՆ:

Սէֆէրուշ:

### ՎԱՐԱԿԻՉ ՀԻՒՆԳՈՒԹԻՒՆՆԵՐ:

#### Վարակիչ Իդէալիստ Հիւանդութիւններ:

I

Բն-ի-ն շ-գիթ թոյնը սաստիկ վարակիչ է, և ոչ մի հասակ վարակվելուց  
 ազատ չէ, յայտնի է որ արգանդի մէջ անգամ մանուկը կարող է վարակ-  
 վել իւր մօլից, Գիտողութիւններից երևում է որ դէպի ծաղկի թոյն ունե-  
 ցած տրամադրութիւնը երբեմն թուլանում է և կամ բոլորովին անհետա-  
 նում, որովհետև կան անհատներ, որոնք թէպէտ գտնվում են շարունակա-  
 բար այդ թոյնի ազդեցութեան տակ, բայց չեն վարակվում, Մի անգամ  
 ծաղկով հիւանդացողը կորցնում է իւր տրամադրութիւնը կրկին հիւանդա-  
 նալու կամ բոլորովին և կամ բաւական երկար ժամանակ, Ծաղկը փո-

խաղրվումէ հիւանդներից առողջներին ուղղակի կամ անուղղակի միջոցներով: Հաստատ յայտնի է, որ ծաղկի վարակիչ կաչողական յատկութիւնը նորա բշտկի մէջն է բովանդակվում, նորա ներգործութիւնը աւելի խիստ է, երբ այդ բշտկի առաջուց պարզ բովանդակութիւնը սկսվումէ պղտորվել թէպէտ և չորացած բշտիկներն անգամ վարակիչ զօրութիւն ունին, որոնք հին ժամանակ ծաղիկ պատուաստելու համար էին գործ դրվում: Գեռ յայտնի չէ խուխի, մէզի և թուքի վարակիչ յատկութիւնները. վարակվել կարելի է ոչ թէ միայն հիւանդից, այլ և նորան շրջապատող իրերից, թէպէտև թղչնի վարակիչ զօրութիւնը պակասումէ: քանի որ հեռանումէ հիւանդից, Ծաղկին տրամադրված անհատները աւելի շուտով են վարակվում: որքան նոքա երկար միջոց հիւանդի մօտ են լինում, որքան հիւանդի բնակարանը փոքր է և որքան բնակարանում հիւանդների թիւը շատ է, հիւանդը կարող է վարակիչ նիւթ առաջացնել դեռ ևս հիւանդութեան յատկական նշանն չերևցած միջոցին, օրինակ ծաղկով հիւանդանալու այն դէպքերը, երբ հիւանդները դժուարանում են բացատրել վարակման աղբիւրը: Ծաղկի թղչնը բաւական երկարատև է, եթէ արտաքին ազդեցութիւններից պատասպարված է, իսկ եթէ մթնոլորտ օդի ազդեցութեան տակ է, նա իւր վարակիչ ընդունակութիւնը կորցնումէ, երևի շատ անօրացած լինելու պատճառով: Վարակիչ թղչնը բնաջինջ է լինում սաստիկ տաքութենից, քլօրի, ծծումբի, եօդի գոլորշուց և կամ ալկօօլից (սպիրտ). դորա համար հարկաւոր է այդ թղչնամաքրիչ (дезинфицирующую) նիւթերով երկար ներգործել վարակված առարկաների վերայ: Ծաղկի վարակումն հաւանական է որ շնչառութեան ճանապարհով է կատարվում, և յիրաւի որ այդ եղանակով վարակումն կարող է հեշտ պատահել, որ և հաստատումէ հին Զինացիների ծաղիկ պատուաստելու սովորութիւնը. նոքա ծաղկի բշտկի կեղերը քթի մէջ էին խցում, վարակումը շուտով յայտնվում էր:

Ծաղիկը կարող է երևիլ կամ թեթև և կամ սաստիկ աւերիչ ճարակմունքով. շատերը հաստատում են որ իրր ծաղկի համաճարակմունք կրկնվում են նշանաւոր ժամանակներում (12—15 տարի) կանոնաւոր մատեմատիկական ճշգրութեամբ: Այսպէս թէ այնպէս, պէտք է ասել, որ ծաղկի համաճարակմունքը պարբերաբար են երևում, որ իրաւի նշանաւոր կապ ունի այն հանգամանքի հետ, թէ կան արդեօք դէպի վարակում տրամադրված անհատներ թէ ոչ: Ծաղկի համաճարակման յատկութիւնները շատ զանազան են լինում: Ախճակազրական տեղեկութիւնները համոզում են, որ ծաղկահատութեան գործ դրելուց սկսած, համաճարակման երկիւղը բաւական թուլացաւ: Թէպէտ պէտք է յիշել, որ այժմ ևս պատահում են մեծ համաճարակմունք, ինչպէս 1871—1872 թ. համաճարակումն էր: Սև ծաղիկը (variola haemorrhagica) մի փոքր բացառութեամբ, միշտ մահաոխիթ հետեւանքներ ունի: Մանուկները ծաղկից աւելի են մեռնում քան թէ հասակաւորները: Կուրջման ասումէ, որ տասն տարեկանից ծաղկով հիւանդացող մանուկներից կէսը մեռնում են:

II

Այն փաստը, որ մարդ մի անգամ մի որևիցէ վարակիչ կույտողական ցա-  
 ւով հիւանդացած լինելով շատ թեք քիչ ազատվում է մի և նոյն հիւանդու-  
 թեամբ կրկին վարակվելուց, պատճառ է դարձել ծաղկահատութեան գոր-  
 ծադրութեան: Հին լուսաւորված ազգերին յայտնի էր, որ մարդը միան-  
 գամ ծաղիկ հանելուց յետոյ, կորցնում է կամ նուազում է նորա ընդու-  
 նակութիւնը, կրկին ծաղկով վարակվելու: Ինչպէս և իցէ երկրորդ անգամ  
 պատահած վարակումն անցնում է բաւական թեթեւ կերպով, սորանից  
 երևում է որ մարդի կազմուածքը փոքր առ փոքր թոյնին ընտելանում է և  
 կորցնում է կամ նուազում է նորա տրամադրութիւնը դէպի վարակիչ թոյնը:

