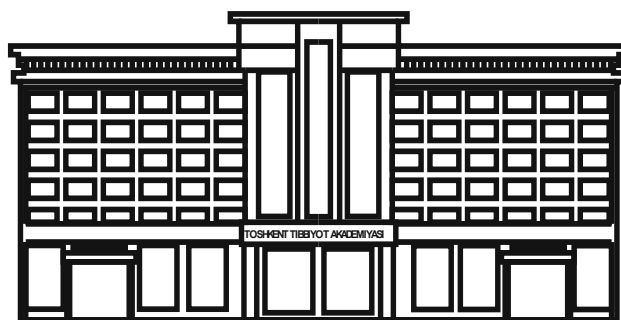


ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2018 №2

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI AXBOROTNOMASI



ВЕСТНИК

ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

ТАҲРИР ҲАЙЪАТИ

Бош муҳаррир

проф. Л.Н. Туйчиев

Маъсул котиб

проф. Иноятова Ф.Ҳ.

Таҳрир аъзолари

**акад. Аляви А.Л., проф. Бахритдинова Ф.А.,
проф. Гадаев А.Г., акад. Даминов Т.А., акад. Каримов Ш.И.,
проф. Комилов Х.П., проф. Мавлянов И.Р., проф. Нажмутдинова Д.К.,
проф. Тешаев О.Р., проф. Шайхова Г.И.**

Таҳрир кенгаши

проф. Агзамходжаев Т.С. (Тошкент)

проф. Азимов М.И. (Тошкент)

проф. Азизов Н.К. (Тошкент)

проф. Акилов Ф.О. (Тошкент)

проф. Асамов Р.Э. (Тошкент)

проф. Ахмедов Р.М. (Бухоро)

проф. Аюпова Ф.М. (Тошкент)

проф. Бобожонов Б.Д. (Тошкент)

проф. Гиясов З.А. (Тошкент)

проф. Закирходжаев Ш.Я. (Тошкент)

проф. Ирсалиев Х.И. (Тошкент)

проф. Камилов А.И. (Тошкент)

проф. Каримов М.Ш. (Тошкент)

проф. Каюмов У.К. (Тошкент)

акад. Курбанов Р.Д. (Тошкент)

проф. Мавлянходжаев Р.Ш. (Тошкент)

проф. Мамасолиев Н.С. (Тошкент)

проф. Наврузов С.Н. (Тошкент)

акад. Назыров Ф.Г. (Тошкент)

проф. Охунов А.О. (Тошкент)

проф. Парпиева Н.Н. (Тошкент)

проф. Рахимбаева Г.С. (Тошкент)

проф. Рустамова М.Т. (Тошкент)

акад. Саатов Т.С. (Тошкент)

проф. Сабирова Р. А. (Тошкент)

проф. Халиков П.Х. (Тошкент)

проф. Ходжибеков М.Х. (Тошкент)

проф. Шомирзаев Н.Х. (Тошкент)

РОЛЬ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБРАЗОВАНИЯ В ПОДГОТОВКЕ ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

Туйчиев Л.Н., Халматова Б.Т.

УМУМИЙ АМАЛИЁТ ШИФОКОРИНИ ТАЙЁРЛАШДА СИМУЛЯЦИОН ТАЪЛИМНИНГ ЎРНИ

Туйчиев Л.Н., Халматова Б.Т.

THE ROLE OF SIMULATION EDUCATION IN THE PREPARATION OF THE DOCTORS OF GENERAL PRACTICE

Tuychiev L.N., Khalmatova B.T.

Ташкентская медицинская академия

Юқори технологик тиббиёт авж олиб бораётган даврда тиббий хизмат кўрсатишга бўлган талаб ортиб бормоқда. Мутахассислар, тиббиёт корхоналари, ҳамда соғлиқни сақлаш тизимини кўрсаткичлари баҳолаш негизидан авваломбор даволанган беморлар ҳаётининг сифати ётади. Тиббиёт олийгоҳларида талабаларни ўқитиш асосининг камидан 50% уни бемор тўшаги ёнида ўқитиш, даво-профилактика муассасаларида амалиёт ўтиш ташкил қилади. Симуляцион таълим талабаларни клиник фанлардан тайёрлашда амалий кўникмаларни ўргатишнинг муҳим босқичи ҳисобланади.

Калит сўзлар: симуляцион таълим, инновационн технологиялар, юқори технологик тиббиёт, амалий кўникмалар, умумий амалиёт шифокорини тайёрлаш.

In the modern world, in the era of rapid development of high-tech medicine, society requires high demands for the quality of the provision of the medical services. Especially this criteria and the patient's quality of life after the treatment, should underlie in the assessment of professional activity of individual specialists and institutions and the entire level of health in general. The basis of the training of specialist at medical institution is work at the patient's bedside, practice in the medical and preventive intuitions, which should consist not less than 50% of the classroom time at the study of professional disciplines. Simulation education will be important complement and the tool for the pre-clinical phase of training and improving of practical skills.

Key words: simulation education, innovative technologies, high- tech medicine, practical skills, preparation of the doctors of general practice.

Реализация приоритетных национальных проектов в сфере здравоохранения, процессы реформирования и модернизации отрасли с особой остротой выявили проблему профессиональной подготовки медицинских работников. Повсеместно в отрасли ощущается острый дефицит специалистов высокой квалификации. Поэтому закономерно, что одним из главных направлений в сфере высшего медицинского образования является необходимость значительного усиления практического аспекта подготовки будущих врачей при сохранении должного уровня теоретических знаний.

Качество оказания медицинской помощи пациентам напрямую зависит от уровня подготовки медицинских специалистов, владеющих современными методами диагностики и лечения заболеваний, способных применять на практике новейшие достижения медицинской науки.

Подготовка врача в современных условиях строится не только с позиций получения обучающимися определенного набора знаний, но и освоения практических навыков и умений в соответствии с требованиями государственного образовательного стандарта. В настоящее время реализация практико-ориентированного обучения требует от студента-медика не просто знания техники выполнения той или иной процедуры, но и овладения определенным набором методик и манипуляций, большую часть которых к моменту окончания медицинского вуза он должен уметь выполнять самостоятельно.

Программа подготовки, направления деятельности и задачи, которые поставлены перед врачом общей практики вытекают из требований к его профессиональной компетентности, разработанных на основании международных программ. Подготовить такого специалиста – дело непростое, поскольку врач общей практики должен обла-

дать большим перечнем профессиональных компетенций: знаний, умений и, самое главное, практических навыков.

Именно состояние клинической подготовки студента характеризуется, на наш взгляд, как очень сложный и «больной» вопрос в работе любого вуза, независимо от его статуса и величины. С одной стороны, все возрастающие требования новых государственных образовательных стандартов к профессиональным компетенциям выпускников, а с другой, нерешенные проблемы клинических кафедр, которые испытывают общеизвестные трудности в своей работе. Все это во многом затрудняет подготовку специалистов уже на начальных этапах клинического обучения. При прохождении клинических дисциплин далеко не всегда осуществляется полноценный разбор каждого из курируемых больных, тем более не всегда осуществляется контроль преподавателя за качеством выполнения каждым студентом объективного обследования пациента. В реальной клинике эта ситуация усугубляется отсутствием индивидуальной обеспеченности студентов тематическими больными и вынужденной работой в группе. Как разумное и необходимое направление в учебном процессе нам видится появление возможностей в организации фантомного и симуляционного обучения студентов. Это важно именно для студентов, начиная с 1-го курса, а не для студентов старших курсов, так как с 2017-2018 учебного года во всех медицинских вузах республики начали преподавать предмет «Введение в клинику».

В конце XX века в мире наступило осознание того, что медицинское образование не успевает за быстро меняющимися требованиями системы здравоохранения, в связи с чем была сформулирована принципиально новая концептуальная модель медицинского образования, которая декларирует новый подход – «образование через всю

РОЛЬ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБРАЗОВАНИЯ В ПОДГОТОВКЕ ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

жизнь». Стало понятно, что традиционное медицинское образование, подразумевавшее подготовку специалистов с медицинским образованием в виде лекций, практических занятий с отработкой манипуляций на простейших фантомах и тренажерах, семинаров, участие обучающихся в медицинской деятельности под контролем общих и непосредственных руководителей во время производственных практик требует тщательного пересмотра.

В последнее десятилетие произошли серьезные изменения в технологиях обучения, появились тренажеры и симуляторы, позволяющие отрабатывать как самостоятельные, так и согласованные действия группы.

В Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП-3775 от 5 июня 2018 года «О дополнительных мерах по повышению качества образования в высших образовательных учреждениях и обеспечению их активного участия в осуществляемых в стране широкомасштабных реформах» отмечено, что в последние годы в стране принимаются широкомасштабные меры по созданию системы высшего образования, соответствующей приоритетным направлениям социально-экономического развития и требованиям международных стандартов. Как указано в данном Постановлении, одной из главных причин, препятствующих повышению качества образования в высших образовательных учреждениях, является несоответствие процесса организации обучения современным требованиям.

Наряду с этим хотелось бы отметить, что эффективность практического обучения неразрывно связана с методикой проведения практических занятий, их учебно-методическим обеспечением. Материально-техническое обеспечение учебного процесса является необходимым условием для качественной подготовки специалистов в соответствии с требованиями учебных планов и программ.

В связи с этим сегодня нужно изменить характер и функции профессионального образования: оно должно не только передавать знания, формировать умения, но и развивать способности к самоопределению, готовить будущих специалистов к самостоятельным действиям, учить их нести ответственность за себя и свои поступки. Нужно качественно изменить и характер взаимодействия преподавателя и студентов. Студент должен стать не столько объектом обучения, сколько субъектом этого процесса, а преподаватель – его организатором. Нужно обеспечить переход от обучения фактическим знаниям к осмыслению событий, обретению навыков и применению в жизни того, что накоплено при обучении.

Когда речь идет о подготовке врачей общей практики, необходимо осознать тот факт, что наряду с большими успехами в процессе международной интеграции, имеются проблемы в материально-техническом оснащении медицинских вузов. Сегодня нельзя готовить врачей без симуляционных центров. Несомненно, в каждом медицинском вузе нашей республики имеются фантомы, муляжи, тренажеры для отработки практических навыков. Но вместе следует признать, что эти приспособления морально устарели и не соответствуют международным стандартам.

На современном этапе развития высшего медицинского образования актуальным является использование в учебном процессе современных фантомов и симуляторов. Это обусловлено тем, что не всегда на клинических базах кафедр имеется возможность показать определенные патологические состояния. В некоторых случаях студенты не имеют возможности, в том числе с точки зрения деонтологии, отработать отдельные приемы медицинских манипуляций: сердечно-легочной реанимации, внутривенных, внутримышечных инъекций и т.д. Для решения этой проблемы оптимальным является организация на базе высших учебных заведений центров симуляционной медицины [1,6].

Симуляция (simulatio – от лат. «притворство») – это искусство имитировать реальность, ложное изображение болезни или отдельных ее симптомов, при котором обучаемый действует в предлагаемой обстановке и знает об этом [3]. При симуляционном обучении главное – приобретение необходимых теоретических знаний и практических умений без нанесения вреда здоровью человека, при сохранении полноты и реалистичности моделирования.

Появление высоких технологий в медицине, ускорение темпа жизни, нарастающий объем знаний, внедрение новых лечебно-диагностических методик – все это ставит перед современной системой медицинского образования задачи по разработке качественно новых подходов к подготовке кадров для здравоохранения. Принцип практического обучения «Смотри и повторяй» перестал отвечать современным требованиям.

Уже накоплен большой опыт, доказывающий эффективность симуляционного обучения. Получены многочисленные доказательства, свидетельствующие об успешном переносе приобретенных врачом навыков работы на пациента [9,10], что не могло не привести к экстенсивному развитию сети симуляционных центров. Так, за пять лет, с 2003 по 2008 гг., в США резко возросло количество резидентур, где используется симуляционное обучение врачей, специализирующихся по неотложной медицине: в 2003 году симуляционное обучение существовало в 33 (29%) резидентурах из 134 опрошенных, а в 2008 году – в 114 (85%) [11].

Наряду с вышесказанным, нужно отметить, что для обеспечения высокого качества практической подготовки студентов только наличия тренажеров недостаточно. Необходимо использование определенных педагогических технологий, обеспечивающих преемственность системы отработки и совершенствования практических навыков и подготовку к выполнению профессиональной деятельности на всех этапах обучения студентов [5].

Основными задачами симуляционного обучения являются:

- формирование высокого уровня практических навыков по методике и правилам аускультации легких и сердца;
- подготовка профессионально компетентного специалиста, способного диагностировать и применить в клинической ситуации свои знания и практические навыки: выявление основных и побочных дыхательных шумов, механизм их возникновения и диагностическое значение. Распознавание тонов сердца в норме и патологии. Определение шумов сердца, механизм их возникновения, диагностическое значение;
- контроль качества формирования практической профессиональной компетентности на основе решения тестов, ситуационных задач и проведения экзаменов.

Симуляционное обучение не является противопоставлением традиционному обучению «у постели пациента». Каким бы высокотехнологичным ни был симулятор-тренажер пациента, он не сможет заменить реального больного. Образование, полученное только с использованием симуляционных технологий, будет однобоким, так как многогранное «лечение пациента» будет заменено выполнением ограниченного комплекса практических навыков, пусть и детально отработанных.

Симуляционное обучение и обучение «у постели пациента» – взаимодополняющие составные части современного медицинского образования.

Во-первых, это клинический опыт в виртуальной среде без риска для пациента, особенно при отработке инвазивных диагностических и лечебных процедур, жизнеугрожающей патологии.

Во-вторых, тренинги в удобное время, независимо от работы клиники и наличия пациентов, отработка дей-

ствий при редкой патологии, когда в период клинических занятий пациенты с данными заболеваниями отсутствуют.

В-третьих, неограниченное число повторов отработанных навыков.

Только в рамках симуляционного обучения можно многократными повторениями довести до автоматизма не только способность выполнять действие, но и отработать способ выполнения сложных действий, обеспечиваемый совокупностью знаний и навыков. В частности, в США и в странах Западной Европы симуляция широко используется в «Crisis Resource Management» (CRM). В CRM симуляция спланирована таким образом, что обучаемые постоянно сталкиваются с типичными трудностями профессиональной деятельности, которые специально создаются в период обучения, чтобы в будущем врач мог лучше управлять этими трудностями. Такая проблема, как фиксация ошибок, возникающих тогда, когда люди последовательно, но неправильно формируют предположение о ситуации, может быть частью симуляционного обучения. При разборе ошибок участники могут видеть, при каких условиях такие ошибки появляются, какие стратегии, возможно, помогут предотвратить эти ошибки [4].

Возможность проводить обучение так часто, как это необходимо, управляя при этом сложными сценариями, предоставляет возможность подготовить будущего врача не только к оказанию качественной помощи пациенту, но и сделать ее наиболее полной, последовательной и надежной.

В-четвертых, использование симуляционных технологий приводит к выраженному снижению «стресса-контакта» с пациентом, если выполняемые пациенту манипуляции были до этого отработаны на симуляторах.

Наличие психологических барьеров у студентов при выполнении как инвазивных, так и неинвазивных процедур приводят к тому, что они избегают самостоятельного их выполнения. Данные психологические барьеры практически исчезают, если данные действия уже были отработаны на тренажерах пациента [7].

В-пятых, симуляционное обучение позволяет проводить реальную детальную педагогическую аттестацию и давать объективную оценку достигнутого уровня мастерства. Объективность аттестации достигается тем, что часть функций контроля берет на себя виртуальный тренажер.

Симуляционное обучение – это реальный механизм повышения компетентности выпускаемых университетом специалистов. К сожалению, у нас еще нет сложившихся традиций симуляционного обучения, как это наблюдается, например, в медицинских вузах Европы, США, Израиля, России, где этот вид обучения применяется уже несколько десятилетий. В этих странах симуляционная аттестация специалистов проводится регулярно, независимо от их квалификации, места работы и медицинской специальности. Практически аксиомой является допуск студента к пациенту только после прохождения симуляционного обучения.

Симуляционное обучение в странах СНГ постепенно становится неотъемлемой частью деятельности медицинских вузов и организаций здравоохранения, что нашло свое отражение в государственных программах развития здравоохранения и медицинского образования в России, Казахстане. Симуляционные центры открыты практически во всех медицинских вузах России, Казахстана, ведущих университетах Кыргызстана и Таджикистана [8].

В соответствии с растущими требованиями общества и работодателей в отношении уровня подготовки медицинских кадров, способности принимать самостоятельные клинические решения, будущие медицинские работники в ходе обучения должны не только осваивать

стандартные манипуляции, но и развивать навыки принятия клинических решений.

В основе высшей медицинской школы лежит академическая триада: фундаментальное образование, клиническая практика и научные исследования, которая создает предпосылки для подготовки качественно нового специалиста [2]. Совершенствование качества подготовки врача общей практики заключается не только в улучшении содержания подготовки специалиста, но и в совершенствовании форм и методов обучения, организации учебного процесса в соответствии с закономерностями процесса усвоения.

Современное медицинское образование сталкивается с происходящей технологической революцией, изменением информационной среды вокруг нас. Высокие современные требования к освоению практических навыков студентами-медиками, к актуализации учебного материала и приближению образовательной среды к новой среде практического здравоохранения делают виртуальные технологии в медицинском образовании ключевым направлением развития высшей медицинской школы.

Однако, несмотря на очевидные преимущества симуляционного технологий, ряд причин препятствуют их широкому распространению: высокая стоимость обучающей техники; отсутствие общепринятых утвержденных методик; дефицит преподавательских кадров, владеющих приемами симуляционного обучения. Но эти проблемы являются решаемыми. Главной задачей на сегодняшний день является создание симуляционных центров для медицинских вузов Республики Узбекистан.

