

«ՀԱՍՏԱՏՈՒՄ ԵՄ»



ՀՀ ԱԿՄ «Յոլյան» արյունաբանության  
և ուռուցքաբանության կենտրոն» ՓԲԸ

տնօրեն՝ Հ.Գ.Գրիգորյան  
«\_04\_» նոյեմբերի 2024թ.

**ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ  
Գ Ր Ա Խ Ո Ս Ա Կ Ա Ն**

Արշակ Գառնիկի Ղազարյանի «COVID-19-ի կլինիկական առանձնահատկությունները և ցիտոկինային պատասխանի նշանակությունը մեծահասակների շրջանում» թեմայով, ԺԴ.00.03 «Ներքին հիվանդություններ» մասնագիտությամբ բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար ներկայացված ատենախոսության վերաբերյալ

**ԹԵՄԱՅԻ ԱՐԴԻՎԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Ներկայացված աշխատանքը նվիրված է COVID-19-ի կլինիկական առանձնահատկությունների և ցիտոկինային պատասխանի փոփոխությունների ուսումնասիրությանը SARS-CoV-2 ՊՇՌ դրական և ՊՇՌ բացասական արդյունքով մեծահասակ պացիենտների շրջանում, հիվանդության տարբեր ժամկետներում:

ԱՀԿ տվյալներով COVID-19-ը արձանագրվել է աշխարհի 225 երկրներում, պատճառ է հանդիսացել ավելի քան 776 մլն հիվանդացության և 7 մլն մահացության:

Աշխատանքում կատարվել է ժամանակակից գրականության բազմակողմանի վերլուծություն, այն ընդգրկում է 193 սկզբնաղբյուր, որոնցից ավելի քան 90%-ը իրականացվել են վերջին 4 տարիների ընթացքում: Աշխատանքի գրականության վերլուծությունից պարզ է դառնում, որ չնայած COVID-19-ի իմունոպաթոգենեզի և կլինիկական ընթացքի մի շարք հարցեր ստացել են ապացուցողական լուծում, ցիտոկինային հոդմի ազդեցության հետ կապված բազմաթիվ հարցադրումներ դեռևս չունեն հստակ պատասխաններ և շարունակվում են նրանց կլինիկական և կանխորոշիչ նշանակությանը վերաբերող գիտահետազոտական աշխատանքները: SARS-CoV-2-ի նոր ի հայտ եկած տարբերակները համեմատաբար բարձր վարակելիության, ինչպես նաև հետպատվաստումային իմունիտետը «շրջանցելու» շնորհիվ շարունակաբար առաջացնում են COVID-19-ի համավարակի նոր ալիքներ, ինչը խորացնում է համաշխարհային առողջապահական ճգնաժամը: COVID-19-ով որոշ պացիենտների մոտ, հատկապես քրոնիկ ուղեկցող հիվանդությունների առկայության դեպքում հիվանդությունն արագ պրոգրեսիվում է՝ բերելով ծանր և ծայրահեղ ծանր ձևերի դրսևորման: Անհրաժեշտ է արձանագրել, որ համավարակի ընթացքում բազմաթիվ էին COVID-19-ի համաճարակաբանական անամնեզ և նույնատիպ կլինիկական պատկեր ունեցող պացիենտները, որոնց մոտ վիրուսը չի իդենտիֆիկացվել, սակայն հիվանդությունն ախտորոշվել է թոքերի տիպիկ ռադիոլոգիական պատկերով: COVID-19-ի ռադիոլոգիական

ախտորոշման հիմնական մեթոդ է համարվում կրծքավանդակի համակարգչային շերտագրումը, որն ունի բարձր զգայունություն և հնարավորություն է տալիս հայտնաբերել նաև COVID-19-ին բնորոշ թոքային փոփոխությունները ՊՇՌ- կրկնակի բացասական պատասխան ունեցող պացիենտների շրջանում: Այս դեպքերի համար ԱՀԿ-ի կողմից առաջարկվել է կիրառել ՀՄԴ-10 Ս07.2 կոդը, երբ նմանատիպ կլինիկական նշաններով անձանց մոտ վիրուսը չի իդենտիֆիկացվում, սակայն առկա է COVID-19-ի համաճարակաբանական, կլինիկական և ռադիոլոգիական ախտորոշում:

Աշխատանքի գրականության վերլուծությունից ակնհայտ է դառնում, որ COVID-19-ի պաթոգենեզը բազմազործոն է և պայմանավորված է ինչպես վիրուսի ուղղակի տոքսիկ ազդեցությամբ, ինտերֆերոնային I տիպի իմունային պատասխանի բնածին դեֆեկտով, այնպես էլ պրոբոբրոքային ցիտոկինների գերարտադրությամբ և ռենին-անգիոտենզինային համակարգի դիսֆունկցիայով: Վիրուսի արագ ռեպլիկացիան հանգեցնում է նրա ցիտոպաթիկ ազդեցության ուժեղացման՝ առաջացնելով պիրոպտոզ, որը բերում է իմունբոբրոքային պրոցեսի բուռն զարգացան և ցիտոկինային հողմի առաջացման: Վերջինս ունի կարևորագույն դեր SARS-CoV-2 վարակի պրոգրեսիայում և հանդիսանում է բազմաօրգանային վնասման գլխավոր պատճառ: Հայցորդը հստակ մատնանշել է աշխատանքում ուսումնասիրվող պրոբոբրոքային և հակաբոբրոքային ցիտոկինների դերը COVID-19-ի պաթոգենեզում, միևնույն ժամանակ ընդգծել է արդի գրականության մեջ առկա իրարամերժ դրույթները, ինչն էլ սույն գիտական հետազոտության հիմքն է հանդիսացել: Մասնավորապես, որոշ գիտական աշխատանքներ վկայում են COVID-19-ի ծանր ձևերով պացիենտների մոտ ՈւՆԳ-α-ի մակարդակի նշանակալի և հավաստի աճի մասին, մինչդեռ կան աշխատանքներ, որոնք ընդհակառակը, ցույց են տալիս, որ հիվանդության ծանր և ոչ ծանր խմբերում ՈւՆԳ-α-ի մակարդակների տարբերությունը նշանակալի չէ: Մի շարք գիտական աշխատանքներում արձանագրվում է ԻԼ-10-ի բարձր մակարդակի կապը COVID-19-ի ծանր ընթացքի և պրոգրեսի հետ, իսկ որոշ հետազոտություններում ենթադրվում է, որ SARS-CoV-2-ի նկատմամբ անվերահսկելի և ագրեսիվ իմունային պատասխանը կարող է պայմանավորված լինել էնդոգեն հակաբոբրոքային ԻԼ-10-ի ցածր մակարդակով, և ռեկոմբինանտ ԻԼ-10-ը առաջարկվում է սուր շնչական դիսթրես համախտանիշի բուժման նպատակով, ինչը կապված է ԻԼ-10-ի իմունակարգավորիչ և հակաֆիբրոտիկ ազդեցության հետ:

### **ՀԵՏԱԶՈՏՎԱԾ ՆՅՈՒԹԻ ԾԱՎԱԼԸ ԵՎ ՈՐԱԿԻ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ**

Ատենախոսությունը կազմված է Ներածություն, Գլուխ I «Գրականության տեսություն», Գլուխ II «Հետազոտության նյութ և մեթոդներ», Գլուխ III «COVID-19-ով պացիենտների կլինիկական նշանների և լաբորատոր ցուցանիշների վերլուծություն», Գլուխ IV «Ցիտոկինների հայտնաբերման հաճախականությունը և միջին մակարդակները COVID-19-ով պացիենտների տարբեր խմբերում», Գլուխ 5 «Լաբորատոր ցուցանիշների միջև կորելյացիոն վերլուծություն COVID-19-ով պացիենտների տարբեր խմբերում», Ամփոփում, Եզրակացություններ, Գրականություն (ընդգրկում է 193 անվանում) բաժիններից: Ատենախոսության ծավալը կազմում է 143 էջ, նկարների քանակը՝ 23, աղյուսակների քանակը՝ 32: Այս ամենը դիտարժան են դարձնում ներկայացված տվյալները և համապատասխանում են վիճակագրական մշակման մեթոդներին: Ատենախոսությունը, ընդհանուր առմամբ, ձևավորված է բավարար, բովանդակությունը ներկայացված է հստակ և