Այդ պատճառով շատ բնական է, որ մարդիկ դեռ հին ժամանակներում  
 աշխատում էին արհեստական ձևով բնական ծաղիկը պատուաստել (ИНКУ-  
 БАЦИЯ) ցանկանալով թեթեւ ծաղիկ ունենալ և զորանով պահպանել մարդին  
 առաջիկայ սպասելի վարակումից և ծանր հիւանդութիւնից: Զինա-  
 ցիներ սովորութիւն ունէին իւրեանց մանուկներին ծաղկի թոյնով լց-  
 ված շապիկներ հագցնել և կամ քթի մէջ ծաղկի բշտիկ կեղևները խցել:  
 Արեւելեան Հնդկաստանում բնական ծաղիկ պատուաստելն սովորութիւն  
 էր դարձել և բրամինների ձեռքի տակ էր և գործ էր անում իբրև մի  
 կրօնական արարողութիւն և զորա պատճառով շատ տարածված էր: Այդ  
 տեսակ ծաղկահատութիւնը կովկասեան երկիրներում ևս ընդունված էր,  
 համարեայ Ասիայի բոլոր հին ազգերը միմեանցից անկախ այդ միջոցով  
 աշխատում էին ազատվել ծաղկի սաստիկ համաճարակումից:

Մինչև XVIII դարը, բնական ծաղկի պատուաստելու տեղեկութիւնները Եվ-  
 րօպայում սակաւ են, միայն յայտնի է, որ 1720 թ. Եվրօպայի հասարա-  
 կութեան ուշադրութիւնը դարձրեց զորա վերայ լէդի Մօնտեզիւ, Կոստանդ-  
 նուպօլսի անգլիական զեսպանի ամուսինը: Նա տեսնելով բնական ծաղկի  
 պատուաստելու բարենպատակ ազդեցութիւնը, պատուաստել տուեց նորան  
 իւր զաւակներին. այն ժամանակից սկսած բնական ծաղկի պատուաստելն  
 (ինչիւնչիւն) տարածվեցաւ Անգլիայ, Շվեդիայ և Լիթվանիայ, ուր հա-  
 մարվում էր միակ ծաղկի դէմ պաշտպանողական միջոց, Ի հարկէ այդ  
 տեսակ միջոցը բաւական երկիւղալի էր և նորա առողջապահական ազատիչ  
 ներգործութիւնը կասկածելի էր, որովհետև պատուաստվողներից շատերը  
 մեռնում էին, և բացի զորանից այդ եղանակով արհեստական կերպով  
 ծաղկի թոյնը ահագին քանակութեամբ տարածվում էր. պէտք է ենթադրել  
 համաճայն դօկտօր Բօնի, որ միայն ծաղկից առաջացած անսահման զար-  
 հուրանքը կարողանում էր մարդկութիւնը ստիպել այդ տեսակ երկիւղալի  
 միջոցն յօժարակամ գործ դնել:

Թէպէտ առողջապահական կողմից այդ միջոցը հերքվում է, բայց ինչ  
 և իցէ բնական ծաղիկ պատուաստելն ևս իւր օգտաւէտ հետեանքներն  
 ունեցաւ, նա պարզ ցոյց տուեց, որ կարելի է երկիւղալի հիւանդութեան



առաջն առնել արհեստական կերպով թեթեւ հիւանդութիւն պատճառելով, այս փաստը նպաստեց հասարակութեանը ընդունելու և ճիշդ հասկանալու պատահմամբ գտած առողջապահական ծաղկահատման եղանակը, որի մասին այժմ կ'իտասնէք:

Ծաղկահատման խնդիրը մեծ քայլ առաւ անցեալ 90 թուականներին, երբ հաստատուեալ յայտնվեցաւ, որ կովերի ծծերի վերայ առաջացած ծաղիկը (вакцина), մարդիկներին պարտուաստված լինելով, պաշտպանում է բնական ծաղիկի վարակումից: Սորանից առաջ ևս յայտնի էր, որ պատահմամբ կովի ծաղկով վարակված մարդիկ բնական ծաղկով այլ ևս չէին հիւանդանում, մինչև անգամ սաստիկ համաճարակներէ ժամանակն ևս:

Առաջին անգամ զիտմամբ կովի ծաղիկ պատուաստեց Անգլիայում կալուածատէր Բէնիամին Զէստի, որն առաջուց ինքն իր վերայ փորձելով կովի ծաղիկ պահպանողական զորութիւնը, պատուաստեց 1794 թ. կովի ծաղիկը իւր ամուսնուն և երկու զաւակներին: Նորանից յետոյ բժիշկ Էդուարդ Զէները հաստատեց, որ մարդկային մարմնի վերայ կովի ծաղիկ \*) պատուաստելուց յետ առաջացած բշտիկներ պարունակումեն թոյն (гуманизированная лимфа), որ մի և նոյն պաշտպանողական յատկութիւն ունի, ինչպէս և նախկին կովի ծաղիկ բշտի բաղադրութիւնը: Բայց շնայելով զորան, քանի մի տէրութիւններ կասկածում էին կովի ծաղիկ պատուաստման մասին: Մինչև 1840 թ. Անգլիայում մարդի ծաղիկ պատուաստումն բաւական գործ էր զրվում: 1838 թ. աւերիչ ծաղիկ համաճարակումից յետ, Անգլիայի կառավարութիւնը համոզվելով մարդկային ծաղիկ պատուաստման վատ հետեւանքների մասին, արգելեց բոլորովին: Շվեդիայն Անգլիայից առաջ օրէնքով հրամայեց մարդկային ծաղիկ պատուաստող բժիշկներին զրկել բժշկական իրաւունքներից: Միւս եվրոպական տէրութիւնները արդէն սկսել էին կովի ծաղիկ պատուաստելն, բայց պէտքէ ասել, որ ամենայն տեղ, բացի Շվեդիայից, ծաղկահատութիւնը թոյլ էր տարածվում և վերջին 1870—1872 թ. ծաղիկ մեծ համաճարակումն ստիպեց մի քանի տէրութիւններին աւելի եռանդ գործել և հասարակութիւնը համոզել ծաղկահատութիւնը պարտաւորված կատարելու, այժմ ևս պարտաւորեալ ծաղկահատութեան դէմ հակառակորդներ չատ կան \*\*), ուստի հարկաւոր ենք համարում համառօտ բացատրել այդ հակառակորդների ծաղկահատման մասին արած ընդդիմաբանութիւնը:

Ծաղկահատութեան հակառակորդները պնդում են թէ նորա առողջապահական և նախապաշտպանական յատկութիւնները ց'որք են, նորա սուսմեն, թէև ծաղկահատութեան պաշտպանները աշխատում են վիճակա-

(\*) Վերջին հետազոտութիւններին նայելով պէտքէ ենթադրել, որ կովի ծաղիկը իբրև առանձին հիւանդութիւն դոյութիւն չունի եւ թէ մինչև այժմ ընդունված կովի ծաղիկը առաջանում է մարդկային ծաղիկը կովի վերայ պատուաստելուց յետ:

(\*\*) Այս մասին երկու բժիշկների մէջ վէճ բացվեցաւ մեր տղայտիկ գրականութեան մէջ անգամ, (Հայկական Աշխարհ, 1877, № 5, 6, 7, 8, 9):