Для успешной реализации программы симуляционного обучения в медицине в Республике Узбекистан предлагается:

1. Разработать концепцию симуляционного обучения, которая в дальнейшем трансформируется в Государственную Программу. Основная цель – допуск к пациенту только после прохождения симуляционного тренинга и сдачи теста (экзамен, аккредитация, аттестация) на тренажерах, роботах, симуляторах. Это касается всего медицинского персонала.

2. В разработке концепции использовать опыт и уже существующие в других странах стандарты, в том числе и в России, и адаптировать их к нашей системе.

3. В обязательном порядке определить объёмы, сроки и источники финансирования данной программы с учетом использования принципа государственно-частного партнерства.

4. Определить количество и назначение центров. При каждом вузе обязательно организовать центр, на его базе разумно разместить классы для обучения среднего медицинского персонала (экономия средств и людских ресурсов). Высокотехнологичные специализированные роботы, симуляторы по кардиохирургии, офтальмохирургии, нейрохирургии, отоларингологии, всем видам эндоскопических вмешательств, реанимации-анестезиологии (роботы VI класса реалистичности) и другие высокоспециализированные симуляторы разместить в отдельном центре для обучения и аккредитации врачей.

5. Во избежание нерационального расходования времени, средств и прочих ресурсов необходимо с самого начала определить стандарты для симуляционных центров всей страны, прописать единые процедуры оценки, методики обучения, технические характеристики учебного оборудования, критерии оценки и т.п.

В современном мире, в эпоху бурного развития высокотехнологичной медицины общество предъявляет повышенные требования к качеству оказания медицинских услуг. Именно этот показатель и качество жизни пациентов после проведенного лечения должны лежать в осно-

РОЛЬ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБРАЗОВАНИЯ В ПОДГОТОВКЕ ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

ве оценки профессиональной деятельности отдельных специалистов и учреждений, а также уровня здравоохранения в целом. Создание специализированных центров имитационного обучения действительно могло бы стать фактором повышения качества подготовки отечественных медиков на современном этапе.

Безусловно, основой подготовки специалиста в медицинском вузе является работа у постели больного, производственная практика в лечебно-профилактических учреждениях, составляющие не менее 50% аудиторного времени при изучении профессиональных дисциплин. Симуляционное обучение будет служить важным дополнением и инструментом для предваряющей клинический этап подготовки и совершенствования практических навыков.

Литература

1. Арасланова А.А. Интеграция науки, образования и производства: синергетический эффект // Философия образования. – 2011. – №1. – С. 26-31.
2. Ахмадьярова Б.С., Шустеров Ю.А., Риклефс В.П. и др. Опыт внедрения алгоритмизированного виртуального пациента в педагогическую практику по дисциплине «офтальмология» // Мед. образование и проф. развитие. – 2017. – №2-3. – С. 12-19.
3. Блохин Б.М., Гаврютина И.В., Овчаренко Е.Ю. Симуляционное обучение навыкам работы в команде // Виртуальные технологии в медицине. – 2012. – №1. – С. 18-20.
4. Блохин Б.М. и др. Обучение симуляционными методами актуальным вопросам в неотложной педиатрии // 1-я Всероссийская конференция по симуляционному обучению в медицине критических состояний с международным участием. – М., 2012. – С. 18-21.
5. Горшков М.Д., Федоров А.В. Классификация симуляционного оборудования // Виртуальные технологии в медицине. – 2012. – №1. – С. 35-39.
6. Ехалов В.В., Слива В.И., Станин Д.М. и др. Принципы подготовки врачей-интернов разных специальностей по циклу «Неотложные состояния» // Медицина неотложных состояний. – 2011. – №4(35). – С. 126-128
7. Мещерякова М.А., Подчерняева Н.С., Шубина Л.Б. Обучение профессиональным мануальным умениям и оценка уровня их сформированности у студентов медицинских вузов // Врач. – 2007. – №7. – С. 81-83.
8. Риклефс В.П., Досмагамбетова Р.С. Факторы успеха симуляционного обучения с использованием высокотехнологичных симуляторов в медицинском вузе // 1-я Всероссийская конференция по симуляционному обучению в медицине критических состояний с международным участием. – М., 2012. – С. 78-82.
9. Hallikainen H., Väisänen O., Randell T. et al. Teaching anaesthesia induction to medical students: comparison between full-scale simulation and supervised teaching in the operating theatre // Europ. J. Anaesth. – 2009. – Vol. 26. – P. 101-104.
10. Murin S., Stollenwerk N.S. Simulation in procedural training: at the tipping point // Chest. – 2010. – Vol. 137. – P. 1009-1011.
11. Okuda Y., Bond W., Bonfante G. et al. National growth in simulation training within emergency medicine residency programs, 2003-2008 // Acad. Emerg. Med. – 2008. – Vol. 15. – P. 1113-1116.

РОЛЬ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБРАЗОВАНИЯ В ПОДГОТОВКЕ ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

Түйчиев Л.Н., Халматова Б.Т.

В современном мире, в эпоху бурного развития высокотехнологичной медицины общество предъявляет повышенные требования к качеству оказания медицинских услуг. Именно этот показатель и качество жизни пациентов после проведенного лечения должны лежать в основе оценки профессиональной деятельности отдельных специалистов и учреждений, а также уровня здравоохранения в целом. Основой подготовки специалиста в медицинском вузе является работа у постели больного, производственная практика в лечебно-профилактических учреждениях, составляющие не менее 50% аудиторного времени при изучении профессиональных дисциплин. Симуляционное обучение будет служить важным дополнением и инструментом для предваряющей клинический этап подготовки и совершенствования практических навыков.

Ключевые слова: симуляционное обучение, инновационные технологии, высокотехнологичная медицина, практические навыки, подготовка врача общей практики.



ПОДХОД К ОБУЧЕНИЮ МАТЕМАТИКЕ, ИНФОРМАТИКЕ, ИНФОРМАЦИОННЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ И ИХ ИНТЕГРАЦИИ В МЕДИЦИНСКИХ ВУЗАХ

Марасулов А.Ф., Базарбаев М.И., Сайфуллаева Д.И., Сафаров У.К.

МАТЕМАТИКА, ИНФОРМАТИКА АХБОРОТ ТЕХНОЛОГИЯЛАРИНИ ЎҚИТИШ ВА УЛАРНИ ТИББИЁТ ОЛИЙ ЎҚУВ ЮРТЛАРИ ИНТЕГРАЦИЯЛАШТИРИШ МАСАЛАЛАРИГА ЙЎНАЛТИРИШ

Марасулов А.Ф., Базарбаев М.И., Сайфуллаева Д.И., Сафаров У.К.

THE APPROACH TO TEACHING MATHEMATICS, COMPUTER SCIENCE, INFORMATION TECHNOLOGIES AND THEIR INTEGRATION IN MEDICAL UNIVERSITIES

Marasulov A.F., Bazarbaev M.I., Sayfullaeva D.I., Safarov U.K.

Ташкентская медицинская академия

Математика, ахборот технологияларини ўқитиш ва уларни тиббиёт олий ўқув юртларига интеграция масалаларини ҳал қилиш учун қуйидаги ёндашув таклиф этилади: тиббий амалиётда математик усулларни технологик қўллаш усулларини ва тиббий тадқиқотларни мустақил олиб бориш услубларини ўргатиш; компьютерда моделлаштиришни ахборот технологиялари фанлари масалаларини тиббиёт ва биология фанлари масалалари билан бирлаштирадиган восита сифатида фойдаланиш; тиббий таълимда табиий ва математик фанларни интеграллашган равишда ўқитиш; ўқув жараёни элементларини математик усуллар асосида шакллантириш имкониятларидан фойдаланиш.

Калит сўзлар: *тиббий таълим муассасасида математика, информатика ва ахборот технологияларини ўқитиш муаммолари ва интеграцияси.*

The authors propose an approach to teaching mathematics, computer science, information technologies and their integration in medical universities, based on the methods of technological application of mathematical methods in medical practice and in the independent conduct of medical research; the use of computer modeling as a way of combining informatics with the solution of questions of medical and biological disciplines; integration of education in natural and mathematical disciplines in medical education; use of opportunities for formalizing the elements of the educational process on the basis of mathematical methods.

Key words: *problems of teaching mathematics, computer science, information technologies and their integration in medical universities.*

В настоящее время проблема повышения уровня математических знаний будущих специалистов медицинского вуза стоит достаточно остро. Не секрет, что арсенал школьных знаний по математике у многих студентов младших курсов невелик, и применение математических методов вызывает существенные трудности в процессе обучения. В то же время значение этих методов имеет важнейшее значение в овладении специальностью. Поэтому так важен анализ содержания задач в курсе высшей математики медицинского вуза [8].

Изучение математики вносит весомый вклад в умственное развитие человека, вырабатывает способности к логике, анализу и дедукции. Развивая свои математические способности, студенты учатся планировать конкретные действия при выполнении определенных задач, составлять алгоритмы, систематизировать и анализировать данные.

В процессе обучения в медицинском вузе студенты осознают, что математика выступает в роли предмета базового высшего образования. Однако, обладая, как правило, гуманитарным складом ума, студенты медицинского вуза зачастую испытывают сложности при изучении курса высшей математики и считают его второстепенным по сравнению с клиническими дисциплинами. В то же время в условиях возрастания технологического уровня медицинской аппаратуры и развития методов диагностики и терапии будущему врачу необходимо обладать хорошей математической подготовкой.

Изучение высшей математики дает понятие об основных математических методах, широко применяемых в медицине, а также о возможностях реализации этих методов с помощью современных персональных компьютеров. Важно также, что курс высшей математики и математической статистики, изучаемый в медицинских вузах на первом курсе, является основой для дальнейшего изучения дисциплин математической направленности (в том числе – математического моделирования в медицине и биологии).

В связи с этим для того, чтобы усилить стремление студентов медвузов к изучению математики, ее пониманию и дальнейшему применению в практике, целесообразно использовать на занятиях различные методы обучения: проблемный, репродуктивный, исследовательский, частично-поисковый (эвристический), концентрировать внимание на подробном изучении проблемных тем и задач [2,11,15]. Важна и дифференциация в процессе обучения высшей математике [14], хотя в ряде случаев при изложении материала целесообразно пожертвовать строгостью и точностью изложения, не стремясь к максимальной полноте освещения вопроса и разъясняя сложные понятия «на пальцах» [13].

Безусловно, эффективное практическое применение математических методов и построение математических моделей в медицине возможны лишь при условии приобретения прочных математических знаний в процессе обучения дисциплинам математического профиля. В связи с

этим требуется расширение совокупности задач медицинского содержания в курсе высшей математики и математической статистики медицинского вуза [1].

Повысить качество обучения, как нам представляется, можно за счет увеличения или перераспределения учебных часов, стимулирования мотивации студентов, совершенствования содержательного и методического компонента преподавания посредством активного привлечения электронных ресурсов и использования информационных технологий. Преподавателям следует избегать излишнего математического формализма и стремиться к формированию у студентов навыков самостоятельной работы с помощью математико-компьютерных методов.

Для повышения качества обучения математике будущим врачам требуется:

- переход от классического преподавания дисциплины к обучению способам технологического применения математических методов в медицинской практике и при самостоятельном проведении медицинских исследований [3];
- использование подхода подготовки студентов-медиков, основанного на идее интенсификации обучения [6].

В качестве путей интенсификации предлагается использовать активизирующие средства, формы и методы обучения, повышение информативной емкости содержания материала обучения, применение интенсивного контроля знаний с осуществлением обратной связи и усилением мотивации учения.

Использование возможности интенсификации в направлении комплексного применения специальных средств (учебно-методические комплексы, профессионально-ориентированные задания, средства мультимедиа), развития профессионально значимых видов мышления (логического и стохастического) и формирования приемов самообразования, применения методико-математических средств уплотнения учебной информации.

Прежде чем говорить о проблемах преподавания информатики, необходимо разграничить понятия: информатика, информационные (или компьютерные) технологии. Информатика – это наука, которая занимается исследованием методов сбора, обработки, хранения, передачи и анализа информации с применением различных компьютерных и цифровых технологий, а также изучением возможностей их применения. Информационные технологии – совокупность знаний о способах и средствах автоматизированной переработки информации с использованием электронно-вычислительной техники с целью получения информационного продукта или услуги при автоматизации профессиональной деятельности [4].

Ни у кого не возникает сомнения, что будущему медику необходимо обладать основными навыками работы с компьютером и с программными пакетами. Однако до сих пор в организации учебного процесса и методиках преподавания информатики в высших учебных заведениях существует ряд проблем. Условно их можно разделить на две группы.

К первой группе относятся проблемы, связанные с отсутствием необходимого количества вычислительной техники, быстрым моральным старением техники и программного обеспечения. Отметим, что существует бесчисленное множество программных комплексов, которые позволяют проводить моделирование окружающих нас процессов. Каждая программная среда имеет свои инструменты и позволяет работать с определенными видами информации. Поэтому перед исследователем возникает нелегкий вопрос выбора наиболее удобной и эффективной среды для решения поставленной задачи [4].

Некоторые программные среды используются человеком как эффективное вспомогательное средство для

реализации придуманной модели. Например, для построения геометрических моделей, схем используются графические среды для словесных или табличных описаний – среда текстового редактора.

Другие программные среды используются как средство обработки используемой информации, получения и анализа результатов. Так ведется обработка больших объемов информации в среде баз данных или проводятся вычисления в электронных таблицах.

Ко второй группе относятся проблемы обучения, в том числе психологические факторы, связанные с непониманием студентами первых курсов многих медицинских проблем. Ведь никто не будет проводить такие врачебные эксперименты на пациентах, которые могут не удовлетворять главному принципу медицины: «не навреди». Нельзя также не упомянуть, что экспериментальная медицина основывается на статистической обработке данных, а недостаточный уровень знаний вопросов статистики может вызвать ряд трудностей у студентов.

Именно поэтому на первых курсах медицинских вузов на первый план выходит моделирование различных медико-биологических процессов, с помощью которого можно создать «виртуального больного» и на нем апробировать все возможные варианты течения заболевания, методы лечения, не боясь о последствиях.

Математические модели используются для расчета клинически значимых показателей при обработке статистических данных, для описания физических параметров заболеваний. Примером математических моделей, известных в медицине, является модель возбуждения нервного волокна А. Ходжкина и А. Хаксли, модель сердечной деятельности Ван-дер-Пола и Ван-дер-Марка, модель кровообращения Ф. Гродинза.

Модель – это создаваемое человеком подобие изучаемого объекта (схема, карта, словесное описание, математическое представление и т.п.). Метод моделирования состоит в исследовании объекта или явления путем построения моделей и их изучения. Но с перечисленными выше моделями очень сложно работать экспериментально, особенно на первой ступени обучения в медицинском вузе.

Компьютерное моделирование – в определенной степени это то же самое описанное выше моделирование, но реализуемое с помощью компьютерной техники.

Основные этапы компьютерного моделирования [10]:

Описание модели, на этом этапе происходит выделение существенных параметров объекта и пренебрежение несущественными.

Создание формализованной модели, на этом этапе описательная модель записывается на формальном языке и строится решение задачи с помощью компьютерной программы.

Компьютерный эксперимент, в котором можно изменить абсолютно любой параметр и пронаблюдать, как изменятся другие параметры медико-биологического процесса.

В качестве процесса для создания модели можно предложить студентам процесс формирования артериального давления. Но при этом необходимо иметь измеренные параметры, описывающие выбранную модель, такие как, например, ударный и минутный объем крови, рост, масса тела и возраст. Для выяснения вопроса о влиянии независимых параметров на зависимые можно воспользоваться понятием коэффициента корреляции. Для явления, которое в большей степени влияет на рассматриваемый объект (коэффициент корреляции максимальный), можно построить математические формулы, по которым может изменяться моделируемый процесс. Методами оптимизации (например, методом наименьших квадратов) можно выяснить, какая из представленных формул будет наиболее точно опи-

сывать рассматриваемый процесс. Все эти этапы можно реализовать с помощью электронных таблиц Excel.

Воспользовавшись предложенным выше планом, можно получить математическую формулу $ДД = A \cdot \ln(UOK) - B$, из которой видно, что наибольшее влияние на диастолическое давление оказывает ударный объем крови, и зависимость между этими параметрами носит логарифмический характер.

Компьютерное моделирование позволяет обеспечить высокий интерес не только к информатике, но и показывает основные направления использования полученных знаний в дальнейшей работе практикующего врача.

Следует подчеркнуть, что компьютерное моделирование и вычислительный эксперимент позволяют свести исследование объекта, который не подчиняется математической логике, к решению математической задачи. Этим самым открывается возможность использования для его изучения хорошо разработанного математического аппарата в сочетании с мощной вычислительной техникой. На этом основано применение математики и ЭВМ для познания законов реального мира и их использования на практике [5].

Обучение студентов медицинских вузов таким естественнонаучным дисциплинам как физика, математика и информатика, согласно требованиям ГОС для медицинских специальностей, направлено на решение проблемы формирования общекультурных и профессиональных компетенций будущих врачей.

Анализ учебно-методической литературы позволяет сделать вывод, что в разные годы в отечественной педагогической теории и практике доминировали различные педагогические подходы к организации обучения физике, математике и информатике: знаниевый, компетентностный, деятельностный, задачный, личностно-ориентированный. Это было обусловлено сменой методологических установок, изменениями образовательной парадигмы, социальным заказом на образование [9].

Учитывая особенности и специфику преподавания естественнонаучных дисциплин в медицинском вузе, представляется целесообразным использовать следующие педагогические технологии: технологию модульного обучения, технологию проблемного обучения, технологию программированного обучения, технологию индивидуализированного обучения, технологию группового обучения, технологию интерактивного обучения в группах.