ընթեռնելի: Ներկայացված հինգ եզրակացությունները ամփոփված են հակիրճ և հստակ: Հետազոտությունն իրականացվել է Ինֆեկցիոն հիվանդությունների ազգային կենտրոնում 2020թ. սեպտեմբերից մինչև 2021թ. ապրիլ ընկած ժամանակահատվածում, երբ ամբողջ աշխարհում, այդ թվում <<-ում շրջանառել են SARS-CoV-2-ի “ալֆա”, “բետա” և “գամմա” տարբերակները, որոնց դեպքում մահաբերության ռիսկը գրեթե նույնն է: Հետազոտման մեջ ընդգրկվել են ընդհանուր թվով 270 պացիենտներ, որոնցից 56,3%-ը կազմել են իգական սեռի հիվանդները, մնացածը՝ արական: Միջին տարիքը կազմել է 62,6±12,427: Հոսպիտալացման միջին տևողությունը կազմել է 7,8±5,463մ/օր: Առավել հաճախ դիմելիություն դիտվել է հիվանդության 4-րդ, 5-րդ, 7-րդ, 8-րդ և 10-րդ օրերին:

<հիվանդներից կազմված 270 հոգանոց ընտրանքը բաժանվել է ենթախմբերի:

- ըստ քիթ-ըմպանի քսուկի SARS-CoV-2 ՊՇՌ արդյունքի՝ ՊՇՌ դրական և ՊՇՌ բացասական պացիենտներ:
  - ըստ ստացիոնար դիմելու ժամկետի՝ հիվանդության առաջինից մինչև 6-րդ օրը ներառյալ դիմած հիվանդները ընդգրկվել են առաջին շաբաթվա խմբում, 7-րդից մինչև 14-րդ օրը դիմածները՝ երկրորդ շաբաթվա խմբում:
- Մասնակցությունից բացառվել են այն պացիենտները, որոնք մինչ ստացիոնար դիմելը ստացել էին COVID-19-ի պատվաստում կամ որևէ հակավիրուսային, հակաբակտերիալ և հորմոնալ դեղամիջոցներ կամ վիտամիններ: Հետազոտությանը չեն մասնակցել նաև այն պացիենտները, որոնց մոտ դիտվել են այլ սուր ինֆեկցիոն հիվանդության նշաններ: Յուրահատուկ հետազոտություններից քիթըմպանի քսուկի ՊՇՌ կատարվել է Sansure Biotech արտադրության հավաքածուով ԻՀԱԿ-ի լաբորատորիայում, իսկ արյան մեջ ցիտոկինների քանակական որոշումը կատարվել է եռափուլ «սենդվիչ» պինդֆազային ԻՖԱ մեթոդով, Լ. Հովհաննիսյանի անվան սրտաբանության գիտահետազոտական ինստիտուտի իմունաբանական լաբորատորիայում:

### **ՎԻՃԱԿԱԳՐԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ**

Տվյալների վիճակագրական վերլուծությունն իրականացվել է Python ծրագրավորման լեզվով: Զանազակական ցուցանիշների նկարագրողական վերլուծության համար ներկայացվել են տվյալների միջինը, ստանդարտ շեղումը, առավելագույն և նվազագույն սահմանները, իսկ կատեգորիկ ցուցանիշների դեպքում՝ տոկոսային հարաբերությունը, հաճախականությունը: Ցուցանիշների միջինների և հաճախականությունների համեմատական վերլուծությունն իրականացվել է Ստյուդենտի T և Ֆիշերի թեստերի միջոցով: Ոչ պարամետրիկ տվյալների համար օգտագործվել են Ման Ուիլքոքսի և Վիլկոքսոնի թեստերը: Ցուցանիշների միջև կախվածության վերլուծության նպատակով կիրառվել է Սպիրմանի կորելյացիա: Բազմակատեգորիկ փոփոխականները վերլուծվել են լոգիստիկ ռեգրեսիաների միջոցով: Բոլոր իրականացված թեստերի և ռեգրեսիայի վստահության մակարդակը ընտրվել է 95%-ը, վիճակագրական նշանակությունը գնահատվել է  $p < 0,05$ :

### **ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ, ՆՐԱՆՑ ԳԻՏԱԿԱՆ ԵՎ ԿԻՐԱՌԱԿԱՆ ՆՇԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Ատենախոսական աշխատանքում ուսումնասիրվել և համեմատվել են COVID-19-ով SARS-CoV-2 ՊՇՌ դրական և ՊՇՌ բացասական պացիենտների խմբերում

կլինիկալաբորատոր ցուցանիշները, հետազոտվել և համեմատվել են վերոնշյալ խմբերում պրոբորբոքային (ՈւՆԳ-α) և հակաբորբոքային (ԻԼ-10) ցիտոկինների հայտնաբերման հաճախականությունը և միջին մակարդակները հիվանդության տարբեր ժամկետներում, վերլուծվել են ՈւՆԳ-α-ի և ԻԼ-10-ի միջին մակարդակները՝ կախված տենդից և հիմնական լաբորատոր ցուցանիշներից, ինչպես նաև գնահատվել է COVID-9-ով պացիենտների տարբեր խմբերում ուսումնասիրված ցիտոկինների և լաբորատոր ցուցանիշների միջև կորելյացիոն կապերը հիվանդության տարբեր փուլերում:

Ստացված արդյունքները վկայում են, որ SARS-CoV-2 ՊՇՌ դրական պացիենտների շրջանում արձանագրված կլինիկալաբորատոր փոփոխությունները, բացառությամբ որոշ լաբորատոր ցուցանիշների, ընդհանուր առմամբ նույնատիպ են կրկնակի ՊՇՌ բացասական պացիենտների շրջանում գրանցված շեղումներին: Երկու խմբերում արձանագրվել է հիվանդության աստիճանական սկիզբ՝ ընդհանուր թուլությունով, տենդով, հազով և դժվարացած շնչառությամբ: Դիտվել են նույնատիպ լաբորատոր փոփոխություններ՝ լիմֆոպենիա, նեյտրոֆիլիա, թրոմբոցիտոզ, CRP-ի և Ֆերիտինի բարձրացում, կոագուլոպաթիա: Երկու խմբերում ստացիոնար ընդունվելիս ՈւՆԳ-α-ն եղել է նորմալից բարձր, ԻԼ-10-ի բարձրացում գրանցվել է առավելագույնը մեկ քառորդի մոտ: ՊՇՌ դրական խմբում ՈւՆԳ-α-ի միջին մակարդակը հավաստի բարձր է եղել հիվանդության 5-րդ, 8-րդ և 10-րդ օրերին, մինչդեռ ԻԼ-10-ի միջին մակարդակը՝ հավաստի բարձր միայն 5-րդ օրը: ՊՇՌ բացասական խմբում և ՈւՆԳ-α-ի, և ԻԼ-10-ի միջին արժեքները բարձր են եղել 8-9-րդ օրերին (հիվանդության 2-րդ շաբաթում): Երկու խմբերում կատարվել է ցիտոկինային պատասխանի համեմատական վերլուծություն: ՈւՆԳ-α-ի և ԻԼ-10-ի հայտնաբերման հաճախականությունների ու միջին մակարդակների հավաստի տարբերություններ չեն գրանցվել, միայն 10-րդ օրը ՊՇՌ դրական խմբում ՈւՆԳ-α-ի և ԻԼ-10-ի միջին արժեքները բարձր են եղել ՊՇՌ բացասական խմբի համեմատ:

Աշխատանքում ստացված արդյունքները փաստում են, որ COVID-19 ՊՇՌ դրական և ՊՇՌ բացասական խմբերում հիվանդության սուբֆերրիլ տենդով ընթացքի դեպքում ևս տեղի է ունենում ՈւՆԳ-α-ի արտադրության խթանում, ինչը ոչ ադեկվատ հակաբորբոքային պատասխանի արդյունքում կարող է նպաստել հիվանդության ծանր ձևի զարգացմանը: Երկու խմբերում արյան թթվածնով հագեցվածության ( $SpO_2$ ) ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ ԻԼ-10-ի միջին մակարդակը  $SpO_2 < 88\%$  ցուցանիշ ունեցողների մոտ գերազանցել է  $SpO_2$ -ի 88-92% ցուցանիշով պացիենտների համեմատ, ինչը թույլ է տալիս փաստել, որ COVID-19-ի ծանր և ծայրահեղ ծանր ընթացքի դեպքում տեղի է ունենում նաև հակաբորբոքային ցիտոկինների արտադրության խթանում: Աշխատանքում ներկայացված վերլուծությունը վկայում է, որ երկու խմբերում հիվանդության երկրորդ շաբաթում ԱԼՏ-ի, ԱՍՏ-ի և ԳԳՏ-ի մակարդակների բարձրացումը անհրաժեշտ է գնահատել որպես COVID-19-ի հնարավոր ծանր ընթացքի օբյեկտիվ ցուցանիշ:

Կորելյացիոն վերլուծությամբ ցույց է տրվել, որ COVID-19 ՊՇՌ դրական խմբում հիվանդության առաջին շաբաթում ՈւՆԳ-α-ի և ԻԼ-10-ի միջև առկա է դրական կորելյացիոն կապ, սակայն հիվանդության երկրորդ շաբաթում այդ կապը նշանակալի չէ, ինչն էլ վկայում է հիվանդության երկրորդ շաբաթում էնդոգեն հակաբորբոքային ԻԼ-10-ի ցածր մակարդակի, հետևաբար նաև՝ իմունոկոմպետենտ բջիջների դեֆիցիտի մասին, որն էլ նպաստում է անվերահսկելի ցիտոկինային հոդմի զարգացմանը:

Աշխատանքում կատարված լոգիստիկ ռեգրեսիայի անալիզի արդյունքում ցույց է տրվել, որ COVID-19 ՊՇՌ դրական խմբում ՈւՆԳ-α-ի կանխորոշիչ նշանակությունը հիվանդության ծանր և ծայրահեղ ծանր ձևերի զարգացման համար աննշան է, իսկ ԻԼ-10-ի մակարդակը կանխորոշիչ է միայն հիվանդության ծանր ձևի զարգացման համար:

Այսպիսով հայցորդի ատենախոսական աշխատանքում ստացված տվյալները փաստում են, որ COVID-19 ՊՇՌ դրական և ՊՇՌ բացասական պացիենտների շրջանում հիվանդության երկրորդ շաբաթում կարող է վկայել օրգանիզմում իմունոկոմպետենտ բջիջների դեֆիցիտի մասին, որը նպաստում է SARS-CoV-2-ով ինդուկցված ՈւՆԳ-α-ի անվերահսկելի արտադրությանը՝ հանգեցնելով COVID-19-ի ծանր ընթացքին և հնարավոր անբարենպաստ ելքին:

Որպես դիտողություններ ցանկանում ենք նշել.