զրական թուերով հաստատել ծաղկահատութեան օգուտը, բայց կարելի չէ այդ թուերի վերայ մեզ յոյս դնել, որովհետև ոչ մի տեղ և ոչ մի անգամ վիճակագրական տեղեկութիւնները հարկաւոր ճշդութեամբ և զգուշութեամբ չէին հաւարվում. հակառակորդների կարծիքով, հիմնվելով այժմեան վիճակագրութեան վերայ, կարելի է առանց այլևայլութեան հաստատել, որ բոլորովին զանազանութիւններ չկան չպատուաստվողների կամ պատուաստվողների հիւանդանալու յաճախութեան մէջ. նորա նմանապէս ենթադրում են որ իրր թէ պատուաստվածների և չպատուաստվածների հիւանդութեան ընթացքի մէջ ևս զանազանութիւն չկայ և իրր թէ մեռնողների թիւը բոլորովին չէ սակաւացել քանի որ ծաղկահատութիւնը ընդունված է:

Եւ երկրորդ ծաղկահատութեան հակառակորդները աշխատում են համոզել, որ ծաղկահատութիւնը շատ անգամ մանուկների առողջութեան վերայ է ներգործում, նորա պնդում են որ յաջողակ ծաղիկ պատուաստելուց առաջացած մանուկի ընդհանուր հիւանդութիւնը անմասն չէ նորա ղեռահաս հասակին և կարող է ծանր խանգարումն պատճառել մանուկի կազմուածքին. նմանապէս նորա ասում են, որ մանուկներից շատերը հիւանդանում են և մեռնում են կարմիր քամի (рожа) կոչված տկարութենից, որ առաջանում է պատուաստված տեղից և վերջապէս որ ոչ մի մանուկ պաշտպանված չէ ծաղկահատութեան միջոցին վարակվելու դէմ միւս ամենավարակիչ սիֆիլիս հիւանդութեամբ, որի թոյնը պատահմամբ կարող է լինել պատուաստելու ծաղիկ աւշիկի (пимафа) մէջ:

Յիրաւի որ եթէ վերոյիշված ապացոյցները ճշդութեամբ ընդունէինք, պէտք է վերջին մահաոխիթ վճիռ արտասանենք ծաղկահատութեան մասին. բայց ափսոս որ այդ կարգին պատկանող հակառակորդները մինչև ցայժմ չեն կարողանում հերքել բաւականին ապացոյցներով. դորա պատճառով և այդ երկու հակառակորդ կողմերը չյաջողեց համաձայնեցնել. Յիրաւի որ մինչև վերջին ժամանակ ծաղկով հիւանդանալուն կամ մեռնելուն և կամ ծաղկահատութեան վերաբերեալ տեղեկութիւնները, մի քանի բացառութեամբ, անպիտան են և ոչ որ չէ կարող դոցանից օգուտ քաղել, ծաղկահատութեան նախապաշտպանողական գորութիւնը հաստատելու համար. Այդ վիճակագրական տեղեկութիւնների գլխաւոր թերութիւնը այն է որ թէ պատուաստված և թէ չպատուաստված հիւանդացողների և մեռնողների թուի մէջ ուշադրութիւն չէ դարձրած թէ որքան պատուաստվածներ և որքան չպատուաստվածներ կան մի որ ևիցէ հասարակութեան մէջ. Ի հարկէ ծաղկահատութեան օգուտը այն ժամանակ միայն կարելի կլինի հաստատել, երբ կերևի որ համաճարակման ժամանակ հիւանդութեան կամ մահի դէպքերը չպատուաստվածների մէջ աւելի են քան թէ պատուաստվածների մէջ:

Վիճակագրութիւնը մի պակասութիւն ևս ունի, որ ուշադրութեան արժանի է երկու հակառակորդներին ևս. դրանք բառի միտքը ոչ մի

տեղ իսկապես չէ որոշվում, սովորաբար այդ բաժնին վերաբերում են ամենքին, ում որ մի ժամանակ պատուաստված է եղել ծաղիկը, առանց ուշադրութիւն դարձնելու թէ արդեօք ծաղկահատութիւնը յաջող էր կատարված թէ ոչ և թէ քանի միջոց է անցել պատուաստելու օրից: Այդ բառի միտքը անորոշ և շփոթ լինելով բնական է, որ վիճակագրական ցուցակների մէջ դրանք կարգում գտնվում են այնպիսիները, որոնք կարող են անյաջող պատուաստված լինել և կամ այնքան երկար միջոց է անցել ծաղկահատութեան օրից, որ նորա պաշտպանողական զօրութիւնը անցել է և ուրեմն այդ հանգամանքներում պէտք է որ դոքա չպատուաստվածների կարգում համարվին: Եթէ մենք նայենք այդ կողմից այժմեան վիճակագրական տեղեկութիւններին, յիրաւի կհամոզվինք, որ թէ ճիշդ դիտողութիւններ և թէ կանոնաւոր հաւաքված տեղեկութիւններ շատ քիչ են գտնվում: Աւրեմն և բժիշկների թերահաւատ յարաբերութիւնը զէպի այդ տեղեկութիւնների նշանակութիւնը բացատրելի է:

Ինչ և իցէ, չնայելով այդ անպէտք տեղեկութիւններին, կարելի է դոքա մէջ գտնել և այնպիսիներ, որոնք արդարեւ կարողանում են հաստատել ծաղկահատութեան նախապաշտպանողական զօրութիւնը: Օրինակ մտարեբնէք մի ամբողջ դարում հաւաքված Շվեցիայի վիճակագրական տեղեկութիւնները, որոնք ցոյց են տալիս, որ XIX դարում շարունակաբար ծաղկից մեռնողների թիւը սակաւացել է, ծաղկահատութեան տարածման համեմատ: Բացի դորանից գտնվում են և այս վերջին ծաղկի համաճարակմանը վերաբերեալ մի քանի վիճակագրական գրաւոր աշխատութիւններ, որոնք անհերքելի հաստատում են, որ չպատուաստվածների մէջ թէ հիւանդացողներ (ծաղկով) թէ մեռնողներ աւելի էին պատահում քան թէ պատուաստվածների մէջ: Պէտք է ասել որ այդ տեղեկութիւնները կանոնաւոր են հաւաքված, հիմնաւոր են և կատարեալ և պէտքէ ընդունել որ զօգանից առաջացած եզրակացութիւնները ևս պիտի որ ճշմարտութեան մօտ լինին:

Այդ հետազօտութիւններից մին է զօկտօր Ֆլինցերի արած 1870—1871 թ. ծաղկի համաճարակման նկարագրութիւնը Խէմնից քաղաքում (Սակսօնիայում) և երկրորդ զօկտօր Միլլերի աշխատութիւնը մի և նոյն համաճարակման մասին Վալդհէյմ քաղաքում:

Խէմնից քաղաքում զօկտօր Ֆլինցերի հետազօտութեամբ երևեցաւ, որ այդ քաղաքի 64253 բնակիչներից գտնվում էին:

- 53891 պատուաստվածներ (յաջող պատուաստ) 83% (տոկոս)
- (կոտորակներն այս թուերից բաց թողված են)
- 5712 չպատուաստվածներ . . . . . 8%
- 4652 բնական ծաղիկ ունեցողներ . . . . . 7%
- Համաճարակման ժամանակ վարակվեցան 3596 հոգի—5% քաղաքի բնակիչներից, նոցա մէջ գտնվում էին.
- 953 պատուաստվածներ . . . . . 1% բոլոր պատուաստվածներից.
- 2643 չպատուաստվածներ . . . . . 57% բոլոր չպատուաստվածներից.