При обучении студентов медицинских вузов физике (например, лечебный, педиатрический факультеты), где большой объем материала и недостаточное количество учебных часов, особенно эффективно использование технологии модульного обучения. Модульное обучение предполагает жесткое структурирование учебной информации, содержания обучения и организацию работы обучаемых с полными, логически завершенными учебными блоками (модулями). Применение модульного обучения положительно влияет на развитие самостоятельной деятельности обучаемых, на саморазвитие, на повышение качества знаний.

Технология проблемного обучения эффективно реализуется при обучении студентов медицинских вузов дисциплины естественно научного блока «Математика», а именно раздела «Статистика». Знания и умения, полученные студентами по данному разделу дисциплины «Математика», составляют необходимую базу для проведения и обработки эксперимента.

Технология программированного обучения в силу своей специфики может быть использована при изучении таких разделов математики, где предусмотрены практические задачи, решение которых строго алгоритмизированы. К таким разделам можно отнести раздел «Алгебра и геометрия».

Технология индивидуализированного обучения может быть использована в организации (проведении) самостоятельной работы студента (СРС) при обучении студентов медиков математике, физике и информатике.

Технологии группового обучения (работа в малых группах, работа в четвёрках) могут использоваться преподавателями вуза при обучении студентов дисциплине «Информатика». Развитие творческих способностей, интеллектуальных умений, что является одной из основных задач обучения в вузе в частности обучению студентов медиков, наиболее эффективно реализуется через метод проектов, работу в малых группах.

Интерактивные технологии обучения широко используются при обучении студентов-медиков физике, математике и информатике.

Следовательно, за методическую основу организации обучения физике, математике и информатике студентов медицинского вуза, на наш взгляд, необходимо принять:

- теорию личностно-ориентированного образования, а также теории развития личности, общения, представления о многофакторности становления личности на всех этапах ее социализации;
- закономерности и принципы дидактики высшей школы;
- принципы системности, деятельности, индивидуального, целостного, средового, деятельностного и других подходов;
- работы, посвященные построению образовательной среды в образовательных учреждениях, в том числе медицинского профиля;
- идеи гуманизации образования в контексте необходимости преобразования (трансформации) учебного материала;
- теоретические исследования в области теории и методики обучения физике, математике, информатике.

В основе организации обучения естественнонаучным дисциплинам студентов медицинского вуза, по нашему мнению, должны иметь место три взаимосвязанных элемента, позволяющих учитывать интересы и особенности обучаемых в ходе обучения: подготовительно-утрачивающий, процессуально-содержательный и рефлексивно-оценочный этапы.

Таким образом, теоретическими основами организации обучения физике, математике и информатике в медицинских вузах, являются следующие методические подходы и педагогические технологии: знаниевый подход, компетентностный подход, деятельностный подход, задачный подход, личностно-ориентированный подход, модульное обучение, проблемное обучение, программированное обучение, индивидуализированное обучение, групповые технологии, интерактивное обучение в группах.

Проблема интеграции обучения и воспитания в высших учебных заведениях важна и современна как для теории, так и для практики. Её актуальность продиктована новыми социальными запросами, предъявляемыми к высшим учебным заведениям, и обусловлена изменениями в сфере науки и производства.

За основу интеграции обучения необходимо взять углубление, расширение, уточнение некоторых общих понятий, которые являются объектом изучения различных наук.

Интеграция естественнонаучной подготовки как компонента высшего профессионального образования приведет к развитию навыков профессиональной познавательной деятельности [12]:

- она должна быть основана на естественнонаучной картине мира, соответствующей современной философии природы;
- осуществлять работу над научным стилем естественно-математического образования в группах медицинского профиля в рамках интегративного подхода с учетом междисциплинарных знаний;

- произвести отбор содержания курса естественно-математических дисциплин в медицинском вузе на основе научно-методических принципов с целью формирования профессиональной компетенции;

- использовать принципы интеграции и преемственности в подаче естественно-математического материала студентам медицинских групп как на информационном, так и на практическом уровне.

- модель готовности студентов к проведению интегрированных занятий включает в себя три взаимосвязанных компонента: теоретический, практический и психологический;

- создать следующие педагогические условия для ее реализации: введение в образовательное пространство дисциплины по выбору (спецкурс и спецсеминар) на основе интеграции предметов естественно-математического и медицинского цикла при стержневом значении;

- актуализировать субъектную позицию студентов в учебно-воспитательном процессе;

- апробировать умения проводить интегрированные занятия естественно-математических дисциплин направленные на развитие медицинского образования студентов.

- направить на развитие естественнонаучной компетентности специалиста.

Применение математических методов к элементам процесса обучения увеличивает требования к однозначности педагогических понятий и придает педагогической науке строгость, которая ей так необходима. Поэтому, на наш взгляд, в педагогике необходима система интеграции математических методов с современными гуманитарно-ориентированными педагогическими методиками и технологиями.

Среди различных математических методов, которые могут быть использованы для формализации процесса обучения, особую роль играет математическое моделирование, поскольку оно позволяет точно фиксировать структурные изменения любой системы и отражать их в количественной форме. Математические модели необходимы для анализа эффективности функционирования образовательных систем, прогнозирования и проектирования их развития. Обращение же к моделям, отражающим закономерности процесса обучения, позволяет управлять познавательной деятельностью учащихся, учитывая меру влияния различных факторов, определяющих её успешность [7].

Под математическим моделированием в педагогике будем понимать научный метод количественного и структурного исследования и описания свойств и закономерностей педагогических явлений и процессов с помощью математических моделей.

Математическое моделирование представляет собой многофункциональное дидактическое средство, объективное в силу использования математических моделей в качестве математической основы. В образовательном процессе математические модели способны выполнять разнообразные функции: описательную, управленческую, исследовательскую, интерпретационную, прогностическую и др.

Как нам представляется, описанный подход к реализации проблем обучения математике, информатике, информационным технологиям и их интеграция в медицинских вузах, составит основу подготовки высокопрофессионального специалиста-врача, владеющего математическими знаниями, умениями и навыками и способного применять математику как инструмент логического анализа, числен-

ных расчетов и оценок, построения математических моделей физико-химического, биологического и медицинского содержания, обработки экспериментальных данных в своей профессиональной деятельности.

Литература

1. Айвазян С.А., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика. Основы моделирования и первичная обработка данных. – М., 1983
2. Валеев Т.И. Формирование структуры профессиональной мотивации студентов. – Ижевск, 2003. – 54 с.
3. Гельман В.Я., Ушверидзе Л.А., Сердюков Ю.П. Преподавание математических дисциплин в медицинском вузе // Образование и наука. – 2018. – №20 (2). – С. 88-107.
4. Гершунский Б.С. Компьютеризация в сфере образования // Информатика и образование. – 2008. – №3.
5. Денисов Е.Н., Чернова Г.В., Климов А.В. Проблемы преподавания информатики у студентов первого курса медицинских вузов // Пед. науки. – 2017. – №66.
6. Дмитриева М.Н. Методика обучения математике студентов гуманитарных специальностей вузов в контексте интенсификации обучения: Автореф. дис. ... канд. пед. наук. – М., 2011.
7. Киселева О.М., Тимофеева Н.М., Быков А.А. Формализация элементов образовательного процесса на основе математических методов // Соврем. пробл. науки и образования. – 2013. – №1.
8. Колесов В.В. Математика для медицинских вузов: задачи с решениями: Учеб. пособие. – М., 2015. – 313 с.
9. Коробкова С.А., Соловьёва В.В., Горбузова М.С. Теоретические основы организации обучения физике, математике и информатике в медицинских вузах // Соврем. пробл. науки и образования. – 2014. – №6.
10. Машбиц Е.И. Компьютеризация обучения: проблемы и перспективы. – М., 2006.
11. Пряжников Н.С. Активные методы профессионального самоопределения. – М., 2001. – 86 с.
12. Туйчиев А.А. Педагогическая эффективность интегрированного обучения естественно-математическим дисциплинам в медицинском образовании: Автореф. дис. ... канд. пед. наук. – М., 2015.
13. Щербакова И.В. Проблема профессиональной адаптации студентов-первокурсников медицинского вуза // Адаптация личности в современном мире: Межвуз. сб. науч. тр.; Под ред. М.В. Григорьевой. – Саратов: Научная книга, 2013. – Вып. 6. – С.162-167.
13. Щербакова И.В. Совершенствование обучения физике и математике студентов медицинских вузов // Наука и образование: современные тренды: коллективная монография; Гл. ред. О.Н. Широков. – Чебоксары: Интерактив плюс, 2014. – Вып. VI. – С. 288-296.
15. Щербакова И.В. Особенности и динамика учебной мотивации студентов медицинского вуза. – Саратов, 2014. – 32 с.

ПОДХОД К ОБУЧЕНИЮ МАТЕМАТИКЕ, ИНФОРМАТИКЕ, ИНФОРМАЦИОННЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ И ИХ ИНТЕГРАЦИИ В МЕДИЦИНСКИХ ВУЗАХ

Марасулов А.Ф., Базарбаев М.И., Сайфуллаева Д.И., Сафаров У.К.

Авторы предлагают подход к обучению математике, информатике, информационным технологиям и их интеграции в медицинских вузах, основанный на способах технологического применения математических методов в медицинской практике и при самостоятельном проведении медицинских исследований; применении компьютерного моделирования, как способа совмещения информатики с решением вопросов медико-биологических дисциплин; интегрирования обучения естественно-математическим дисциплинам в медицинском образовании; использования возможностей формализации элементов образовательного процесса на основе математических методов.

Ключевые слова: проблемы преподавания математики, информатики, информационных технологий и их интеграции в медицинских вузах.



РОЛЬ НЕКОТОРЫХ МАРКЕРОВ В ОЦЕНКЕ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

Гадаев А.Г., Халимова Х.Х., Элмуродов Ф.Х., Тошева Х.Б., Халилова Ф.А.

СУРУНКАЛИ КАРДИОРЕНАЛ СИНДРОМИНИНГ КЕЧИШИНИ БАҲОЛАШДА БАЪЗИ МАРКЕРЛАРНИНГ АҲАМИЯТИ

Гадаев А.Г., Халимова Х.Х., Элмуродов Ф.Х., Тошева Х.Б., Халилова Ф.А.

THE ROLE OF SOME MARKERS IN ASSESSING THE COURSE OF CHRONIC CARDIORENAL SYNDROME

Gadaev A.G., Khalimova Kh.Kh., Elmurodov F.Kh., Toshev Kh.B., Khalilova F.A.

Ташкентская медицинская академия,
Бухарский государственный медицинский институт

Охирги пайтларда кардиоренал континуум доирасида юрак этишмовчилиги буйрак шикастланиши билан биргаликда кечишига катта эътибор қилинмоқда. Ушбу синдром ривожланишида буйраклар катта роль ўйнайди: буйрак – юрак этишмовчилигига ҳам сабаб бўлувчи, ҳам энг кўп зарар кўрувчи орган ҳисобланади. Маълумки, юрак кон томирлардаги ўзгаришларнинг асосий омилларидан бўлган яширин буйрак этишмовчилиги мавжудлигини цистатин С акс эттиради. Замонавий лаборатория диагностикаси А, В ва С типдаги пептидларини ўрганиш имкониятини беради. Кардиоваскуляр ўлим кўрсаткичини пасайтирувчи ва юрак этишмовчилиги бор беморларнинг прогнозини яхшиловчи самарали терапия компоненти бу: юрак этишмовчилигининг патогенезига сезиларли таъсир кўрсатадиган ренин-ангиотензин-альдостерон тизимининг фаолиятини тўхтатувчи дорилардир. Сўнгги пайтларда иккита фаол моддадан ташкил топган янги комбинациялашган препарат ишлаб чиқилди: ангиотензин II рецепторлари антагонисти валсартан ва неприлизин фермент ингибитори (нейтрал эндопептидаза) қон томирлар эндотелийсида ишлаб чиқарилувчи – сакубитрил, клиник тадқиқотларда жуда юқори самарадорликни кўрсатди. Сурункали кардиоренал синдроми бўлган беморларда NT-pro BNP ва цистатин С каби маркёрларнинг қиймати ва сакубитрил/валсартан препаратларининг таъсири ҳақида етарлича адабиётлар йўқ. Шундай қилиб юрак этишмовчилигини прогноз қилиш ва даволаш динамикасида маркёрларни ўрганиш етакчи ва истиқболли кўринади.

Калит сўзлар: сурункали юрак этишмовчилиги, кардиоренал синдром, цистатин С, NT-proBNP.

Recently, much attention is paid to the relationship of chronic heart failure (CHF) to renal damage within the cardiorenal continuum: the kidneys play a significant role in the development and progression of this syndrome: the kidney and sacrificial organ, and the causative factor of CHF. In diagnosis, cystatin C reflects the presence of latent kidney failure, which is known to be an independent risk factor for cardiovascular events. The study of the role of cystatin C in the development of atherosclerosis showed decrease in its concentration in atherosclerotic plaques, which was regarded as a reflection of the existing imbalance between proteases and protease inhibitors, possibly leading to degradation of the extracellular matrix of the vascular wall. Modern laboratory diagnostics provides for the possibility of studying peptides of A, B and C types. A component of effective therapy that reduces cardiovascular mortality and improves the prognosis of patients with heart failure is the drugs that suppress the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which has a significant effect on the pathogenesis of heart failure. A new combination drug, which consists of two active ingredients: an angiotensin II receptor antagonist (ARA II) – valsartan and an inhibitor of the non-lysine (neutral endopeptidase) enzyme produced by the vascular endothelium – sacubitril, – has demonstrated very high efficacy in clinical trials. The study of markers in predicting and in the dynamics of the treatment of heart failure seems to be sufficiently substantiated and promising.

Key words: chronic heart failure, cardiorenal syndrome, cystatin C, NT-proBNP.

Данные литературы последних лет свидетельствуют о неуклонном росте числа больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) во всем мире [11]. Распространённость клинически выраженной ХСН в популяции остается значительной: в разных странах от нее страдает от 0,4 до 2% населения и более [19]. Среди лиц старше 50 лет частота ХСН возрастает до 6-10% [2], а декомпенсация становится самой частой причиной госпитализации пожилых больных [4]. Эти цифры убедительно свидетельствуют о необходимости изучения этиологии и патогенеза этого заболевания, а также профилактики и лечения сердечной недостаточности (СН) [6].

В последнее время специалисты большое внимание уделяют связи ХСН с поражением почек в рамках кардиоренального континуума: почки не просто служат органом-мишенью сердечной недостаточности, а играют значительную роль в развитии и прогрессировании это-

го синдрома: почка – и жертвенный орган, и причинный фактор ХСН [14]. Считают, что многие факторы, ассоциирующиеся с развитием хронической болезни почек (ХБП), одновременно являются и традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска (ФР) [12]. С другой стороны, нетрадиционные факторы кардиоваскулярного риска (анемия, хроническое воспаление, оксидативный стресс, гиперурикемия и др.) ассоциируются, а возможно, причинно обусловлены прогрессирующей дисфункцией почек [9].

Основой патогенеза ХСН является концепция нейрогормональной активации, которая предполагает активное участие почки, синтезирующей ключевые медиаторы и реализующей их метаболизм, в том числе ангиотензина II (АТ II), альдостерона, натрийуретических пептидов (НУП) и др. [5]. По-видимому, дисфункция почек при ХСН длительное время остается функциональной, так как обусловлена нарушением взаимодействия ряда нейрогумо-

ральных систем, регулирующих тонус почечных сосудов и транспорт натрия в нефроне [1]. Однако впоследствии, под влиянием гиперактивации почечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), эндотелиальных факторов и связанных с ними биологически активных веществ в почках постепенно формируются структурно-пролиферативные нарушения, приводящие больных с тяжелой ХСН к гломерулосклерозу и развитию почечной недостаточности [6]. В связи очень важно своевременное выявление и терапия состояний, усугубляющих тяжесть ХСН.

В диагностике ХСН сегодня день существует ряд маркеров, указывающих на прогноз и определяющих эффективность лечения. Одним из новых маркеров, на основании которого можно судить о тяжести ХСН, считается цистатин С. Он продуцируется всеми ядродержащими клетками, присутствует во всех биологических жидкостях и выводится почками [7]. В последние годы этот реагент применяется для оценки клубочковой функции почек. Он является также более ранним и точным маркером гломерулярной дисфункции почек, чем креатинин [13]. Одновременно доказано, что увеличение уровня цистатина С служит независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений при систолической сердечной недостаточности, диастолической дисфункции миокарда. Это явилось основанием для формулирования гипотезы о роли цистатина С в выявлении больных с доклиническими нарушениями структуры и функции миокарда. Полученные результаты позволяют предположить, что цистатин С при кардиоренальном синдроме является не только диагностическим критерием оценки ренальных функций, но имеет самостоятельное значение как маркер ремоделирования миокарда и нарушения его диастолических и систолических свойств, независимо от дисфункции почек [17].

За последние годы накоплены данные о прогностической роли цистатина С у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Многие исследователи расценивают цистатин С как значимый предиктор сердечно-сосудистых событий, частоты развития СН и смерти от любых причин в большинстве этнических групп, независимо от возраста, пола, мышечной массы, уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [8]. Механизмы, посредством которых цистатин С связан с прогнозом заболевания, не вполне ясны. Первоначально высказывалось предположение о том, что цистатин С, будучи чувствительным маркером поражения почек, отражает наличие скрытой почечной недостаточности, которая, как известно, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [10]. С другой стороны, изучение роли цистатина С в развитии атеросклероза показало снижение его концентрации в атеросклеротических бляшках, что было расценено как отражение существующего дисбаланса между протеазами и ингибиторами протеаз, возможно, приводящего к деградации внеклеточного матрикса сосудистой стенки [3].