- Ցանկալի կլիներ, որ ատենախոսական աշխատանքում որպես հիվանդության ախտորոշիչ մեթոդ կատարվեր նաև բրոնխոալվեոլյար լավաժի հեղուկի ՊՇՌ-SARS-CoV-2-ի վերաբերյալ, ինչը կնպաստեր COVID-19-ի էթիոլոգիական ախտորոշմանը և առավել իրատեսական կդարձներ կատարված գիտական աշխատանքի արդյունքները:
- Ցանկալի կլիներ, որ ատենախոսական աշխատանքում ուսումնասիրված ցիտոկինների միջին մակարդակների ուսումնասիրությունը կատարվեր ոչ միայն հիվանդության տարբեր փուլերում, այլ նաև ըստ առանձին տարիքային խմբերի:

**Քննարկման մասնակիցներն են՝**

Մ.Հ. Դանելյան, Մ.Հ. Գ. Ն. Թամանյան,  
Ր.Գ.Թ. Ս. Գ. Բարդախյան, Ր.Գ.Թ. Լ. Բ. Մուրադյան, Ր.Գ.Թ. Ն. Հ. Մուրադյան, Ր.Գ.Թ. Ռ. Վ. Ավագյան,  
Ր.Գ.Թ. Ա. Ս. Տեր-Գրիգորյան, Ր.Գ.Թ. Ե. Կ. Հակոբյան, Ր.Գ.Թ. Ն. Ա. Մելքիկյան, Ր.Գ.Թ. Հ. Ս. Խաչատրյան,  
Կ.Գ.Թ. Լ. Ս. Սահակյան, Կ.Գ.Թ. Կ. Ի. Բարսեղյան, Կ.Գ.Թ. Ա. Ա. Ղեպանյան, Կ.Գ.Թ. Մ. Մ. Գինովյան,  
Ր.Գ.Թ. Վ. Ս. Վարդանյան:

Նիստի նախագահ՝



Ր.Գ.Թ. Հ. Ս. Խաչատրյան

Ատենախոսությունը քննարկվել է ՀՀ ԱՆ ««Յոյան» արյունաբանության և ուռուցքաբանության կենտրոնի» գիտական խորհրդի նիստում « 04» նոյեմբերի, 2024թ. (նիստ թիվ 04/24):

## ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆ

Արշակ Գառնիկի Ղազարյանի «COVID-19-ի կլինիկական առանձնահատկությունները և ցիտոկինային պատասխանի նշանակությունը մեծահասակների շրջանում» թեմայով, ԺԴ.00.03 «Ներքին հիվանդություններ» մասնագիտությամբ բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար ներկայացված ատենախոսության և սեղմագրի վերաբերյալ

Արշակ Գառնիկի Ղազարյանի «COVID-19-ի կլինիկական առանձնահատկությունները և ցիտոկինային պատասխանի նշանակությունը մեծահասակների շրջանում» թեմայով ատենախոսությունը կարելի է բնութագրել որպես ինքնուրույն կատարված ավարտուն գիտական աշխատանք: Թեմայի արդիականությունը հիմնավորված է: Ներկայացված դիտողությունները չեն նվազեցնում ատենախոսական աշխատանքի գիտա-գործնական նշանակությունը: Ատենախոսական աշխատանքը պարունակում է տեսական և գործնական նշանակություն ունեցող նոր տվյալներ և հիմնավորված եզրահանգումներ: Հետազոտության նյութը ծավալուն է, ստացված արդյունքները՝ հավաստի: Հեղինակի կողմից ձևակերպված եզրակացություններն ու գործնական առաջարկությունները արժանահավատ են և լիովին բխում են ստացված արդյունքներից: Աշխատանքի գիտական նորույթն ու գիտագործնական նշանակությունն ակնհայտ են:

Աշխատանքը համապատասխանում է ՀՀ ԲԿԳԿ-ի ԺԴ.00.03 «Ներքին հիվանդություններ» մասնագիտությամբ թեկնածուական ատենախոսությանը ներկայացվող չափանիշներին:

ՀՀ ԱՆ ««Յոյան» արյունաբանության և ուռուցքաբանության կենտրոն» ՓԲԸ գիտական խորհրդի նիստի նախագահ՝

բ.գ.թ. Հ.Ս.Խաչատրյան