3596 վարակվածներից մեռան 249=6% որոնք են 221 մանուկներ, 14 տարեկանից ցած և միայն 28 չափահասներ: Մեռած մանուկները բոլորովին պատուաստված չէին, իսկ չափահաս մեռնողներից 21 չէին պատուաստված: Արեմն պատուաստվածներից մեռան 2%, իսկ չպատուաստվածներից 97%, ուրիշ բառերով 953 պատուաստված հիւանդներից մեռան 0, 73% (մին տղոսի 1%) և 2643 չպատուաստված հիւանդներից 9%:

Գոկտօր Միւլէրի աշխատութենից երևումէ, որ Վալդհէյմ քաղաքի 5055 բնակիչներից 4713=93% պատուաստված էին (և բնական ծաղիկ հանողներ) և 342=6% չէին պատուաստված (անյաջող պատուաստված): 1872 թ. յունվար ամսից մինչև 1873 թ. ապրիլը վարակվեցան 124=2% պատուաստվածներից (կամ բնական ծաղիկ ունեցողներից), և 126=36% չպատուաստվածներից (կամ անյաջող պատուաստվածներից): Մեռան ծաղիկից 66 մարդ, չպատուաստվածներից 43%, իսկ պատուաստվածներից 8%:

Այս տեսակ ճիշդ տեղեկութիւններն ափսոս որ քիչ են բժշկական գրականութեան մէջ և դժբա հաստատումեն, որ համաճարակման ժամանակ չպատուաստվածներն աւելի են վարակվում և մեռնում քան թէ պատուաստվածները:

Ծաղկահատման վատ ազդեցութիւնները մանուկների ընդհանուր առողջութեան վերայ չունին ոչ բաւական հաստատողութիւն և ոչ ևս ընդհանուր նշանակութիւն, այդ մասին չունինք ընդարձակ գիտողութիւններ և պէտքէ ասել որ ծաղկահատման հակառակորդների այդ յանդիմանութիւնը կարող է հիմնվել միայն իւրաքանչիւր բժշկի անձնական փորձի վերայ:

Յիրաւի որ պատուաստվելուց յետ երբեմն պատահումէ հարկէր տանուանեալ հիւանդութիւնը, բայց շատ սակաւ, այդ հիւանդութիւնը լինում է սովորաբար կրթարանական տներում (воспитательные дома) և իսկ մասնաւոր բնակարաններում և կամ ընդհանրապէս հասարակական ծաղկահատութեան մէջ շատ քիչ է պատահում:

Ծաղկահատութեան միջոցով սիֆիլիս ախտի տարածումն արդարև պատահումէ անհատի (որից վերցնումեն ծաղկապատուաստման աւելիք — լիմֆայ) բժշկական ամենազգոյշ քննութիւնը ոչ մի ժամանակ սխալմունքից չէ պահպանում, որովհետև ծածուկ սիֆիլիսի դէպքերը (այսինքն սիֆիլիս հիւանդութեան երեղյթների ժամանակաւոր բացակայութիւնը) բաւական յաճախ են պատահում մարդիկների մէջ, և պէտքէ ասել որ այդ տեսակ սխալմունքը վատ հետեանքներ են առաջացնում թէ պատուաստվածի և թէ բժշկի համար, թէպէտ բժիշկն յանցանք չունի: Այդ հանգամանքը աւելի վնասակար հետեանքներ պիտի ունենայ այն երկիրներում և քաղաքներում, ուր սիֆիլիսը բաւականաչափ տարածված է և շուտով կարող է հերքել ծաղկահատութեան օգուտը և պակասացնել հասարակութիւն դէպի ծաղկահատութիւն ունեցած համարումն:

Այժմ աշխատում են մարդկային աւելի (гуманизированная лимфа) գոր-

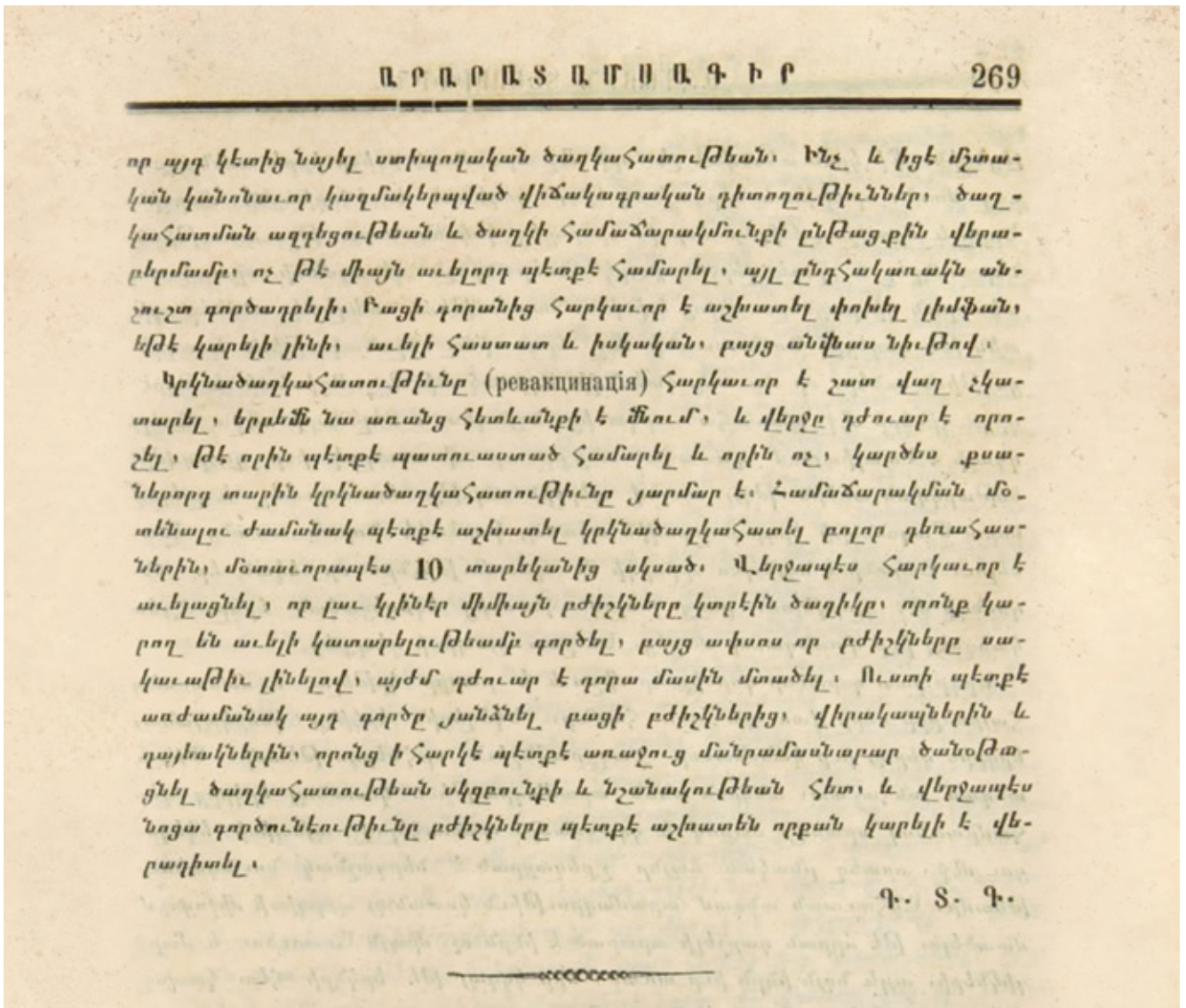
ծածուկները սահմանափակել և դորա փոխարեն գործ դնել կենդանական աւշիկը (որ ստացվում է մարդկային ծաղիկ պատուաստված կովերից և հորթներից)։ Գծբաղդաբար մինչև այժմ այդ տեսակ փորձառութիւններ յաջողութեամբ չեն վերջացել․ փորձը ցոյց տուեց որ հորթի աւշիկը շատ անգամ լաւ չէ պատուաստվում (20—30%), իսկ մարդկային աւշիկը ընդհակառակն մեծ մասամբ յաջող է պատուաստվում։ Ուրեմն թէպէտ մի կողմից կենդանական աւշիկը պատուաստելով, սիֆիլիսով վարակվելը սահմանափակվում է, բայց միւս կողմից կենդանական աւշիկի զօրութիւնը պակաս լինելով շատ անգամ նա անյաջող է պատուաստվում․ պէտքէ յուսալ, որ հետզհետէ կենդանական աւշիկի ստանալու եղանակը պիտի որ կատարելագործվի և անյաջող պատուաստման դէպքերը պիտի պակասին։ Բացի դորանից հարկաւոր է միշտ պատուաստել ուղղակի հորթից վերցրած աւշիկը, որովհետեւ մինչև այժմ կենդանական աւշիկի զօրութիւնը պահպանելու համար դեռ ևս եղանակներ չեն գտել։

Ուրեմն պէտքէ ընդունել որ մարդկային կամ կենդանական ծաղիկ աւշիկ պատուաստելը բաւական պահպանումէ մարդին ապագայում երկիւղալի բնական ծաղկով վարակվելուց, թէև այդ նախապաշտպանական զօրութիւնը մի քանի տարուց յետոյ (10—15 տարի) նուազում է և պէտքէ այդ միջոցից յետ կրկին պատուաստել։ Մարդից վերցրած լիմֆան ունի աւելի պաշտպանողական ոյժ քան թէ հորթի լիմֆան։ Բայց նա մասամբ երկիւղալի է, պատճառ որ սիֆիլիսական թոյնը լիմֆայի հետ կարող է լինել ուրեմն և մարդը կարող է սիֆիլիսով վարակվել։

Այդ հանգամանքների վերայ պէտքէ ուշք դարձնել, երբ կամենում են որ և իցէ հասարակութեան մէջ ծաղկահատութիւնը տարածել պարտաւորապէս։

Եթէ տերութիւնը զիտաւորվումէ պարտաւորական անել ծաղկահատութիւնը, նա միւսնոյն ժամանակ բարոյապէս պարտաւորվումէ պահպանել հասարակութիւնը այն վատ հետեանքներից, որոնք կարող են երկիւղաւոր հատութեան միջոցին։ Միւսնոյն ժամանակ նա պէտք է բարոյապէս համոզէ հասարակութիւնը, որ պարտաւորեալ ծաղկահատութիւնը օգտաւէտ է\*), իբրև նախապաշտպանական միջոց ծաղկի դէմ, պէտքէ կազմակերպէ ճիշդ ծաղկական վիճակագրութիւն, որով կարելի կլինէր քննել ծաղկահատման յառաջադիմութիւնը։ Իսկապէս այդ տեսակ աշխատութիւնները պէտքէ պարտաւորական ծաղկահատութիւնը ժողովրդի մէջ մտցնելուց առաջ պատրաստել բայց ստիպողական պահանջները, ուրիշ բառերով բարոյական հարկաւորութիւնը շատ անգամ հարկադրում է տերութիւններին այն միջոցներ գործ դնել, որոնց հիմունքը դեռ սակաւ են բացատրված տեսակաբար։ Եւ պէտքէ

(\*) Երրորդ բժշկական միջոցաւային ժողովը 1873 թ. վէճնայում. 162 ձայներից 156 բաղմութեամբ վճռեց հարկաւոր համարել ծաղկահատութիւնը եւ առաջարկել նորա ստիպողական գործադրութիւնը։



**Վարակիչ պատվաստվող հիվանդություններ**

Գրիգոր Տեր-Գրիգորյան  
Արարատ, 1879, ԺԲ տարի, Զ, 231-239, Էջմիածին

**ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ**

Ծաղկի տեսակների և դրանց դեմ պատվաստումներին նվիրված բժշկագիտական ուղղվածության հոդված, լույս տեսած 1879թ. Էջմիածնում հրատարակվող «Արարատ» ամսագրում:

**Vaccinable Infectious Diseases**

Grigori Ter-Grigoryan  
Ararat, 1879, Vol 12, issue 6, 231-239, Etchmiadzin

**ABSTRACT**

This medical article was dedicated to smallpox and other infectious vaccinable diseases and their vaccination, which was published in 1879 in the Etchmiadzin city-based "Ararat" monthly journal.

**Вакцинируемые инфекционные заболевания**

Григор Тер-Григорян  
Арагат, 1879, Том 12, номер 6, 231-239, Эчмиадзин

**АБСТРАКТ**

Статья медицинской направленности о разных видах оспы и их прививаемости, опубликованная в 1879г в журнале "Арагат", г. Эчмиадзин.