Компонентом эффективной терапии, снижающей сердечно-сосудистую смертность и улучшающей прогноз больных с сердечной недостаточностью, являются препараты, подавляющие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, оказывающей значимое влияние на патогенез СН. В настоящее время фокус смещается на систему деградации НУП. Натрийуретические пептиды – семейство структурно и функционально родственных соединений, на сегодняшний день включающее предсердный натрийуретический пептид (ПНУП), мозговой натрийуретический пептид (МНУП) и последовательно открытые вслед за ними сосудистый натрийуретический

пептид (СНУП) и ДНУП. ПНУП преимущественно отражает секреторную активность предсердий, МНУП – желудочков сердца (в связи с чем в современной литературе этот пептид все чаще именуется «НУП В-типа», а не «мозговой пептид»); СНУП в основном синтезируется в эндотелии сосудов. Стимулом для повышенной секреции сердечных НУП является объемная перегрузка миокарда: предсердий – в случае ПНУП, желудочков (особенно увеличение конечного диастолического давления левого желудочка) – в случае ВПНУП [20]. Современная лабораторная диагностика предусматривает возможность исследования пептидов А-, В- и С-типов. СНУП может выступать в качестве маркера дисфункции эндотелия. ПНУП, отражая только растяжение предсердий, кроме того, подвержен влиянию случайных факторов (физическая нагрузка, изменение положения тела), а период полураспада активного ПНУП составляет 3-4 минуты. Все это ограничивает применение ПНУП в кардиологической практике.

Наиболее значимым для диагностических и прогностических целей представляется использование НУП В-типа [13]. Среди лабораторных модификаций этого теста для исследования в настоящее время доступны: пептид-предшественник proBNP, N-концевой фрагмент пептида предшественника – NT-proBNP и биологически активный пептид – BNP. На практике в основном используются NT-proBNP и BNP. Поскольку первый является предшественником второго, оба эти соединения вырабатываются в эквивалентных концентрациях. Однако период полувыведения BNP короче (около 20 мин), чем NT-proBNP (120 мин). Соответственно концентрация NT-proBNP в плазме крови всегда выше – у здорового взрослого человека она составляет около 200 пг/мл, тогда как концентрация BNP – около 25 пг/мл [21]. Более медленный путь элиминации NT-proBNP (почечный клиренс) определяет и большую стабильность его *in vitro* по сравнению с BNP, ферментативная деградация которого продолжается и после взятия образца. Все это определяет большее удобство NT-proBNP для практических целей – результаты получаются четче и менее подвержены случайным колебаниям [16]. Тем не менее споры о достоинствах и недостатках того или иного варианта метода не прекращаются.

В последнее время появился новый комбинированный препарат, который состоит из двух активных ингредиентов: антагониста рецепторов ангиотензина II (АРА II) – вальсартана и ингибитора фермента неприлизина (нейтральной эндопептидазы), вырабатываемого эндотелием сосудов, – сакубитрила, в ходе клинических исследований продемонстрировавший очень высокую эффективность. Препарат представляет собой действие комплекса опосредовано новым механизмом, а именно одновременным подавлением активным метаболитом сакубитрила (LBQ657) активности неприлизина и блокадой рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (AT1) вальсартаном. Он воздействует на защитную нейрогормональную систему сердца и подавляет негативные эффекты сверхактивной системы регуляции «ренин-ангиотензин-альдостерон». Взаимодополняющие благоприятные эффекты сакубитрила и вальсартана на состояние сердечно-сосудистой системы и почек у пациентов с СН обусловлены увеличением количества пептидов, расщепляемых неприлизином, что опосредовано действием сакубитрила, с одновременным подавлением вальсартаном негативных эффектов ангиотензина II. Вальсартан, избирательно блокируя AT1-рецепторы, подавляет негативные эффекты ангиотензина II на сердечно-сосудистую систему и почки, а также блокирует ангиотензин II-зависимое высвобождение альдосте-

рона. Это предотвращает стойкую активацию РААС, которая вызывает сужение сосудов, задержку натрия и воды почками, активацию роста и пролиферацию клеток, а также последующую перестройку сердечно-сосудистой системы, усугубляющую нарушения ее функционирования [18].

Недавно на конгрессе Европейского общества кардиологов были обнародованы результаты исследования PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI (Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor) with ACEI (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor) to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial) [15], которые стали значимыми в лечении ХСН. PARADIGM-HF представляло собой международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами (III фаза), изучавшее эффективность и безопасность комбинации сакубитрил/вальсартан в сравнении с популярным ингибитором АПФ эналаприлом. Проверилась гипотеза, что комбинация сакубитрил/вальсартан по сравнению с ингибитором АПФ эналаприлом будет более эффективно влиять на частоту развития осложнений и смертность больных с ХСН. Следует отметить, что PARADIGM-HF – это первое современное исследование в области СН, в котором предлагалась замена одного из основных элементов лечения таких пациентов, т. е. ингибитора АПФ.

Всего в исследование PARADIGM-HF были включены 8436 пациентов в возрасте 18 лет или старше с СН, соответствующей II, III или IV ФК (NYHA), на фоне сниженной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (40% или менее), у большинства пациентов был II-III класс СН. Кроме того, для включения в исследование уровень МНУП должен был составлять не менее 150 пкг/мл (или N-концевого предшественника МНУП не менее 600 пкг/мл); в случае госпитализации по поводу утяжеления СН в течение предшествующих 12 месяцев МНУП должен был быть не менее 100 пкг/мл (или N-концевого предшественника МНУП не менее 400 пкг/мл). В исследование можно было включать больных, принимавших в течение не менее 4 недель стабильную дозу β-блокатора и ингибитора АПФ (или БРА), которая должна была быть эквивалентной не менее чем 10 мг эналаприла. С использованием двойного слепого метода рандомизации больных распределяли в соотношении 1:1 в группу приема эналаприла (по 10 мг 2 р/сут) или комбинации сакубитрил/вальсартан (по 200 мг 2 р/сут). Первичной конечной точкой была комбинация смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу СН, но исследование было спланировано таким образом, чтобы его мощность была также достаточна для выявления различий между показателями смертности от сердечно-сосудистых причин.

В ходе исследования тщательно контролировались данные о случаях развития артериальной гипотонии, ухудшения функции почек, гиперкалиемии, кашля или ангионевротического отека. Медиана продолжительности наблюдения составила 27 месяцев. Исследование PARADIGM-HF было остановлено намного ранее запланированной даты ввиду того, что были получены статистически достоверные цифры в отношении влияния исследуемого препарата на первичные конечные точки: снижение сердечно-сосудистой смертности и комбинированного показателя «сердечно-сосудистая смертность плюс госпитализация по поводу декомпенсации СН».

На момент остановки исследования первичная конечная точка была зафиксирована у 914 (21,8%) пациентов в группе сакубитрил/вальсартан и у 1117 (26,5%) – в группе эналаприла. Умерли 711 (17,0%) пациентов, получавших сакубитрил/вальсартан, и 835 (19,8%) человек из группы эналаприла; соответственно 558 (13,3%) и 693 (16,5%) из них умерли от сердечно-сосудистых причин [15].

Таким образом, дальнейшее изучение маркеров, позволяющих определить прогноз и оценить динамику лечения сердечной недостаточности, представляется достаточно обоснованным и перспективным. Недостаточно данных о ценности таких маркеров, как NT-proBNP и цистатин С, и влиянии препарата сакубитрил/вальсартан у больных с хроническим кардиоренальным синдромом.

Литература

1. Ахадов Ш.В., Рузбанова Г.Р., Молчанова Г.С. и др. Кардиоренальный и нейрогормональный континуум у больных артериальной гипертензией, его значение в клинической практике // Системные гипертензии. – 2011. – Т. 3. – С. 61-66.
2. Кириченко А.А. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов пожилого и старческого возраста // Consilium Medicum. – 2014. – Т. 10. – Р. 81-86.
3. Черканова М.С., Короленко Т.А., Филатова Т.Г., Бравве И.Ю. Эндогенный ингибитор цистеиновых протеаз цистатин С как предиктор развития атеросклероза и изменения при операции коронарного шунтирования // Бюл. СО РАМН. – 2007. – Т. 3. – С. 125.
4. Шевченко И.В., Шаваров А.А. Эндотелиальная дисфункция при лечении гепарином, эноксапарином и фондапаринуксом у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности // Клин. фармакол. и терапия. – 2014. – Т. 23. – С. 69-72.
5. Adams K., Mebazaa A., Gheorghade M. et al. Immune system alterations AHF. – Springer, 2008. – P. 134-147.
6. Barker D., Gelow J., Thornburg K. et al. The early origins of chronic heart failure: impaired placental growth and initiation of insulin resistance in childhood // Europ. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12. – P. 819-825.
7. Damman K., Navis G., Voors A.A. et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis // J. Cardiol. Fail. – 2007. – Vol. 13. – P. 599-608.
8. Fliser D., Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly // Amer. J. Kidney Dis. – 2001. – Vol. 37. – P. 79-83.
9. Gaffo A., Edwards N., Saag K. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for the causal link // Arthritis Res. Ther. – 2009. – Vol. 11. – P. 240-246.
10. Go A. S., Chertow G. M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y. / Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 1296-1305.
11. Headenreich P.A., Trogon O.A. Khavjou et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association J.G. // Circ. J. – 2011. – Vol. 123, №8. – P. 933-944.
12. Hebert K., Dias A., Delgado M.C. et al. Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population // Europ. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12. – P. 861-865.
13. Hoek F.J., Kemperman F.A., Krediet R.T. / A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate // Nephrol. Dial. Transplant – 2003. – Vol. 18. – P. 24-31.
14. Klein L., Massie B.M., Leimberger J.D. et al. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict post-discharge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME - CHF) // Circ. Heart Fail. – 2008. – Vol. 1. – P. 25-33.
15. McMurray J., Packer M., Desai AS et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure // New Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 993-1004.
16. Mueller T., Gegenhuber A., Poelz W., Haltmeyer M. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease // Clin. Chim. Acta. – 2004. – Vol. 341. – P. 41-48.
17. Patel P.C., Ayers S.A. et al. Association of cystatin C with left ventricular structure and function. 2015. – P. 98-104.
18. Ruilope L.M., Dukat A., Bohm M. et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 1255-1266.
19. Taylor C.J., Roalfe A.K., Iles R., Hobbs F.D. Ten-year prognosis of heart failure in the community: follow-up data from the Echocardiographic Heart of England Screening (ECHOES) study // Europ. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 14. – P. 176-184.
20. Weber M., Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and Nt-pro-BNP in clinical routine // Heart. – 2006. – Vol. 92. – P. 843-849.

21. Wu A.H., Packer M., Smith A. et al. Analytical and clinical evaluation of the Bayer ADVIA Centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: a multisite study // Clin. Chem. – 2004. – Vol. 50. – P. 867-873.

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ МАРКЕРОВ В ОЦЕНКЕ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

Гадаев А.Г., Халимова Х.Х., Элмурадов Х.Х., Тошева Х.Б., Халилова Ф.А.

В последнее время большое внимание уделяется связи хронической сердечной недостаточности с поражением почек в рамках кардиоренального континуума: почки играют значительную роль в развитии и прогрессировании этого синдрома: почка – и жертвенный орган, и причинный фактор хронической сердечной недостаточности. В диагностике цистатин С отражает наличие скрытой почечной недостаточности, которая, как известно, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий. Современная лабораторная диагностика предусматривает возможность исследо-

вания пептидов А-, В- и С-типов. Компонентом эффективной терапии, снижающей сердечно-сосудистую смертность и улучшающей прогноз больных с сердечной недостаточностью, являются препараты, подавляющие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Высокую эффективность в ходе клинических исследований продемонстрировал новый комбинированный препарат, который состоит из двух активных ингредиентов: антагониста рецепторов ангиотензина II вальсартана и ингибитора фермента неприлизина (нейтральной эндопептидазы), вырабатываемого эндотелием сосудов, – сакубитрил. Однако данных о ценности таких маркеров таких, как NT-proBNP и цистатин С и влиянии препарата сакубитрил/вальсартан у больных с хроническим кардиоренальным синдромом недостаточно, поэтому их изучение является перспективным направлением.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, болезнь почек, кардиоренальный синдром, цистатин С, NT-proBNP.



ЗНАЧИМОСТЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПРОГНОЗЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Каримова Н.С., Нишанов Д.А., Убайдуллаев У.Э., Саидова К.А.

БАЧАДОН БЎЙНИ ЎСМАЛАРИНИ ПРОГНОЗЛАШДА ИММУНОГИСТОХИМИК ОМИЛЛАРИНИ АҲАМИЯТИ

Каримова Н.С., Нишанов Д.А., Убайдуллаев У.Э., Саидова К.А.

IMPORTANCE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL FACTORS IN THE PROGNOSIS OF CERVICAL CANCER

Karimova N.S., Nishanov D.A., Ubaydullaev U.E., Saidova K.A.

Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр онкологии и радиологии

Ўтказилган даво натижаларидан сўнг текширилган беморларнинг ярмида 2 йил давомида касалликнинг қайталаниши аниқланмоқда. Айни шу вақтда бачадон бўйни ўсма касалликларининг ўсиш факторларининг прогностик қўрсаткичлари бахсли бўлиб қолмоқда. Ўсмаларининг гистологик ва молекуляр биологик ўзига хослигини, уларининг яқин ва келажакдаги даволаш натижаларига таъсирини ўрганиш долзарб ҳисобланади. Бачадон бўйни ўсмаларининг биологик маркерларини текшириш, уларнинг пролифератив ҳолатини, касаллик кечишини ва даволаш услубини танлашга ёрдам беради.

Калит сўзлар: бачадон бўйни ўсмаси, иммуногистохимик қўрсаткичлар, прогностик омиллар.

As shown by numerous observations, in half of patients with cervical cancer within 2 years after the treatment there are relapses of the disease. At the same time, many questions concerning the role of various indicators of tumor growth as prognostic factors in cervical cancer continue to cause controversy among specialists. Obviously, studying the histological and molecular-biological features of the tumor, their effect on immediate and long-term results of treatment is an actual problem. A comprehensive study of biological markers in cervical cancer will allow to understand the proliferative status of the tumor, determine the prognosis of the disease and individualize the treatment tactics.

Key words: cervical cancer, immunohistochemical parameters, prognostic factors.

Рак шейки матки (РШМ) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости женского населения злокачественными опухолями гениталий [6]. Несмотря на успехи в диагностике и лечении рака данной локализации, отмечается рост заболеваемости и увеличение агрессивности болезни [13]. В настоящее время большое внимание уделяют изучению влияния уровня экспрессии в опухоли ряда антигенов на показатели эффективности лечения РШМ [10]. Прогностическая значимость стадии заболевания, объема первичной опухоли, наличие параметральной инвазии доказана и признана давно [4,33]. В то же время биологическое поведение опухолей остается в достаточной степени непредсказуемым даже для больных с одинаковой стадией заболевания [5]. Патологоанатомы всегда стремились связать с морфологией опухоли степень ее клинической агрессивности. Одним из наиболее перспективных направлений в диагностике злокачественных опухолей сегодня является определение опухолевых маркеров, характеризующих способность к опухолевой прогрессии клетки [19].

Прогностические факторы при онкологическом заболевании в плане исхода заболевания часто являются более значимыми, чем терапевтический эффект. В настоящее время активно изучаются иммуногистохимические (ИГХ) показатели как прогностические критерии эффективности лечения и течения РШМ [15,40]. К таким многочисленным ИГХ-маркерам относятся маркеры, отражающие активацию онкогенов и генов-супрессоров, апоптотическую и пролиферативную активность [16]. Особую роль в канцерогенезе играют дефекты генов, контролирующих повреждение ДНК и клеточную пролиферацию.

Оценка пролиферативной активности опухоли шейки матки. Одним из наиболее изученных показателей агрессивности опухолевого роста является клеточная пролиферация, которая может быть оценена с помощью митотического индекса и индекса пролиферации. Ki-67

представляет собой ядерный антиген, экспрессируемый во всех фазах клеточного цикла, кроме G0 и ранних стадий фазы G1. Проллиферативный индекс при различных локализациях опухоли служит независимым прогностическим показателем возникновения рецидива, общей и безрецидивной выживаемости, а также предсказательным фактором для определения чувствительности к химио- и лучевой терапии.

Среди специалистов нет единого мнения о влиянии пролиферативной активности опухолей на их радиочувствительность. Ряд авторов указывают на отсутствие зависимости пролиферативной активности и ответа на ЛТ у больных РШМ [31]. Другие доказывают зависимость эффекта химиолучевой терапии (ХЛТ) при РШМ от пролиферативной активности опухолей. По данным В. Sahebali и соавт. [35], у больных РШМ с изначально высоким индексом пролиферации результаты лечения были лучше, чем у больных с более низкими показателями Ki-67. Результаты этого исследования разнятся с данными, полученными другими учеными. Так, В.Л. Винокуров и соавт. [3] сообщают, что индекс Ki-67 колебался в широких пределах от 4,1 до 97,8%, его медиана составила 50%, то есть каждая вторая опухолевая клетка находится в клеточном цикле. Таким образом, плоскоклеточный рак шейки матки обладает высокой пролиферативной активностью. Облучение плоскоклеточного рака шейки матки в дозе 14-20 Гр приводит к уменьшению индекса пролиферации в 2 раза: с 50 до 24%. Уровень пролиферативной активности плоскоклеточного РШМ предопределяет отдаленные результаты его лучевого лечения: при индексе Ki-67 ниже медианы (Ki-67<50%) 5-летняя выживаемость равна 77%, а средняя продолжительность жизни составляет 80 месяцев; при показателе Ki-67 выше медианы (Ki-67>50%) 5-летняя выживаемость понижается до 47%, а длительность жизни уменьшается до 47 месяцев. В работе М.Е. Кузнецовой и соавт. [12] было показано влияние уровня индекса проли-

ферации Ki-67 на непосредственный эффект ЛТ у больных РШМ. Так, у пациенток, у которых по завершении ЛТ было констатировано клиническое излечение, Ki-67 в процессе лечения снизился в 2 раза (с $42,3 \pm 3,5$ до $20,5 \pm 3,7\%$). У больных РШМ с отсутствием эффекта или с незначительным клиническим улучшением после завершения лечения отмечалось незначительное снижение пролиферативной активности опухоли (с $66,2 \pm 8,1\%$ до начала лечения до $57 \pm 7\%$ в процессе его).

В настоящее время нет единого мнения о влиянии Ki-67 на радиочувствительность опухолей шейки матки, о критическом прогностическом уровне пролиферативной активности РШМ и ее связи с клинико-морфологическими факторами прогноза течения и исхода заболевания [7]. Все вышеизложенное требует дальнейших исследований в этом направлении. В связи с тем, что после лучевого лечения в течение 5 лет погибают от 30 до 45% больных, прогнозирование результатов сочетанной лучевой терапии представляет важную практическую задачу [32].

Рдр белок (гликопротеин). Проникновение лекарственных веществ через биологические мембраны осуществляется как пассивной диффузией, так и с помощью транспортных систем, связанных с различными переносчиками. Важнейшим переносчиком ксенобиотиков является гликопротеин – Р (Pgp) (от англ. permeability – проницаемость) – АТФ-зависимый белок-транспортёр (ABCB1), относящийся к суперсемейству ABC-транспортёров (ATP-binding cassette) и участвующий в транспорте липофильных эндогенных и экзогенных субстратов из клетки [36]. Впервые Pgp был обнаружен в 1976 году R.L. Juliano и V. Ling в опухолевых клетках яичника китайского хомяка [27].

Рдр – это крупный трансмембранный белок с молекулярной массой 170 кДа, который состоит из 1280 аминокислотных остатков, сгруппированных в 2 гомологичные половины высотой 136 А и шириной 70 А. Каждая половина представляет собой большой трансмембранный гидрофобный домен (TMD), состоящий из 3 пар мембранно-связанных α -петель (TMs 1-3, 6, 10, 11 и TMs 4, 5, 7-9, 12), и один консервативный нуклеотидсвязывающий цитоплазматический домен (NBD), в котором находится АТФ-связывающая часть [21].

В настоящее время данный белок-транспортёр выявлен во многих органах и тканях человека и животных: в печени – на поверхности гепатоцитов, обращенной к желчным протокам, и в апикальной мембране малых билиарных протоков; в тонком и толстом кишечнике – на апикальной поверхности эпителиальных клеток; в почках – на апикальной мембране проксимальных канальцев; на апикальной поверхности малых протоков поджелудочной железы; в эпителиальных клетках коры надпочечников; в эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного); в клетках иммунной системы: зрелых макрофагах, клетках-киллерах, Т- и В-лимфоцитах, моноцитах [30].

По данным S.G. Aller [21], многие раковые образования приобрели множественную лекарственную устойчивость (MDR), поэтому не могут реагировать на химиотерапию. По этой причине отсутствие эффекта от лечения наблюдается более чем у 90% пациентов с метастатическим раком. Хотя MDR может иметь несколько причин множественной лекарственной устойчивости, одной из основных является наличие молекулярных «насосов», которые переносят лекарства из клетки. Наиболее распространенным из этих переносчиков MDR является Р-гликопротеин, «беспорядочная» молекула, которая переносит различные типы

молекул от пептидов до стероидов, а также химиотерапевтические препараты. Как только раковая клетка начинает вырабатывать Р-gr, она становится устойчивой к химиотерапевтическим препаратам, поэтому маловероятно, что пациент восстановится [21].

Было обнаружено, что Р-гликопротеин увеличивается в образцах радикальной гистерэктомии из локально продвинутой или объемной цервикальной карциномы, обработанной двумя курсами внутриартериальной инфузии цисплатина, доксорубицина, митомицина С и 5-фторурацила (5-ФУ), по сравнению с биопсией предварительной обработки. Таким образом, оценка экспрессии Р-гликопротеина потенциально полезна для прогнозирования реакции опухоли на неоадьювантную химиотерапию при карциномах шейки матки [29].

M. Hayashida, H. Nakajima [26] исследовали иммуногистохимическую экспрессию Р-GP в случаях рака шейки матки, ее связь с основными клинико-патологическими прогностическими факторами (клиническая стадия, гистологический тип, инвазия параметров, проницаемость сосудов и метастазы в лимфатические узлы) и попытались выяснить ее влияние на результат лучевой терапии и химиотерапии.

Регулятор апоптоза Bcl-2. В регуляции апоптоза важную роль играет белок Bcl-2. Известно, что этот белок ингибирует р53-зависимый и независимый апоптоз в клетках с поврежденной ДНК. Данные об уровне экспрессии белка Bcl-2 и возможностях его использования в качестве прогностического фактора у больных РШМ достаточно противоречивы [24]. В работе И.И. Антонеевой и соавт. [2] показано резкое и значимое усиление экспрессии при локализованных формах РШМ по сравнению с начальными стадиями ($66,67\%$ против $33,3\%$) и последующее снижение экспрессии при МР-процессе до $33,3\%$. Аналогичные результаты, свидетельствующие о достоверном увеличении экспрессии гена Bcl-2 у пациенток с инвазивным РШМ в сравнении с пациентками с дисплазиями шейки матки, получены Ю.Н. Пономаревой [17]. Автор считает, что минимальная экспрессия Bcl-2 у пациенток с диспластическими процессами указывает на возможную регуляцию апоптоза атипичных клеток другими факторами. В то же время прогрессирование РШМ, вероятно, обусловлено увеличением продукции гена Bcl-2. В работе К. Kikawa и соавт. [28] в материале инвазивной плоскоклеточной и инвазивной эндоцервикальной карциномы, напротив, белок Bcl-2 выявлен не был. И.А. Косенко и соавт. [11] при анализе экспрессии антиапоптотического антигена Bcl-2 низкий уровень экспрессии выявили у 92 (92%) человек, умеренный – у 6 (6%), высокий – у 2 (2%). Низкий уровень онкопротеина Bcl-2 диагностирован у 39 пациенток, страдающих РШМ I стадии, у 27 – при II стадии, у 22 – при III стадии. Умеренный и высокий уровень экспрессии тканевого антигена обнаружен у пациенток со II (3 и 1) и III стадией заболевания (3 и 1). Среднее значение уровня антигена Bcl-2 при I стадии заболевания составило $0,72\%$, при II – $16,38\%$, при III – $15,65\%$. Выявлена статистическая значимость различий между показателями среднего значения экспрессии Bcl-2 при РШМ I и II, I и III стадий заболевания, а также отсутствие значимых различий между показателем среднего значения опухолевого маркера при II и III стадиях.

Опухолевый супрессор р53. Ген-супрессор р53 кодирует ядерный белок р53, модулирующий экспрессию генов, отвечающих за репарацию ДНК, деление клеток и апоптоз [1,9]. Белок р53, являясь продуктом гена-супрессора опухоли Р53, экспрессируется во всех клетках организма. При отсутствии повреждений генетического аппарата белок р53 находится в неактивном состоянии, а при появлении повреждений ДНК активируется. Активация состоит

в приобретении способности связываться с ДНК и активировать транскрипцию генов, которые содержат в регуляторной области нуклеотидную последовательность, называемую p53-response element (участок ДНК, с которым связывается белок p53). Таким образом, p53 – фактор, запускающий транскрипцию группы генов и активирующий при накоплении повреждение ДНК. Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и репликации ДНК; при сильном стрессовом сигнале – запуск апоптоза [20]. Нарушения механизма развития апоптоза могут наступать тогда, когда ключевой ген этого процесса p53 теряет свою функцию. Это может наступить в результате мутации гена p53 с образованием мутантного онкопротеина – p53, что наблюдается в условиях патологии или в результате блокады p53 другими протеинами, к которым, в первую очередь, относится Bcl-2 [14]. Увеличение экспрессии мутированного p53 в опухоли сопровождается его большей агрессивностью, поскольку уменьшается количество опухолевых клеток, подвергающихся апоптозу [23,39]. По данным Ю.Н. Пономаревой [18], онкопротеин p53, уровень которого превышал 10,0% окрашенных клеток, при цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) выявлялся в 21,3±4,2% случаев, при этом в контрольных образцах шейки матки p53 не обнаружен. При РШМ частота определения p53 составила 54,2±5,1% с уровнем его экспрессии от 10 до 60%. Анализ клинического течения заболевания показал, что гиперэкспрессия p53 ассоциировалась с неблагоприятным течением CIN и РШМ. Уровень экспрессии p53, превышающий 9,9% позитивных клеток при CIN и 30,6% – при РШМ, преобладал в группе плохого прогноза (соответственно $p < 0,001$ и $p = 0,034$) [18]. Частота накопления p53 увеличивается с ростом злокачественности опухолей, в то время как при доброкачественных опухолях накопление mut-p53 не встречается, а в злокачественных опухолях частота накопления увеличивается до 46% [22,38].

В норме апоптоз, наряду с участием в органогенезе, формообразовании и поддержании постоянства клеточного состава, служит для удаления клеток, претерпевших неопластическую трансформацию, либо имеющих генетические или иные нарушения, способные привести к развитию рака. Известны патологические состояния, при которых механизм запрограммированной гибели клеток оказывается заблокированным, что приводит к бурной пролиферации раковых клеток, не сдерживаемой конкурирующим процессом апоптоза [25]. В частности, это относится к развитию предопухолевых процессов и РШМ, в которых ведущую роль играет папилломавирусная инфекция (ВПЧ).

В настоящее время установлена отчетливая корреляция между носительством генитальных ВПЧ, иммортализацией ими кератиноцитов человека, протеолитической дестабилизацией p53 и ассоциацией определенных типов (16-й и 18-й типы) ВПЧ с опухолями человека. Онкобелок E6 высокоонкогенных типов ВПЧ классифицируется как белок высокого риска (highrisk E6proteins), он взаимодействует с антионкобелком p53, образуя с ним устойчивый комплекс. Это приводит к быстрой протеолитической деградациии p53 в убиквитин-зависимом пути протеолиза.

В противоположность белкам высокого риска, белки E6 низкого риска ВПЧ 6-го и 11-го типов не способны к образованию комплексов с p53 инфицированных клеток, что согласуется с отсутствием у этих типов ВПЧ онкогенных потенциалов [7]. Кроме дегградации p53 в результате взаимодействия p53 с белком E6 ВПЧ, E6 ингибирует такие функции дикого типа p53, как транскрипционная активация и транскрипционная репрессия, то есть конкурирует с

теми функциями, которые являются определяющими для супрессии опухолевого роста. E6 также способен увеличивать уровень мутагенеза и генетической нестабильности [8]. В работе китайских ученых мутации p53 выявлены лишь у 2,9% ВПЧ-позитивных больных, что позволило сделать заключение о том, что мутации гена p53 для РШМ нетипичны [34]. Эти результаты согласуются с данными других авторов, доказывающих, что ВПЧ-положительные больные с отсутствием мутаций в гене p53 имеют лучший прогноз, чем ВПЧ-отрицательные пациенты с наличием мутаций в гене p53 [37].

Таким образом, можно предполагать, что экспрессия белка E6 ВПЧ высокого риска оказывает на p53 такое же воздействие, что и соматические мутации, то есть приводит к потере p53-регулируемой транскрипции и ингибированию нормального клеточного ответа на повреждение ДНК [8]. Другим трансформирующим геном ВПЧ является E7. Онкобелки E7 не обладают ферментативными функциями. Вирусные белки этого класса являются посредниками в нарушении контроля клеточного роста, обрывая цепь физиологических сигналов клетки. Онкобелок E7 связывается с белком ретинобластомы (белок RB), что приводит к выделению транскрипционного фактора E2F, который действует на промоторные элементы множества клеточных генов, экспрессия которых специфична для S-фазы клеточного деления.

Экспрессия белка E7, как и белка E6, играет ключевую роль в репликации ВПЧ [38]. Апоптоз под действием E7 может проявляться как по p53-зависимому, так и по p53-независимому пути [39]. Имеются данные о том, что p53-зависимый апоптоз при ВПЧ-инфекции играет важную роль в резистентности опухоли к лучевой терапии (ЛТ) [24].

Таким образом, в настоящее время много внимания уделяется значению ИГХ-показателей, отражающих функциональное и биохимическое состояние опухолевых клеток, определяющих особенности течения и исход онкологического заболевания и чувствительность опухоли к проводимой терапии новообразований. Их ответ на лечебное воздействие зависит и от репаративных потенциалов опухолевых клеток. Используя совокупность ИГХ-показателей, а именно уровень пролиферативной активности (Ki-67), апоптоза (Bcl-2), опухолевых супрессоров (p53), резистентности опухолевых клеток (p гликопротеин), возможно изучить биологический портрет опухоли при РШМ. Изучение экспрессии молекулярно-биологических маркеров у больных РШМ позволит получить научное объяснение различного течения заболевания при сопоставимых по распространенности и гистологической структуре опухолях, оценить риск возникновения рецидивов и метастазов, обосновать назначение рациональных режимов комбинированной терапии и препаратов направленного действия пациенткам с РШМ.

Литература

1. Абрамов И.В., Фильченков А.А. Оценка параметров апоптоза в диагностике онкологических заболеваний, их прогнозе и оптимизации схем терапии // *Вопр. онкол.* – 2003. – Т. 49. – С. 21-30.
2. Антонеева И.И., Сидоренко Е.Г., Абакумова Т.В. Пирмамедова С.С. Экспрессия белков, ассоциированных с опухолевой прогрессией в злокачественных новообразованиях шейки матки // *Мед. науки.* – 2012. – №7. – С. 269-272.
3. Винокуров В.Л., Пожариский К.М., Жаринов Г.М. и др. Иммуногистохимические маркеры в качестве прогностических критериев в онкогинекологии // *Вопр. онкол.* – 2008. – №4. – С. 463-470.
4. Гаспарян Н.А., Пожариский К.М., Жаринов Г.М. и др. Иммуногистохимическое изучение предсказательного значения онкобелков p53, HER-2/neu, c-тис при лучевой терапии плоскоклеточного рака шейки матки // *Вопр. онкол.* – 2007. – Т. 53, №4. – С. 439-444.
5. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинеко-

ЗНАЧИМОСТЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПРОГНОЗЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

логии и онкоурологии. – СПб, 2002. – 349 с.

6. Залуцкий И.В., Косенко И.А., Хильченко Е.И. и др. Рак шейки матки: анализ контингентов больных, стоящих на учёте в регионах Республики Беларусь с 1996 по 2005 год // *Вопр. организации и информатизации здравоохран.* – 2007. – №3. – С. 3-8.

7. Киселев В.И., Киселев О.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы // *Цитокины и воспаление.* – 2003. – №2. – С. 31-38.

8. Киселев Ф.Л. Вирусы папиллом и их роль в канцерогенезе шейки матки. Канцерогенез; Под ред. Д.Г. Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – С. 287-297.

9. Копнин Б.П. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены. Канцерогенез; Под ред. Д.Г. Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – С. 125-156.

10. Косенко И.А., Вишневецкая Е.Е., Океанова Н.И. Эффективность применения лучевой терапии при запущенных формах инфильтративного рака шейки матки с помощью аппарата гамма-терапии «Селектрон» // *Укр. радиол. журн.* – 1999. – №1. – С. 41-42.

11. Косенко И.А., Литвинова Т.М., Смолякова Р.М. и др. Прогностическая значимость иммуногистохимического профиля экспрессии некоторых антигенов при раке шейки матки // *Практ. онкол.* – 2008. – №8. – С. 5-49.

12. Кузнецова М.Е., Пожариский К.М., Винокуров В.Л. и др. Экспрессия Ki-67 как показатель эффективности лучевой терапии и исхода плоскоклеточного местно-распространенного рака шейки матки (иммуногистохимическое исследование) // *Вопр. онкол.* – 2007. – Т. 53, №2. – С. 175-180.

13. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний; Под ред. О.Г. Суконко. Белорусский канцер-регистр. – Минск, 2012. – С. 99-105.

14. Петров С.В., Райхман Н.Г. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. – Казань, 2000. – 287 с.

15. Пищик Н.И. Социально-демографические, клинические и морфологические факторы, влияющие на выживаемость больных раком шейки матки // *Онкол. журн.* – 2011. – Т. 5, №1. – С. 17.

16. Пожариский К.М., Леенман Е.Е. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний // *Арх. пат.* – 2000. – №5. – С. 3-11.

17. Пономарева Ю.Н. Маркеры апоптоза и пролиферации клеток при дисплазии и раке шейки матки // *Наука о человеке: Сб. статей по материалам 5-го конгресса молодых ученых и специалистов; Л.М. Огородовой, Л.В. Капилевича.* – Томск: СИБГМУ, 2004. – С. 413.

18. Пономарева Ю.Н. Молекулярно-биологические факторы в патогенезе, диагностике и прогнозировании цервикальной неоплазии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 14 с.

19. Сидоренко Е.Г., Антонеева И.И., Генинг П. и др. Молекулярные маркеры рака шейки матки. – 2012. – №1 (21).

20. Чумаков П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме // *Успехи биол. химии.* – 2007. – Т. 47. – С. 3-52.

21. Aller S.G., Yu J., Ward A. et al. Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding // *Science.* – 2009. – Vol. 323. – P. 1718-1722.