ՀԵՂԻՆԱԿՆԵՐԻ ՀԱՄԱՐ

**GUIDE FOR AUTHORS  
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ**

**ՀՈՂԱԾՆԵՐԻ ՏԵՍԱԿՆԵՐ**

- ▶ Խմբագրական (Editorial)
- ▶ Օրիգինալ հոդված (Original research)
- ▶ Կարճ հոդված (Short communication)
- ▶ Գրականության ակնարկ (Review)
- ▶ Կլինիկական դեպք (Clinical case)
- ▶ Նամակ խմբագրին (Letter to the Editor)
- ▶ Մեկնաբանություն (Commentary)
- ▶ Հատուկ հոդված (Special article)
- ▶ Ուղեցույց (Guideline)

Հոդվածի տեսակը պետք է նշել հոդվածն ուղարկելիս՝ էլ. նամակի Subject դաշտում առաջին հեղինակի ազգանվան հետ մեկտեղ (օրինակ, Petoyan – Review):

**ՊԱՀԱՆՋՆԵՐ ՀՈՂԱԾՆԵՐԻՆ**

**Ընդհանուր տեխնիկական պահանջներ**

- ▶ Բուն հոդվածի տեքստային մասը տրամադրել էլեկտրոնային ձևով (էլ. փոստով կամ կրիչով), «doc» կամ «docx» ձևաչափով (Word ֆայլ):
- ▶ Նյութի էջի չափը՝ A4:
- ▶ Դաշտերը (margins)՝ 1.5 սմ բոլոր կողմերից:
- ▶ Էջերին չօգտագործել page number և header:

- ▶ Էջատակերի հղումները (footnote) կատարել ճշգրիտ, ծրագրային, այլ ոչ թե ձեռքով:
- ▶ Տեքստային դաշտը՝ մեկ սյունակով:
- ▶ Նյութի էջերն առանց ֆոնային նկարների և գունավորման (background picture, background color):
- ▶ Տառաչափը՝ 12 pt:
- ▶ Տառատեսակը՝ ցանկացած Unicode տառատեսակ (օր.՝ Tahoma, Sylfaen, GHEA Grapalat կամ GHEA Mariam):
- ▶ «Ձախ», «աջ» և «կենտրոն» հավասարումները կատարել align-ի միջոցով (align left, align right, align center, full justify), այլ ոչ թե բացատով (space) կամ tab-ով:
- ▶ Հնարավորության դեպքում խուսափել text box-երի և word-art-ի կիրառումից:
- ▶ Չօգտագործել macros-ներ:
- ▶ Աղյուսակները, գրաֆիկաները, գծագրերը, նկարները և բանաձևերը տրամադրել նաև առանձին ֆայլ(եր)ով.
- ▶ նկարների դեպքում՝ ամեն պատկերն առանձին՝ jpg, jpeg, png, tiff, tif, psd, eps, ai կամ pdf ձևաչափով՝ հնարավորինս ամենաբարձր որակով:

**ՀՈՂԱԾՆԵՐԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔ**

**Հանդեսի բոլոր հոդվածների վերաբերյալ**

- ▶ Վերնագիր
- ▶ Հեղինակներ
- ▶ Հաստատություններ
- ▶ Կոնտակտային հեղինակ և կոնտակտային տվյալները
- ▶ Ամփոփագիր՝ գրված հոդվածի հիմնական լեզվով
- ▶ Հիմնաբառեր (առավելագույնը՝ վեց)
- ▶ Հոդվածի հիմնական մաս
- ▶ Շնորհակալության խոսք (Acknowledgements, եթե հեղինակները ցանկանում են)
- ▶ Շահերի բախման մասին հայտարարություն
- ▶ Հետազոտության ֆինանսավորման աղբյուր, եթե առկա է
- ▶ Հղումներ (շարել ըստ հոդվածում հղվելու հերթականության)
- ▶ Ամփոփագրեր և հիմնաբառեր մյուս երկու լեզուներով
- ▶ Աղյուսակ(ներ)
- ▶ Նկարներ՝ պետք է ուղարկվեն առանձին,

հատուկ պահանջներին համապատասխան (տես նախորդ բաժնում):

**Առաջին էջի բաղադրություն և պահանջներ**

- ▶ Վերնագիր. առավելագույնը 25 բառ, ամբողջապես մեծատառով, խուսափել հապավումներից և հատուկ նշաններից
- ▶ Հեղինակներ. լրիվ ազգանունը և անվան-հայրանվան սկզբնատառերը, օր.՝ Պետոյան Վ.Ս.
- ▶ Հաստատություններ՝ համարակալած հեղինակի անունից հետո ցուցիչով. մեկ հեղինակը կարող է նշել մի քանի հաստատություն, սակայն առաջին հերթին նշվում է այն, որն ամենակարևորն է հոդվածի նյութի հետ կապված (օր.՝ Պետոյան Վ.Ս.1)
- ▶ Կոնտակտային-հեղինակ, որի անունից և հաստատության համարից հետո կդրվի \* հաստատությունների ցանկից հետո կնշվի այդ հեղինակի լրիվ անունը և կոնտակտային տվյալները (հեռախոս, էլ.-փոստ և այլն) (օր.՝ Պետոյան Վ.Ս.1,\*)
- ▶ Հոդվածի բառաքանակ՝ բուն տեքստի (ներածությունից մինչև եզրակացություն) բառերի քանակը
- ▶ Աղյուսակների քանակ
- ▶ Նկարների քանակ

**ՀՂՈՒՄՆԵՐ**

Հղումները կազմելիս կիրառվում է համարակալում տեքստում ըստ հանդիպելիության՝ քառակուսի փակագծերում՝ կետադրության նշաններից առաջ՝ հետևյալ օրինակներով. եթե մեկն է՝ [3], եթե երկուսն են՝ [3,6] կամ [3,4], իսկ եթե մի քանիսն են իրար հետևից՝ [3-6], խառը տարբերակ՝ [4,7-9]:

Հղումները համապատասխանեցնել AMA ոճին (AMA citation style):

**Հոդված պարբերականից**

- ▶ Մեկից մինչև վեց հեղինակներ.

Khachatryan SG, Ghahramanyan L, Tavadyan Z, Yeghiazaryan N, Attarian HP. Sleep-related movement disorders in a population of patients with epilepsy: prevalence and impact of restless legs syndrome and sleep bruxism. J Clin Sleep Med. 2020;16(3):409-414.

Abrahamyan DO, Gazarian A, Braillon PM. Estimation of stature and length of limb segments in children and adolescents from whole-body dual-energy X-ray absorptiometry scans. Pediatr Radiol. 2008;38(3):311-315.

**Յոթ և ավելի հեղինակներ.**

Topuridze M, Berg CJ, Dekanosidze A, et al. Smokers' and Nonsmokers' Receptivity to Smoke-Free Policies and



Pro- and Anti-Policy Messaging in Armenia and Georgia. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(15):5527. Published 2020 Jul 30.

**Ամբողջական գրքի հղում**

Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. Clinical Neurology, Sixth Edition. United States of America: McGraw-Hill Companies;2005:1-401.

**Գրքի գլխի հղում**

Verrier RL, Mittelmon MA, Autonomic Activity and Circulatory function During sleep. In Kryger MH, Roth T, Dement W. Principles and Practice of Sleep Medicine, Fourth Edition. United States of America:Elsevier Inc; 2005:1161-1170

**Ինտերնետային էջի հղում**

Գլխավոր էջ. Առողջապահության ազգային ինստիտուտ. <http://nih.am/am>. Դիտված է սեպտեմբերի 21, 2021.