22. Bergan A., Gladhaug I.P., Schjolberg A. et al. P53 accumulation confers prognostic information in resectable adenocarcinomas with ductal but not with intestinal differentiation in the pancreatic head // *Int. J. Oncol.* – 2000. – Vol. 17, №5. – P. 921-926.

23. Carriho C., Gouveia P., Cantel M. et al. Characterization of human papillomavirus infection, p53 and ki-67 expression in cervix cancer of Mozambican women // *Pathol. Res. Pract.* – 2003. – Vol. 199. – P. 303-311.

24. Chaopatchayakul P., Jearanaikoon P., Yuenyao P., Limpai boon T. Aberrant DNA methylation of apoptotic signaling genes in patients responsive and nonresponsive to therapy for cervical carcinoma. // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 202. – P. 281.

25. Hale A.J., Smith C.A., Sutherland L.C. et al. Apoptosis: molecular regulation of cell death // *Europ. J. Biochem.* – 1996. – Vol. 236, №1. – P. 26.

26. Hayashida M., Nakajima H. Immunohistochemical Expression of P-Glycoprotein in Cases of Uterine Cervical Cancer. – Nagasaki, 1997.

27. Juliano R.L., Ling V. A surface glycoprotein modulating drug

permeability in Chinese hamster ovary cell nu-tans // *Biochem. Biophys. Acta* – 1976. – Vol. 455, №1. – P. 155-162.

28. Kokawa K., Shikone T., Otani T., Nakano R. Apoptosis and the expression of Bax and Bcl-2 in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix // *Cancer.* – 1999. – Vol. 85, №8. – P. 1799-1809.

29. Konishi I., Nanbu K., Mandai M. et al. Tumor Response to Neoadjuvant Chemotherapy Correlates with the Expression of P-Glycoprotein and PCNA but Not GST-π in the Tumor Cells of Cervical Carcinoma // *Gynecol. Oncol.* – 1998. – Vol. 70, Is. 3. – P. 365-371.

30. Lee C.Y., Lai T.Y., Wu Y.M. et al. Gene expression of P-gly-coprotein and cytochrome P450 3a4 in peripheral blood mononuclear cells and correlation with expression in liver // *Transplant. Proc.* – 2010. – Vol. 42, №3. – P. 834-836.

31. Oka K., Arai T. MIB 1 growth fraction is not related to prognosis in cervical squamous cell carcinoma treated with radiotherapy // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 1996. – Vol. 15. – P. 23-27.

32. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global Cancer Statistics 2002.CA // *Cancer J. Clin.* – 2005. – Vol. 55. – P. 74-108.

33. Prognostic Factors in Cancer; Edited by P. Hermanek, M.K. Gospodarowicz, D.E. Henson et al. Факторы прогноза в онкологии/ Пер. с англ.; Под ред. В.Е. Кратенка. – Минск: Белорусский центр научной медицинской информации, 1999. – 332 с.

34. Qiu X., Zhao M., Tan Y. et al. The synchronous detection of HPV, H-ras and p53 in cervical carcinoma tissues and distribution of HPV infection between the high incidence area and the common area // *Exp. Oncol.* – 2002. – Vol. 24. – P. 194-197.

35. Sahebali S., Depuydt C.E., Segers K. et al. Ki-67 immunocytochemistry in liquid based cervical cytology: useful as an adjunctive tool? // *J. Clin. Pathol.* – 2003. – Vol. 56. – P. 681-686.

36. Schinkel A. H. et al. Normal viability and altered pharmacokinetics in mice lacking mdr1-type (drug, transporting) P-glycoproteins // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1997. – Vol. 94. – P. 4028-4033.

37. Tommasino M., Accardi R., Caldeira S. et al. The Role of TP53 in Cervical Carcinogenesis // *Hum. Mut.* – 2003. – Vol. 21. – P. 307-312.

38. Uemura K., Hiyama E., Murakami Y. et al. Comparative analysis of K-ras point mutation, telomerase activity, and p53 over expression in pancreatic tumours // *Oncol. Rep.* – 2003. – Vol. 10, №2. – P. 277-283.

39. Wang J.L., Zheng B.Y., Li X.D. et al. Predictive significance of the alterations of p16INK4a, p14ARF, p53 and proliferating cell nuclear antigen expression in the progression of cervical cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10. – P. 2407-2414.

40. Yuki H. et al. Detection of apoptosis and expression of apoptosis-associated proteins as early predictors of prognosis after irradiation therapy in stage IIIb uterine cervical cancer // *Jpn J. Cancer. Res.* – 2000. – Vol. 91. – P. 127-134.

ЗНАЧИМОСТЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПРОГНОЗЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Каримова Н.С., Нишанов Д.А., Убайдуллаев У.Э., Саидова К.А.

Как показывают многочисленные наблюдения, у половины больных раком шейки матки в течение 2-х лет после проведенного лечения наблюдаются рецидивы заболевания. В то же время многие вопросы, касающиеся роли различных показателей опухолевого роста как прогностических факторов при раке шейки матки, продолжают вызывать споры среди специалистов. Очевидно, что изучение гистологических и молекулярно-биологических особенностей опухолей, их влияние на непосредственные и отдаленные результаты лечения является актуальной проблемой. Комплексное исследование биологических маркеров при раке шейки матки позволит понять пролиферативный статус опухоли, определить прогноз заболевания и индивидуализировать тактику лечения.

Ключевые слова: рак шейки матки, иммуногистохимические показатели, прогностические факторы.

МЕЪДА ОСТИ БЕЗИ САРАТОНИНИНГ СЎНГГИ БОСҚИЧЛАРИДА ДАВО УСУЛЛАРИ

Маллаев М.М., Абдусатторов Р.А., Шаробидинов Б.Б.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ПОСЛЕДНИХ СТАДИЯХ

Маллаев М.М., Абдусатторов Р.А., Шаробидинов Б.Б.

METHODS OF TREATMENT FOR PANCREATIC CANCER IN LAST STAGES

Mallaev M.M., Abdusattorov R.A., Sharobidinov B.B.

Тошкент тиббиёт академияси

Рак поджелудочной железы считается одним из агрессивных раков, но из-за отсутствия специфических симптомов большинство пациентов обращаются на местно-распространённых стадиях или с метастатическим поражением. Это приводит к затруднению выбора метода лечения и ухудшению результатов лечебных вмешательств. Проводимые лечебные мероприятия улучшают результаты лечения, но прогноз болезни остается неблагоприятным. В настоящее время из-за низкой эффективности традиционного лечения необходима разработка новых методов и внедрение их в практику.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, химиотерапия, метастазы, таргетная терапия, иммунотерапия.

Pancreatic cancer is considered one of the aggressive cancers, but because of the absence of specific symptoms, most patients are treated in locally advanced stages or with metastatic lesions. This leads to difficulties in choosing a method of treatment and worsening the results of treatment interventions. Conducted treatment measures improve the results of treatment, but the disease prognosis remains unfavorable. Currently, due to the low inefficiency of traditional treatment, it is necessary to develop new methods and introduce them into practice.

Key words: pancreatic cancer, chemotherapy, metastases, targeted therapy, immunotherapy.

Меъда ости беъи саратонини (МОБС) даволаш тактикасини танлаш ва даволаш натижалари касалликнинг босқичига боғлиқ. Меъда ости беъи саратонини эрта босқичларида жарроҳлик аралашуви радикал даво усули ҳисобланади. Аммо бирламчи ташхис қўйилган 15-20% беморлардагина жарроҳлик амалиёти ўтказиш имконияти бўлади [7,21]. Эпидемиологик жиҳатдан ўлим кўрсаткичи бўйича меъда ости беъи саратони тўртинчи ўринда туради ва ҳозирги кунда мавжуд даво усуллари билан беморларнинг умумий яшовчанлигини ўртача 1 йилгача ўзгартириш имконияти мавжуд [21]. Жарроҳлик усули қўллаб бўладиган ҳолларда эса беморларнинг 5-йиллик умумий яшовчанлиги ўртача 20% ни ташкил қилади [6,27].

Юқорида келтирилган натижалар меъда ости беъи саратонини даволаш чораларини такомиллаштириш эҳтиёжини юзага келтиради. Бунда нафақат янги даво чораларини излаш ва меъда ости беъидаги онкогенез жараёнини чуқурроқ тушуниш, балки рақ олди касалликларини диагностикаси ва давосини ўз вақтида олиб бориш ҳам муҳим аҳамиятга эга. Шу билан бирга, ҳозирги кунда меъда ости беъи саратони ва бошқа онкологик жараёнларни даволашда йўл қўйилаётган хатolikларини ва онкологик касалликларнинг механизмларини тушунишда етишмаётган қирраларни кашф қилиш ҳал қилувчи аҳамият касб этади. Шунинг учун ушбу мақоламизда мавжуд даво усуллари ва уларнинг натижалари билан биргаликда камчиликлар ва келажақда амалга оширилиши мумкин бўлган терапевтик ёндашувлар устида сўз юритамиз.

Бу даво чоралари ўз вақтида жуда катта муваффақият ва катта ишонч билан кутиб олинган бўлсада, ҳозирги кунда уларга нисбатан рақ ҳужайраларида чидамликнинг ривожланиши ёки рақ ҳужайраларида препаратларга қарши табиий чидамликнинг бўлиши анъанавий даво препаратларини қўллаш самарадорлигини пасайишига сабаб бўлмоқда [25]. Бундан ташқари уларда танлаб таъсир этиш хусусияти йўқлиги туфайли рақ ҳужайралари билан биргаликда организм нормал тўқима ҳужайраларини ҳам нобуд бўлишига олиб келади. Натижада беморларнинг аксарияти онкологик жараённинг ўзидан эмас балки даво чоралари натижасида юзага келадиган асоратлардан кўпроқ азият чекишади. Яна шуниси эътиборга молики,

аксарият ҳолларда монотерапия билан даволаш кутилган натижани бермайди ва поликимётерапия ёки комбинирлашган даво ўтказиш кўп касалликларда стандарт чора сифатида қабул қилинган [6].

Метастатик меъда ости беъи саратони: биринчи қатор даво чоралари

1950-йиллардан норезектабел ва метастатик меъда ости беъи саратонини даволашда энг асосий препарат сифатида 5-фторурацил (5-ФУ) ишлатиб келинган, аммо монотерапияда умумий яшовчанлик 6 ойдан ошмаган [19,6]. 5-ФУни бошқа дори препаратлари билан, жумладан, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, цисплатин билан қўллаш ҳам даволаш натижаларининг аҳамиятли даражада ўзгартирмаган [19,20]. Кейинчалик 5-ФУ ўрнига гемцитабиннинг қўлланилиши беморларнинг умумий яшовчанлигини 4.41 ойдан 5.65 ойгача оширди, шу билан бирга 1 йиллик яшовчанлик гемцитабин олган беморларда 18% ни ташкил қилган бўлса, 5-ФУ гуруҳида эса 2% ни ташкил қилди [16,17].

Гемцитабин монотерапия сифатида 5-ФУ нинг ўрнини олгандан сўнг уни бошқа препаратлар билан биргаликда қўллашга ва даво самарадорлигини оширишга қизиқиш ошди. Шундай текширувлардан бири гемцитабинни монотерапия сифатида ва капецитабин билан биргаликда қўллаш самарадорлигини синаб кўриш бўлди. Бунда кутилгандек комбинирлашган даво самарадорлиги монотерапиядан устун чиқди. Беморларнинг умумий яшовчанлиги 6.1 ойдан 7.1 ойгача ошди. Шу билан бирга жисмоний кўрсаткичлари юқори беморларда умумий яшовчанлик (УЯ) бундан ҳам юқори бўлиб, 10.1 ойни ташкил қилди, монотерапияда эса 7.4 ойни. Юқоридаги натижаларни ҳисобга олиб гемцитабин ва капецитабин комбинацияси метастатик МОБС нинг стандарт даво чораси сифатида тан олинди [24].

Гемцитабинни платина ҳосилалари билан бирга қўллаш дастлабки текширувларда етарли даражада самарадорликка эга бўлмаган комбинация деб топилган (УЯ монотерапия ва комбинацияда мос равишда 7.2 ва 8.3 ойни ташкил қилган) [18]. Аммо 623 та беморни қамраб олган 5 та рандомирлашган текширувларни метаанализ қилинганди гемцитабин ва цисплатин комбинацияси маълум гуруҳ беморларида аҳамиятли даражада юқори яшовчан-

ликни бериши аниқланди [14]. Бу гуруҳ беморларда меъда ости беzi саратони келиб чиқишида ирсий омилнинг ўрни мавжуд бўлиб, раk хужайраларида BRCA гени мутацияга учраган бўлади. Бу геннинг оқсили ДНКда юзага келган мутацияларни гомологик рекомбинация ёрдамида тиклаш вазифасини бажаради, яъни бир хромосомада юзага келган қўпол бузилишларни иккинчи шу хромосомага гомолог бўлган жуфт хромосома ДНКси ёрдамида тиклашни имконини беради. Бу хужайраларнинг яшовчанлигини оширади, мутацион омиллarga чидамлиги ошади [8]. Цисплатин алкилловчи восита сифатида ДНКга боғланиб, занжирлари орасида боғлар ҳосил қилади ва репликацияга тўсқинлик қилади. BRCA мутациясига эга хужайралар цисплатиннинг таъсиридан чиқа олмайди ва нобуд бўлади. Шунинг учун оилавий анамнезида эрта ёшда қўрак беzi саратони, тухумдон саратони бўлган беморларда бу схема яхши натижа берган (УЯ медианаси 22.9 ой BRCA-да ва 6.3 ой BRCA+да) [1]. BRCA гени мутация мавжудлиги даволаш самарадорлигини янада ошириш имконини берди, яъни PARP (poly (ADP-ribose) polymerase) ингибиторлари билан ўсма хужайраларидаги ДНК тикланиш хусусиятига икки томонлама таъсир этиш имкони пайдо бўлди. Кичик текширувларда УЯ медианасини 27.6 ойга узайтиришга эришилди. Гемцитабинга оксалиплатин, иринотекан ёки пеметрексид қўшиш клиник самара бермаган [1,11].

2011 йилда, Conroy ва блар ўтказган клиник синовда комбинацион даво (FOLFIRINOX: 5-ФУ, леуковорин, иринотекан, оксалиплатин) гемцитабин монотерапиясидан аҳамиятли даражада юқори натижа берди. FOLFIRINOX гуруҳида УЯ медианаси 11.1 ойни, гемцитабин монотерапия гуруҳида эса 6.8 ойни ташкил қилган [3]. Шунинг учун ҳозирги кунда яхши жисмоний кўрсаткичга эга, метастатик ёки маҳаллий тарқоқ МОБСда FOLFIRINOX комбинацияси стандарт даво бўлиб қолмоқда. Бундан ташқари гемцитабин билан пab-Паклитаксел қўллаш ҳам гемцитабин монотерапиясига нисбатан яхши натижа берган (УЯ медианаси 8.5 ой ва 6.7 ой мос равишда) [26]. EGFR 90% ҳолларда мусбат чиқади, аммо таргет препарати сифати эпидермал ўсиш омили рецепторига қарши препарат эрлотиниб ва цетуксимаб қўлланилганда УЯ медианаси 6.24 ойни ташкил этган ҳолос [15]. Шунинг учун ҳозирги кунда пab-паклитаксел+гемцитабин ва FOLFIRINOX нореkтабел МОБС учун биринчи қатор даво чораси бўлиб қолмоқда.

Метастатик меъда ости беzi саратони: иккинчи қатор даво чоралари

Гемцитабин комбинацияларига чидамлик ривожланган МОБСда 5-ФУ комбинациялари қўллаш тавсия этилади. Кўпчилик шифокорлар FOLFOX схемасини қўллашни афзал кўради. Биринчи даво чораси FOLFIRINOX бўлган беморларда чидамлик ривожланган ҳолларда эса иккинчи қатор даво чораси сифатида гемцитабинли комбинациялар қўлланилади. Лекин шуни ҳисобга олиш керак, МОБСда иккинчи қатор препаратларини танлашда ягона умумий келишув ёки ишлаб чиқилган стандарт йўқ. Препаратлар танлови эса кўпроқ беморнинг аҳволига боғлиқ. Турли комбинацияларни қўллаш бўйича тадқиқотлар натижалари эса кўп ҳолларда бир бирига қарши натижалар билан яқунланган [4,28]. Иккинчи қатор препаратларини қўллаганда ҳам самара кузатилмаган беморлар учун стандарт даво чоралари ишлаб чиқилмаган.

Меъда ости беzi саратони ривожланишининг молекуляр механизmlарини ўрганиш янги терапевтик нишонларни аниқлаш имконини берди. Бу механизmlар орасида хужайралар пролиферациясини, яшовчанлигини оширувчи протоонкогенлар ва уларга қарши оқсиллардаги ўзгаришлар асосий ўрин эгаллайди. Геном текширувлари-

дан маълум бўлдики, хужайра циклини бошқарувчи KRAS, p16 оқсиллари; апоптоз ва ДНК зарарланишини сезувчи p53 ва p14; SMAD оқсили; эмбрионал ривожланишни бошқарувчи Hedgehog, Notch, Wnt ва NF-κB лар карциногенезни ҳаракатлантирувчи омиллар ҳисобланади [5,1,13,22]. Карциногенезда биргина оқсилнинг мутацияси ёки юқори экспрессияси ҳаракатлантирувчи куч бўла олмайди, балки бу жараён трансформацияга учраётган хужайраларнинг микромуҳит компонентлари, иммунокомпетент хужайралар ва стромал хужайралар билан алоқасига ҳам боғлиқ. Шу билан бирга МОБСда строма ўзига ҳос зич бўлиб, бу дори препаратларининг ўтишига ҳам тўсқинлик қилади ва ўз навбатида ўсма хужайраларининг гетероген клонларининг пайдо бўлишига олиб келади [2]. Бундан маълум бўладики, биргина оқсилни нишон сифатида ишлатиш билан терапевтик самарага эришиб бўлмайди. Шундай бўлса-да ҳозирги кунда МОБСда мавжуд таргет даволари бўйича маълумот бериб ўтамиз ва уларнинг самарасини ошириш йўналишларининг таҳлилига қисқача тўхталамиз.

Эпидермал ўсиш омили рецептори (EGFR) 90% ҳолларда мусбат чиқсада ҳозирги кунга қадар ўтказилган клиник тадқиқотларда EGFR рецепторига қарши таргет препаратлари билан аҳамиятли самарага эришилгани йўқ [15]. Ҳозирги кунда бошқа анти-EGFR препаратларининг, жумладан, афатиниб, нимотузумаб, тирозин киназа ингибитори эрлотиниб ва HER2 антагониста тразтузумаб комбинацияларини қўллаш бўйича 2 фаза текширувлари кетмоқда [13]. MEK оқсили ингибитори траметиниб [12], hedgehog сигнал йўли ингибитори висмедутиб, ангиогенез ингибитори бевасузимаб каби таргет препаратлари бўйича ўтказилган эрта клиник тадқиқотлар самарасиз натижа билан тугаган [12]. Чуқурроқ таҳлил қилиб кўрсак, саратон хужайралари яшовчанлигини ва препаратларга резистентлигини таъминлаш учун биргина сигнал йўлидан фойдаланмайди. Бунинг исботи сифатида Jones ва блар томонидан меъда ости беzi саратонинида кузатиладиган барча генетик мутацияларни 12 та асосий хужайравий сигнал тизимига бирлаштиришни келтириш мумкин. Бу сигнал йўлларига қарши таргет препаратларини ишлаб чиқиш амалий жиҳатдан самарали бўлиши мумкин [10]. Бир сигнал йўли оқсилни ингибирлаш генетик беқарорлик туфайли бошқа сигнал йўлининг фаолланишига олиб келади. Бу ҳолатда таргет препарати ўз аҳамиятини йўқотади.

Онкология соҳасини иммунология билан интеграцияси натижасида янги иммунотерапия йўналиши пайдо бўлди. Натижада кўплаб хавфли неопластик жараёнлар самарали даволана бошланди. Масалан, ипилумумаб, ниволумаб каби препаратлар меланомани, ўпка саратонини даволашда муваффақият билан қўлланилиб келинмоқда [23]. МОБСда иммунотерапия воситалари (иммун назорат ингибиторлари – checkpoint inhibitors) монотерапия ёки комбинация тарзида қўлланилганда касаллик прогресси-ясини секинлаштириши ва умумий яшовчанликни яхшилаши аниқланган. Лекин, бу препаратлар ҳозирги кунда меъда ости беzi саратонининг стандарт даво чоралари қаторидан ўрин олганича йўқ [9].

Меъда ости беzi саратони молекуляр патогенези мураккаблиги ва ўсма хужайраларининг генетик гетерогенлиги янги даво чораларини ишлаб чиқишга тўсқинлик қилади. Ҳозирги кундаги геном текширувлари натижаларини чуқурроқ таҳлил қилиш ва биргина мутацион оқсилни эмас балки атипик хужайралардаги сигнал тизимларига қарши таргет препаратлар ишлаб чиқиш амалий самарага олиб келиши мумкин. Бунда, албатта, ўсма микромуҳитига таъсир этувчи ноатипик хужайралар сигнал тизимлари ҳам ҳисобга олиниши ва иммун жавоб шаклланишига имконият яратиш катта аҳамият касб этади.

Адабиётлар

1. Adamska A., Domenichini A., Falasca M. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Current and Evolving Therapies // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol. 18. – P. 1338.
2. Carr R.M., Fernandez-Zapico M.E. Pancreatic cancer microenvironment, to target or not to target? // EMBO Mol. Med. – 2016. – Vol. 8, №2. – P. 80-82.
3. Conroy Th., Desseigne F. et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer // New Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 1817-1825.
4. Da Rocha Lino A., Abrahao C.M., Brandao R.M. et al. Role of gemcitabine as second-line therapy after progression on FOLFIRINOX in advanced pancreatic cancer: A retrospective analysis // J. Gastrointest. Oncol. – 2015. – Vol. 6. – P. 511-515.
5. Eser S., Schnieke A., Schneider G., Saur D. Oncogenic KRAS signalling in pancreatic cancer // Brit. J. Cancer. – 2014. – Vol. 111. – P. 817-822.
6. Hidalgo M., Cascinu S. et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes // Pancreatol. – 2013. – Vol. 15. – P. 8-18.
7. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer // Wld J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22 (44). – P. 9694-9705.
8. Iqbal J., Ragone A., Lubinski J. et al. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // Brit. J. Cancer. – 2012. – Vol. 107, №12. – P. 2005-2009.
9. Johansson H., Andersson R. et al. Immune checkpoint therapy for pancreatic cancer // Wld J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22 (43). – P. 9457-9476.
10. Jones S., Zhang X., Parsons D.W. et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses // Science. – 2008. – Vol. 321. – P. 1801-1806.
11. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and germline BRCA1/2 mutation // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33. – P. 244-250.
12. Lindberg J.M., Newhook T.E., Adair S.J. et al. Co-treatment with panitumumab and trastuzumab augments response to the MEK inhibitor trametinib in a patient-derived xenograft model of pancreatic cancer // Neoplasia. – 2014. – Vol. 16. – P. 103-111.
13. Matsuoka T., Yashiro M. Molecular targets for the treatment of pancreatic cancer: Clinical and experimental studies // Wld J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22 (№2). – P. 776-789.
14. McKenna S., Eatock M. The medical management of pancreatic cancer: A review // The Oncologist. – 2003. – Vol. 8. – P. 149-160.
15. Moore M.J., Goldstein D., Hamm J. et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 1960-1966.
16. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Bassi C. et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial // J.A.M.A. – 2010. – Vol. 304. – P. 1073-1081.
17. Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial // J.A.M.A. – 2013. – Vol. 310. – P. 1473-1481.
18. Philip P.A., Zalupski M.M. et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma // Cancer. – 2001. – Vol. 92, №3. – P. 569-577.
19. Rossi M.L., Rehman A.A., Gondi C.S. Therapeutic options for the management of pancreatic cancer // Wld J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20 (32). – P. 11142-11159.
20. Ryan D.P., Theodore S. Hong et al. Pancreatic cancer // New Engl. J. Med. – 2014. – 1039 p.
21. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013 // Cancer J. Clin. – 2013. – Vol. 63. – P. 11-30.
22. Teague A., Lim K.-H., Wang-Gillam A. Advanced pancreatic adenocarcinoma: a review of current treatment strategies and developing therapies // Ther. Adv. Med. Oncol. – 2015. – Vol. 7, №2. – P. 68-84.
23. Thallinger C., Füreder T., Preusser M. et al. Review of cancer treatment with immune checkpoint inhibitors: Current concepts, expectations, limitations and pitfalls // Wien. Klin. Wochenschr. – 2018. – Bd. 130, №3-4. – S. 85-91.
24. Ueno H., Ioka T., Ikeda M. et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 31. – P. 1640-1648.
25. Vincent A., Herman J., Schulick R. et al. Pancreatic cancer // Lancet. – 2011. – Vol. 378. – P. 607-620.
26. Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P. et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine // New Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369. – P. 1691-703.
27. Winter J.M., Brennan M.F., Tang L.H. et al. Survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: results from a single institution over three decades // Ann. Surg. Oncol. – 2012. – Vol. 19. – P. 169-175.
28. Zanan A., Trouilloud I., Markoutsaki T. et al. FOLFIRINOX as second-line chemotherapy in patients with pretreated metastatic pancreatic cancer from the FIRM study // BMC Cancer. – 2014. – Vol. 14. – P. 441.

МЕЪДА ОСТИ БЕЗИ САРАТОНИНИНГ СЎНГГИ БОСҚИЧЛАРИДА ДАВО УСУЛЛАРИ

Маллаев М.М., Абдусатторов Р.А., Шаробидинов Б.Б.

Меъда ости беzi саратони агрессив саратон турларидан бири ҳисобланади, аммо унинг кечишида махсус белгилари мавжуд бўлмаганлиги учун беморлар аксарият ҳолларда маҳаллий тарқалган ёки метастатик касаллик билан мурожаат қилишади. Бу эса даво чорасини танлашдаги ёндашувни қийинлаштиргани ҳолда даволаш натижаларини кескин ёмонлашуви олиб келади. Мавжуд даволаш чоралари беморлар умумий яшовчанлигини яхшилагани билан касаллик прогнози ҳануз ўзгаришсиз қолмоқда. Ҳозирги кунда анъанавий даволаш натижаларининг самарасизлиги янги даво чораларини ишлаб чиқишни ва амалиётга тадбиқ этишни талаб этади.

Калит сўзлар: кимётерапия, маҳаллий тарқоқ меъда ости беzi саратони, метастаз, таргет терапия, иммуно-терапия.

СТАНОВЛЕНИЕ ТЕРАПИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Мирзаев У.Х., Рахимова В.Ш., Бригида К.С., Шарипова И.П.

ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ С ТЕРАПИЯСИНИНГ РИВОЖЛАНИШ ТАРИХИ

Мирзаев У.Х., Рахимова В.Ш., Бригида К.С., Шарипова И.П.

FORMATION OF THERAPY FOR VIRAL HEPATITIS C

Mirzaev U.H., Rakhimova V.Sh., Brigida K.S., Sharipova I.P.

*Научно-исследовательский институт вирусологии,
Ташкентский институт усовершенствования врачей*

Гепатит С вируслариға бевосита таъсир хусусиятига эга дори воситаларининг (интерферонсиз даво терапияси) пайдо бўлишини олимлар гепатит С нинг устидан қозонилган ғалаба ва гепатологиядаги инқилоб деб ҳисоблашмоқда. Чунки ушбу дори воситалари терапияни анча муваффақиятли ва хавфсиз ўтишига катта ҳисса қўшмоқда. Вирусларнинг қондан ўйқолиши даво муолажаларининг ижобий натижалар билан яқунланаётганининг далилидир.

Калит сўзлар: гепатит С, даво, вирусга қарши даво муолажалари, турфун вирусологик жавоб.

The emergence of new direct-acting antiviral drugs (this scheme is also called hepatitis C non-interferon therapy) is considered by scientists and doctors as a revolution in hepatology and predicts an early victory over hepatitis C. Now, the course of treatment has become much more successful and safe. The criterion for the success of treatment is the achievement of a stable virologic response, that is, the non-appearance of the hepatitis C virus.

Key words: hepatitis C, treatment, antiviral drugs, resistant virologic response.

Через тернии – к звездам
Луций Анней Сенека

В 1975 году в журнале «Лансет» впервые появилась статья Харвея Альтера о наличии неизвестного вида вируса гепатита, который передавался трансфузионным путем. Данный вид вируса не обнаруживался тест-системами, применяемыми для диагностики гепатита А и В, в связи с чем было предложено название «гепатит ни-А, ни-В». Процесс обнаружения возбудителя продолжался в течение 15 лет. Были использованы все методы, применяемые для выявления гепатита А и В, включая иммунодиффузию, фиксацию комплемента, флуоресцентную микроскопию, радио- и ферментный иммуноанализ, электронную микроскопию, методы молекулярной биологии и изучение вируса *in vivo* путем заражения животных. Последние два метода дали свои результаты в 1989 году, этот год который и считается годом открытия вируса гепатита С [1].

С момента обнаружения вируса гепатита С учеными во главе с Чу прошло почти три десятилетия. Несмотря на прогресс медицины, на практике специалисты очень часто сталкиваются с гепатитом С.

Изучение естественного течения вирусного гепатита С (ВГС) свидетельствует о том, после острой инфекции самоизлечение отмечается только у 15-25% пациентов, у остальных 75-85% развивается хроническая инфекция с постановкой диагноза при виремии более 6 месяцев. В свою очередь хроническое воспаление печени в конечном итоге вызывает структурные повреждения печени – фиброз, который, прогрессируя, приводит к развитию цирроза печени у 10-15% хронически инфицированных лиц. Прогрессирование болезни обуславливают множество факторов, наиболее значимыми из которых являются фактор хозяина, фактор вируса [10].

К летальному исходу обычно приводят различные осложнения цирроза печени, такие как асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, печеночная энцефалопатия, гепаторенальный синдром и развитие гепатоцеллюлярного рака печени. К сожалению, болезнь может прогрессировать бессимптомно до тех пор, пока не начнутся осложнения.

Дела человеческие... не могут быть постоянно удачными.

Геродот Становление терапии вирусного гепатита С происходило в течение длительного времени. Первые попытки лечить гепатит С предпринимались еще до определения самого вируса. В 1981 году была опубликована статья «Хронический гепатит: роль кортикостероидов», в которой рассказывалось об отсутствии пользы и о выраженных побочных эффектах при применении больших доз кортикостероидов [8]. В 1985 году группа ученых во главе с S.C. Pappas в рамках пилотного исследования внутривенно использовали ацикловир в дозе 5 и 10 мг/кг, который при гепатите ни-А ни-В оказался неэффективным [13].

Не все золото, что блестит. Русская пословица

Очевидным выбором терапии начала эры лечения вирусного гепатита С явился альфа-интерферон, который с хорошим эффектом применялся в лечении хронического гепатита В с дельта агентом. Изначально альфа-интерферон получили 10 человек в клинике Института Национального здоровья в 1984 году. Подкожно вводилось 5 млн единиц интерферона альфа 2b (IFN-α) один раз в день, в течение 16 недель. Результаты были обнадеживающими, кроме одного факта: интерферон плохо переносился пациентами с гепатитом ни-А ни-В и развившимся циррозом печени данной этиологии, что часто требовало снижения дозировки [9]. Далее были проведены по снижению дозировки и кратности введения интерферона. В 1991 году FDA (US Food and Drug Administration) одобрил применение интерферона альфа 2b при хроническом вирусном гепатите С.

Одна речь – еще не ученость, одна буря – еще не сезон дождей. Индийская пословица

Вскоре первоначальный энтузиазм от применения интерферона альфа 2b погас. Проведенные после 90-х годов большие исследования показали низкий устойчивый вирусологический ответ (УВО). УВО у пациентов с терапией до 24-х недель IFN-α составлял всего 6%. Но он увеличивался до 13-19% при удлинении терапии до 48 недель. При этом пациенты с генотипом 1 имели показатели УВО еще меньше: 2% с 24-недельным и 7-11% с 48-недельным курсом терапии. К тому же терапия обладала большими недостатками в виде побочных эффектов, которые осо-

бенно тяжело проявлялись у людей с цирротическим поражением печени [12].

В 1991 году начали появляться сообщения о нежелательных побочных эффектах [11]. В последующем специалистами был накоплен большой опыт применения IFN-терапии, после которой в организме происходили различные аутоиммунные изменения IFN.

Хороша ложка к обеду. Русская народная пословица

Почти одновременно с IFN-α шведскими учеными был применен аналог гуанозина – рибавирин. Он оказал высоко активным в отношении многих как ДНК-, так и РНК-содержащих вирусов. Однако применение препарата в виде монотерапии особых клинических эффектов не дало. Рибавирин снижал уровни АЛТ во время приема, но после прекращения терапии показатели возвращались к исходным значениям. Также монотерапия рибавирином не способствовала изменениям в морфологии печеночной ткани [3]. Это обстоятельство побудило ученых применить рибавирин и IFN-α комплексно.

Проведенные крупномасштабные многоцентровые, рандомизированные, плацебо-контролируемые клинические испытания показали эффективность вышеуказанной комбинации в 35-43% случаев. К 1999 году комплексная схема рибавирина и IFN-α комплексно была утверждена в качестве стандартной терапии хронического вирусного гепатита С.

Особенностью такой терапии являлись подъемы и снижения уровня вирусной нагрузки, что обозначило проблему необходимости постоянного подавления вирусной нагрузки вируса гепатита С. Решением стала химическая модификация молекулы интерферона. Суть модификации состояла не в изменении структуры, а в физико-химической трансформации, достигаемой соединением молекулы интерферона с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Процесс соединения лекарственного препарата с ПЭГ получил название «пегилирование». Подобная химическая модификация фармакологических препаратов пептидной структуры была направлена на улучшение переносимости, снижение иммуногенности, повышение периода их полужизни, постоянное подавление вирусной нагрузки и как следствие всего перечисленного, на значительное повышение качества жизни в процессе лечения. IFN-α2a связали с полиэтиленгликолем с разветвленной цепью, молекулярной массой 40-кД, тогда как IFN-α2b был связан с линейной молекулой полиэтиленгликоля с массой 12-кД. Их период полувыведения после пегилирования увеличился соответственно от 5 до 75 часов и от 4 до 30 часов [4]. Пегилированный интерферон по многим показателям был лучше своего предшественника: легче переносился, меньше элиминировался иммунной системой организма после введения и дольше действовал. Стандарты диктовали назначение пегилированного интерферона α2a в количестве 180 μg, один раз в неделю, а α2b – в количестве 1,5 μg/кг тела также один раз в неделю.

Спустя некоторое время ученые обнаружили прямую зависимость УВО от генотипа вируса. Наиболее устойчивым к терапии оказался 1 генотип вируса гепатита С. Только 1 генотип вируса требовал терапии длительно – 48 недель и назначения рибавирина в зависимости от массы тела пациента, тогда как у других генотипов УВО наблюдался после 24 недель лечения с фиксированной дозой рибавирина 800 мг. Даже при такой терапии УВО наступал у 42-46% больных с генотипом 1, в то время как 2 и 3 генотипы показывали 76-82%.