**ՀԱՏՈՒԿ ՊԱՀԱՆՋՆԵՐ ԸՍՏ ՀՈԴՎԱԾՆԵՐԻ ՏԵՍԱԿՆԵՐԻ**

Ստորև բերված են հոդվածներին վերաբերող հատուկ պահանջներն ըստ հոդվածի տեսակի:

**Օրիգինալ հոդվածներ (Original research)**

Օրիգինալ հոդվածներում ներկայացվում են գիտահետազոտական աշխատանքի արդյունքները, համապատասխան վիճակագրական վերլուծության ներկայացմամբ:

Բացի ընդհանուր կառուցվածքային բաժիններից, հոդվածի հիմնական մասը բաղկացած է հետևյալ ենթաբաժիններից.

- ▶ Ներածություն
- ▶ Մեթոդներ
- ▶ Արդյունքներ
- ▶ Քննարկում
- ▶ Եզրակացություն

Ամփոփագրի ծավալ՝ 300 բառ (3 լեզուներով):

Հոդվածի ծավալ՝ 3000-5000 բառ (չի ներառում առաջին էջի պարունակությունը, ամփոփագրերը, հղումները և աղյուսակները):

Հղումների առավելագույն քանակ՝ 40 (պետք է ձգտել հնարավորինս թարմ և գրախոսվող գրականության հղում կատարել):

Աղյուսակներ և/կամ նկարներ՝ ընդհանուր առավելագույնը 6:

**Կարճ հոդվածներ (Short communication)**

Կարճ հոդվածներում ներկայացվում են գիտահետազոտական աշխատանքի արդյունքները, համապատասխան վիճակագրական վերլուծության ներկայացմամբ, երբ դրանք փոքրածավալ են:

Բացի ընդհանուր կառուցվածքային բաժիններից, հոդվածի հիմնական մասը բաղկացած է հետևյալ ենթաբաժիններից:

- ▶ Ներածություն
- ▶ Մեթոդներ
- ▶ Արդյունքներ
- ▶ Քննարկում
- ▶ Եզրակացություն

Ամփոփագրի ծավալ՝ 200 բառ (3 լեզուներով):

Հոդվածի ծավալ՝ 1500-3000 բառ (չի ներառում առաջին էջի պարունակությունը, ամփոփագրերը, հղումները և աղյուսակները):

Հղումների առավելագույն քանակ՝ 20 (պետք է ձգտել հնարավորինս թարմ և գրախոսվող գրականության հղում կատարել):

Աղյուսակներ և/կամ նկարներ՝ ընդհանուր առավելագույնը 3:

**Գրականության ակնարկ (Review)**

Գրականության ակնարկը որևէ թեմայի շուրջ առկա տվյալների բարեխիղճ և ապացուցողական ամփոփումն է: Ամփոփագրի ծավալ՝ 300 բառ (3 լեզուներով):

Հոդվածի ծավալ՝ 3000-8000 բառ (չի ներառում առաջին էջի պարունակությունը, ամփոփագրերը, հղումները և աղյուսակները):

Հղումների առավելագույն քանակ՝ 80:

Աղյուսակներ և/կամ նկարներ՝ ընդհանուր առավելագույնը 6:

**Կլինիկական դեպք (Clinical case)**

Ամփոփագրի ծավալ՝ 200 բառ (3 լեզուներով)

Հոդվածի ծավալ՝ 1500 բառ (չի ներառում առաջին էջի պարունակությունը, ամփոփագրերը, հղումները և աղյուսակները):

Հղումների առավելագույն քանակ՝ 15 (պետք է ձգտել հնարավորինս թարմ և գրախոսվող գրականության հղում կատարել):

Աղյուսակներ և/կամ նկարներ՝ ընդհանուր առավելագույնը 3:

Կլինիկական դեպքերի համար ի լրումն վերը նշված պահանջներին հարկավոր է կցել պացիենտի համաձայնության լրացված և ստորագրված ձևը (ներբեռնեք այստեղ):

**Նամակ խմբագրին (Letter to the Editor)**

Հոդվածի ծավալ՝ 750 բառ (չի ներառում առաջին էջի պարունակությունը, ամփոփագրերը, հղումները և աղյուսակները):

Հղումների առավելագույն քանակ՝ 5 (պետք է ձգտել հնարավորինս թարմ և գրախոսվող գրականության հղում կատարել):

Աղյուսակներ և/կամ նկարներ՝ ընդհանուր առավելագույնը 1:

**Ըստ գլխավոր խմբագիրների հայեցողության, հնարավոր են որոշակի շեղումներ վերը նշված պահանջներից, ինչպես նաև այլ ձևաչափի հոդվածների հրապարակում:**

**Խնդրում ենք հնարավորինս հետևել և համապատասխանեցնել ուղարկվող հոդվածները առաջարկվող ձևաչափին խմբագրական գործընթացը առավել արագացնելու և հեշտացնելու նպատակով: Սիրով սպասում ենք ձեր հոդվածներին:**

*ԱԲՀՀ խմբագրություն*

## ARTICLE TYPES

- ▶ Editorial
- ▶ Original research
- ▶ Short communication
- ▶ Review
- ▶ Clinical case
- ▶ Letter to the Editor
- ▶ Commentary
- ▶ Special article
- ▶ Guideline

The type of article from the above list should be indicated in the "Subject" field of an e-mail along with the surname of the first author (for example, Petoyan – Literature Review). Send your article to the following email: info@ahms.am.

## REQUIREMENTS FOR ARTICLES

### General technical requirements:

- ▶ Page size: A4.
- ▶ Margins: 1.5 cm on all sides.

## GENERAL STRUCTURE OF ARTICLES

For all the articles of the journal, the Word file should have the following structure:

- ▶ Title
- ▶ Authors
- ▶ Institutions
- ▶ Corresponding author's full name, phone number and e-mail address
- ▶ Abstract written in the main language of the article
- ▶ Keywords (maximum 6)
- ▶ The main body of the article
- ▶ Acknowledgments (optional)
- ▶ Conflict of interest statement
- ▶ Source of research funding if available
- ▶ References (sort by appearing order in the article)
- ▶ Titles, Authors' names, Institutions, Abstracts and Keywords in two other languages (the AJHMS will assist in translations if unfamiliar to authors)
- ▶ Tables
- ▶ Figure legends

## REFERENCES

While forming the reference list, the sorting is made by their appearing order in the article, in square brackets, before the punctuation marks, with the following examples: if one [3], if two: [3,6] or [3,4], and if several following each other: [3-6], mixed version: [4,7-9].

Match the links to the American Medical Association's (AMA) citation style.

### Article from the journal:

- ▶ One to six authors

Khachatryan SG, Ghahramanyan L, Tavadyan Z, Yeghiazaryan N, Attarian HP. Sleep-related movement disorders in a population of patients with epilepsy: prevalence and impact of restless legs syndrome and sleep bruxism. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(3):409-414.

Abrahamyan DO, Gazarian A, Brailon PM. Estimation of stature and length of limb segments in children and adolescents from whole-body dual-energy X-ray absorptiometry scans. *Pediatr Radiol*. 2008;38(3):311-315.

- ▶ Do not use page numbers and headers on pages.
- ▶ Use footnotes accurately with software, not manually.
- ▶ Text field with one column.
- ▶ Pages without background images and coloring (background picture, background color).
  - ▶ Font size: 11 pt.
  - ▶ Font type: any Unicode font (for example, Tahoma, Sylfaen, GHEA Grapalat or GHEA Mariam).
  - ▶ When aligning "left", "right", "justified" or "center", use alignment function (align left, align right, align center, full justify) and not space or tab.
  - ▶ Avoid using text boxes and word-art if possible.
  - ▶ Do not use macros.
  - ▶ Provide tables, graphs, charts, images and formulas with separate files.
  - ▶ In the case of figures, provide every image separately: in jpg, jpeg, png, tiff, tif, psd, eps, ai or in pdf format, with the highest possible quality.
  - ▶ Send the Word file (DOC or DOCX format) of the article text and all other files (tables, images, etc.) by e-mail to info@ahms.am.

- ▶ Figures must be sent separately in accordance with special requirements (see above).

### Composition of THE TITLE PAGE and requirements:

- ▶ Title: maximum 25 words, avoid abbreviations and special characters
- ▶ Authors: full surname and initials, e.g. Petoyan V.S.
- ▶ Institutions: numbered in index after the name of the author. One author can mention several institutions, but firstly mentioned is the one most relevant to the article's material (for example, Petoyan V.S.1,2)
  - ▶ Corresponding author should be mentioned in the author list with an asterisk [\*] after the institution number(s) (e.g. Petoyan V.S.,1,\* or Gichunts K.O.1,2,\*).
- ▶ Corresponding author's full name and contact information (phone, e-mail, etc.) should be placed after the affiliations
  - ▶ Word count: the number of words in the original text (from introduction to conclusion)
  - ▶ Number of tables
  - ▶ Number of figures

- ▶ Seven and more authors

Topuridze M, Berg CJ, Dekanosidze A, et al. Smokers' and nonsmokers' receptivity to smoke-free policies and pro- and anti-policy messaging in Armenia and Georgia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(15):5527.

- ▶ Full book reference

Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. *Clinical Neurology, Sixth Edition*. United States of America: McGraw-Hill Companies;2005:1-401.

- ▶ Book chapter reference

Verrier RL, Mittelmon MA. Autonomic Activity and Circulatory function During sleep. In Kryger MH, Roth T, Dement W. *Principles and Practice of Sleep Medicine, Fourth Edition*. United States of America: Elsevier Inc; 2005:1161-1170

- ▶ Internet page reference

Main page. National Institute of Health. <http://nih.am/am>. Accessed September 21, 2021.

## SPECIAL REQUIREMENTS ACCORDING TO ARTICLE TYPES

### Original research

The original studies present the results of the research work by showing the relevant statistical analysis.

In addition to the general structural sections, the main part of the article consists of the following subsections:

- Introduction
- Methods
- Results
- Discussion
- Conclusion

Abstract word limit: 300 words (in 3 languages).

Article word limit: 3000-5000 words (does not include title page content, abstracts, references and tables).

The maximum number of references: 40 (use up-to-date and peer-reviewed literature).

The maximum number of Tables and/or Figures: 6.

### Short communication

The short communication is reserved for the results of the research work, presenting the relevant statistical analysis, when they are small in size.

In addition to the general structural sections from above the main part of the article consists of the following subsections:

- Introduction
- Methods
- Results
- Discussion
- Conclusion

Abstract word limit: 200 words (in 3 languages).

Article word limit: 1500-3000 words (does not include title page content, abstracts, references and tables).

The maximum number of references: 20 (use up-to-date and peer-reviewed literature).

The maximum number of Tables and/or Figures: 3.

### Review

An overview of the literature is a conscientious and evidence-based summary of the data on a given topic.

Abstract word limit: 300 words (in 3 languages).

Article word limit: 3000-8000 words (does not include title page content, abstracts, references and tables).

The maximum number of references - 80.

The maximum number of Tables and/or Figures: 6.

### Clinical case (Case report)

Abstract word limit: 200 words (in 3 languages)

Article word limit: 1500 words (does not include title page content, abstracts, references and tables).

The maximum number of references: 15 (use up-to-date and peer-reviewed literature).

The maximum number of Tables and/or Figures: 3.

In addition to the above-mentioned requirements, clinical cases must be accompanied by a completed and signed consent form from the patient.

### Letter to the Editor

Article word limit: 750 words (does not include title page content, references and tables). No abstract needed,

Maximum number of references: 5 (use up-to-date and peer-reviewed literature).

Maximum number of Tables and/or Figures: 1.

**At the discretion of the Co-Editors-in-Chief, some deviations from the abovementioned requirements are possible, as well as the publication of other types of articles.**

*Please, follow and bring the submitted articles as close as possible to the suggested format in order to speed up the editing process. We look forward to your articles.*

*AJHMS Editorial Office*

**Առողջապահության և բժշկագիտության հայկական հանդես  
#1/ հատոր II / 2022 թ.**

**Armenian Journal of Health & Medical Sciences  
#1/ Volume II / 2022**

**Армянский журнал здравоохранения и медицинских наук  
#1 / Том II / 2022**

Տպաքանակը՝ 200 օրինակ  
Տպագրությունը՝ օֆսեթ: Չափսը՝ 60X84, 1/8, ծավալը՝ 9.5 տպ. մամուլ / 76 էջ  
Տպագրված է «PrintArm» տպագրատանը Գիտական պարբերական ժողովածու:  
Հրատարակված է ՀՀ ԱՆ ԱԱԻ-ի կողմից:  
Երևան, Կոմիտաս 49/4, հեռ.՝ +374 10 23 71 34, +374 93 45 55 77

[www.nih.am](http://www.nih.am), [www.ahms.am](http://www.ahms.am); [info@nih.am](mailto:info@nih.am), [info@ahms.am](mailto:info@ahms.am)  
 [armnih](https://www.facebook.com/armnih),  [niharmenia](https://twitter.com/niharmenia),  [nih-armenia](https://www.linkedin.com/company/nih-armenia),  [nihArmenia](https://www.telegram.com/nihArmenia).





Առողջապահության  
և բժշկագիտության  
հայկական հանդես

Armenian Journal of  
Health & Medical Sciences

Армянский журнал  
здравоохранения  
и медицинских наук