Благодаря многочисленным исследованиям был сформулирован ряд независимых предикторов УВО, к числу которых относились молодой возраст, отсутствие стеатоза печени, малый уровень фиброза, отсутствие инсулинорезистентности со стороны пациента, генотип и вирусная нагрузка.

Большое количество накопленных данных, результаты клинических испытаний и практический опыт позволили разработать критерии оценки эффективности терапии на основании вирусологического ответа. Для этого вирусная нагрузка проверялась перед терапией, на 4-й, 12-й и 24-й неделях, сразу по окончании терапии и спустя 24 недели. Каждый период терапии имел свою характеристику: отсутствие вирусов при количественном измерении спустя 4 недели после начала терапии назывался немедленным вирусологическим ответом (НВО); ранний вирусологический ответ (РВО) – минимальное количество вирусов по окончании 4-х недель и отсутствие их на 12-й неделе терапии; медленный вирусологический ответ (МВО) характеризовался присутствием минимального количества вирусов на 12-й неделе терапии и отсутствием их на 24-й неделе. Пациенты с РВО очень часто нуждались в продолжении лечения до 48 недель, а тем, у кого был МВО, рекомендовалась 72-недельная терапия, но с учетом переносимости препаратов [16].

Большим открытием в изучении наступления УВО стал полногеномный поиск ассоциаций (GWAS, Genome-Wide Association Studies) полиморфизма гена интерлейкина 28В, связанный с устойчивым вирусологическим ответом. При этом полиморфизмы интерлейкина 28В rs12979860 отвечали за получение ответа, а полиморфизмы rs8099917 были тесно связаны с отсутствием ответа на противовирусную терапию. Благоприятными аллелями являлись rs1297960 CC и rs8099917 TT. Все другие полиморфизмы интерлейкина 28В указывали на отрицательный прогноз. Определение полиморфизма интерлейкина 28В позволяет прогнозировать вероятность достижения УВО с чувствительностью более 60% и специфичностью около 80%. Также была отмечена связь полиморфизма rs12979860 с возникновением гепатоцеллюлярной карциномы. Носительство этого аллеля расценивается в сочетании с другими известными факторами риска как независимый фактор риска.

Изучение полиморфизма гена интерлейкина 28В, наряду с другими факторами прогноза, дало возможность более четко определить прогноз течения инфекции и оценить эффективность лечения. Это являлось важным шагом к индивидуализированной противовирусной терапии, позволяющим определять сроки лечения и дозы препаратов.

Несмотря на высокую специфичность и чувствительность определения полиморфизма интерлейкина 28В, все же самым верным способом оценки эффективности терапии остается определение вирусной нагрузки [5].

Кто ж его посадит, он же памятник! Джентльмены удачи

Предпосылкой к дальнейшим шагам по улучшению качества предоставляемого лечения являлась разработка клеточных культур для культивирования ВГС. Но основной проблемой изучения вируса стала изменчивость генома. Данная проблема долго препятствовала изучению свойств вируса. После множества попыток, наконец, удалось культивировать вирус гепатита С на фетальных гепатоцитах человека. Позже были открыты способы культивирования вируса в Т- и В-лимфоцитах. При культивировании в этих средах адаптация вируса занимала период до 1-го года. Приходилось десятки раз пересаживать вирус с одной среды в другую из-за выработки клетками собственного эндогенного интерферона. К тому же вирус обладал цитопатическим действием, которое разрушало клеточные культуры. После экспериментов большинство сред показали себя негодными для культивирования.

Решением проблемы стала линия клеток Huh-7, на которых культивирование осуществлялось с 1982 года. Сама по себе линия клеток Huh-7 представляет собой хорошо диф-

ференцированную клеточную линию карциномы, производную от гепатоцитов, которая была первоначально взята из опухоли печени у 57-летнего японского мужчины учеными Х. Накабайши и Д. Сато. Только к 1999 году удалось разработать систему репликонов на основе линии клеток Huh-7, которая давала возможность изучать вирус. На основе данной линии были открыты особенности репликации и мутаций генотипов гепатита С – 1b, 1a, 2a. В ходе изучения характеристик вируса, линия клеток Huh-7 претерпела несколько модификаций и изменений, что дал результат в виде самостоятельного синтеза инфицирующих частиц ВГС in vitro [2].

Блины, которые пошли комом...

Изучение клеточных культур и возможность культивирования вируса положило начало разработке новой эры препаратов для терапии вирусного гепатита С. Данные препараты действовали на определенные участки вируса, лишая его способности к репликации. Одним из первых представителей препаратов прямого противовирусного действия (ППД) стал BILN 2061, разработанный Boehringer Ingelheim. BILN 2061 являлся ингибитором протеазы NS3/4A. Позже он получил название цилупревир (ciluprevir). К сожалению, препарат не получил дальнейшего развития с учетом токсичности, но положил начало разработке таких препаратов ППД как симепревир (simeprevir) и данопревир (danoprevir). Другими представителями первого поколения явились совместный продукт Vertex Pharmaceuticals и Johnson&Johnson, VX-950 – телапревир (bosceprevir) разработанный Schering-Plough, в последующем производившийся Merck. Эти препараты показали высокую эффективность в клинических исследованиях. Назначались ни в тройной терапии вместе с интерфероном и рибавирином и без, с разной длительностью. Разные дозировки, длительность приема, эффективность терапии вызывали затруднения. К тому же оба препарата приводили к тяжелой анемии, а телапревир вызывал кожные аллергические реакции с редкими, но серьезными осложнениями, такими как синдромы Стивена – Джонсона и ДРЕСС-синдром, с летальными исходами. Несмотря на эти недостатки, ППД 1-го поколения были приняты с энтузиазмом [6].

Ожидаемые и реальные результаты применения этих препаратов у больных оказались разными. Исследования, проведенные французскими учеными CUPIC, которые назначали терапию больным с циррозом печени, показали провальные результаты в виде огромного количества побочных эффектов и летальных исходов. Нежелательные эффекты терапии чаще проявлялись у больных с незначительными признаками начинающейся портальной гипертензии, и синтетической недостаточности печени. У 41% больных, имевших количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ и гипоальбуминемию менее 35 г/л , отмечались серьезные побочные эффекты во время терапии. Препараты телапревир и боцепревир также отличались более низким уровнем УВО и имели высокую токсичность [15].

На сегодняшний день перечень препаратов ППД намного расширен и позволяет блокировать жизненный цикл ВГС на многих этапах. Современные препараты ППД включают ингибиторы протеазы NS3-4A, ингибиторы нуклеотидных аналогов РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp), ненуклеозидные ингибиторы ВГС RdRp и ингибиторы неструктурного 5A белка (NS5A). Эти препараты отличает активность против различных генотипов ВГС и низким порогом резистентности.

Ингибиторы NS3-4A-протеазы связывают каталитический конец фермента и блокирует посттрансляционную обработку вирусного белка. Первая волна первого поколения ингибиторов протеазы NS3-4A телапревир и боцепревир были особенно активны в отношении генотипа 1,

имели низкую устойчивость к резистентности и, как было отмечено выше, плохо переносились пациентами. Вторая волна ингибиторов протеазы NS3 – активны против генотипов 1, 2 и 4 и имеют низкий порог резистентности.

Ингибиторы протеазы второго поколения NS3-4A обладают пангенотипической противовирусной активностью и более высоким барьером для устойчивости [14].

Нуклеотидные аналоги действуют как ложные субстраты для ВГС RdRp, приводя к прекращению образования цепи после включения во вновь синтезированной вирусной РНК. Нуклеотидные аналоги активны против всех генотипов ВГС и имеют высокий барьер к развитию устойчивости. Ненуклеозидные ингибиторы ВГС RdRp связываются с одним из 4 аллостерических концов фермента и изменяют конформацию RdRp, тем самым блокируя его каталитическую функцию.

Ингибиторы NS5A связываются с доменом белка NS5A и блокируют его способность к регулированию репликации ВГС. Кроме того, ингибиторы NS5A ингибируют сборку и высвобождение вирусных частиц. Некоторые ингибиторы NS5A первого поколения обладают пангенотипической активностью, тогда как другие являются низкоактивными против генотипа 3. Они имеют низкий порог устойчивости. Ингибиторы NS5A второго поколения активны против всех генотипов [7].

Выгода должна получаться постепенно, ибо так она более ценна. Николо Макиавелли

Постепенно препараты ППД начали показывать более обнадеживающие результаты. К 2014 году исследования начали исключать из схем терапии интерферон, а в дальнейшем и рибавирин. К началу 2015 года место интерферона и рибавирина заняли ППД комбинации, такие как софосбувир + ледипасвир, софосбувир + даклатавир и т.д. Наряду с этими препаратами пробовались и такие препараты, как паритопревир, омбитасвир и дасабувир, усиленные ритонавиром. Последние были применены в виде трехкомпонентной терапии и показали высокие результаты у ВИЧ/ВГС ко-инфицированных пациентов и у лиц после трансплантации печени.

На сегодняшний день фармакотерапия вирусного гепатита С не стоит на месте. К огромному сожалению, среди больных встречаются лица, у которых имеется резистентность к одному, двум и даже к трем линиям препаратов ППД. Но эра разработки новых препаратов против ВГС продолжается. На данный момент на стадии разработки и клинического испытания находятся новые схемы лечения. Они включают препараты, основанные на аналогах нуклеозидов; не содержат тройные комбинации; имеют высокую устойчивость к развитию резистентности.

Литература

1. Alter H.J., Holland P.V., Morrow A.G. et al. Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis // Lancet. – 1975. – Vol. 2 (7940). – P. 838-841.
2. Behnam M.A.M., Nitsche Ch., Boldescu V., Klein Ch.D. The medicinal chemistry of dengue virus // J. Med. Chem. – 2016. – Vol. 59, №12. – P. 5622.
3. Di Bisceglie A.M., Shindo M., Fong T.L. et al. A pilot study of ribavirin therapy for chronic hepatitis C // Hepatology. – 1992. – Vol. 16, №3. – P. 649-654.
4. Dienstag J.L. Non-A, non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology, and clinical features // Gastroenterology. – 1983. – Vol. 85. – P. 439-462.
5. Ge D., Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // Nature. – 2009. – Vol. 461. – P. 399-401.
6. Ghany M.G., Nelson D.R., Strader D.B. et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases // Hepatology. – 2011. – Vol. 54. – P. 1433-1444.
7. Guedj J., Dahari H., Uprichard S.L., Perelson A.S. The hepatitis C virus NS5A inhibitor daclatasvir has a dual mode of action and leads

to a new virus half-life estimate // Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 7. – P. 397-399.

8. Hoofnagle J.H. Chronic hepatitis: the role of corticosteroids // W. Szmunes, H.J. Alter, J.E. Maynard; editors. Viral hepatitis: the 1981 International Symposium. – Philadelphia, Pennsylvania: Franklin Institute Press, 1981. – P. 573-583.

9. Hoofnagle J.H., Mullen K.D., Jones D.B. et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report // New Engl. J. Med. – 1986. – Vol. 315. – P. 1575-1578.

10. Krugman S., Giles J.P. Viral hepatitis. New light on an old disease // J.A.M.A. – 1970. – Vol. 212. – P. 1019-1029.

11. Maccari S., Bassi C., Giovanni A.G., Plancher A.C. A Case of Arthropathy and Hypothyroidism during Recombinant Alpha-Interferon Therapy // Clin. Rheum. Dec. – 1991. – Vol. 10, Issue 4. – P. 452-454.

12. McHutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C // New Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 1485-1492.

13. Pappas S.C., Hoofnagle J.H., Young N. et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with acyclovir: pilot study // J. Med. Virol. – 1985. – Vol. 15. – P. 1-9.

14. Pawlotsky J.M. NS5A inhibitors in the treatment of hepatitis C //

J. Hepatol. – 2013. – Vol. 59. – P. 375-382.

15. Pawlotsky J.M. The science of direct-acting antiviral and host-targeted agent therapy // Antivir. Ther. – 2012. – Vol. 17. – P. 1109-1117.

16. Simmonds P. The origin of hepatitis C virus // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2013. – Vol. 369. – P. 1-15.

СТАНОВЛЕНИЕ ТЕРАПИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Мирзаев У.Х., Рахимова В.Ш., Бригида К.С., Шарипова И.П.

Появление новых противовирусных препаратов прямого действия (эту схему называют еще безынтерфероновой терапией гепатита С) ученые и врачи считают революцией в гепатологии и предсказывают скорую победу над гепатитом С. Ведь теперь проведение курса лечения стало гораздо более успешным и безопасным. Критерием успешности лечения является достижение устойчивого вирусологического ответа, то есть не выявление вируса гепатита С.

Ключевые слова: гепатит С, лечение, противовирусные препараты, устойчивый вирусологический ответ.



ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА ЖЕЛУДКА

Мухамедов И.М., Боймуродов Б.Т., Шомуродова Р.К., Сулейманова Г.Т.

МЕЪДА САРАТОНИНИНГ ЭПИДЕМИОЛОГИК ЖИХАТЛАРИ

Мухамедов И.М., Боймуродов Б.Т., Шомуродова Р.К., Сулейманова Г.Т.

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF STOMACH CANCER

Mukhamedov I.M., Boymurodov B.T., Shomurodova R.K., Suleymanova G.T.

Ташкентский государственный стоматологический институт

Охири маълумотларга кўра меъда саратони агрессив, сурункали шаклда кечиши, организмда клиник ва физиологик статусида меъда-ичак микрофлорасини ўзгариши билан ва қийин тузалувчи касалликдир. Аниқ профилактик чора-тадбирларни ўқлиги ва меъда саратонида ичак дисбиозининг кам ўрганилганлиги сабабли бу касалликнинг ўсиши кўпаймоқда. Шунинг учун микробиологик тадқиқотлар ўтказиш ҳамда олинган статистик маълумотларни синчковлик билан ўрганишда муаммолар туғилмоқда.

Калит сўзлар: онкология, микрофлора, олдини олиш, дисбиоз, микробиология.

According to the latest data, stomach cancer is the most aggressively occurring form of chronic diseases. Microflora disorders are a harbinger of changes in the clinical and physiological status of the body, which aggravate the course of the underlying disease and make it difficult for the patient to recover. Problems with conducting microbiological research and collecting statistical data on existing malignant neoplasms make it difficult to predict morbidity rates and designate specific preventive and monitoring activities.

Key words: oncology, microflora, prophylaxis, dysbiosis, microbiology.

На сегодняшний день в системе здравоохранения республики Узбекистан осуществляются масштабные мероприятия по охране здоровья населения: пристальное внимание уделяется охране материнства и детства, пропаганде здорового образа жизни, активно реализуются законы и постановления Президента и правительства. В результате этого совершенствуется служба оказания качественной медицинской помощи людям путем использования самого современного медицинского оборудования. Все медицинские учреждения страны оснащаются современными технологиями, идет процесс повышения квалификации медицинского персонала. Это стало причиной динамичного улучшения состояния здоровья населения и увеличения продолжительности жизни населения [3].

По последним данным Всемирной организации здравоохранения, в мире раком желудка (РЖ) в год заболевают более 1 млн человек. Заболеваемость среди мужчин в 2 раза выше, чем среди женщин. Уровень заболеваемости колеблется в достаточно широких пределах. Максимальные показатели регистрируются в Японии, Китае, Белоруссии, России, минимальные – в США. По неустановленной причине частота рака желудка выше в странах, расположенных дальше от экватора. Рак желудка чаще возникает у лиц, принадлежащих к низкому социально-экономическому классу.

В последние годы наметилась тенденция к снижению заболеваемости раком желудка, но в структуре онкологической заболеваемости в России он занимает 3-е место (первое – рак легкого, второе – рак кожи). 5-летняя выживаемость при раке желудка составляет 10-15% [10].

Онкологические заболевания представляют собой серьезную медико-социальную проблему, так как в последние годы заболеваемость различными видами новообразований увеличилась, а кроме того, наблюдается тенденция к их омоложению. Несмотря на улучшение методов диагностики и лечения, прогнозы выживаемости остаются на стабильном уровне. Согласно статистике, рак желудка является распространенной злокачественной опухолью, которая занимает 4-е место среди всех онкологических заболеваний, а в структуре смертности от новообразований выходит на 2-е место [11].

По данным Всемирной организации здравоохранения, рак желудка ежегодно регистрируется у примерно 980 тыс. пациен-

тов по всему миру (75% первичных случаев диагностируется в развивающихся и восточных странах), при этом за год от этой патологии погибают около 740 тыс. человек. Заболевание развивается преимущественно у лиц в возрасте старше 50-60 лет, чаще мужского пола. Уровень заболеваемости раком желудка в разных странах отличается: максимальные показатели фиксируются Китае, Японии, Западной Европе, минимальные – США и некоторых европейских странах (табл. 1).

Таблица 1
Заболеваемость РЖ на 100 тыс. населения в разных странах мира

Страна	Мужчины	Женщины
Япония	92	39
Китай	32	18
США	5	2
Россия	39	18

В структуре смертности от злокачественных новообразований рак желудка занимает высокие позиции. Самые высокие показатели смертности зафиксированы в Киргизии, России, Японии, низкие в Европе, США, что связано с уровнем и образом жизни, питанием (табл. 2) [12].

Таблица 2
Смертность вследствие РЖ на 100 тыс. населения в разных странах мира

Страна	Мужчины	Женщины
Киргизия	47	19
Россия	36	15
Казахстан	32	14
Япония	31	14

Согласно данным ведущих онкологов России, рак желудка в течение длительного времени занимает высокие позиции по уровню распространенности и смертности. В 2014 году в России был зарегистрирован 21371 новый случай заболевания среди мужчин и 16441 – среди женщин, у большей части пациентов патология находилась в запущенной форме. Это связано с тем, что диагностика ранней стадии затруднена, к тому же население не заботится о своем здоровье и при появлении неблагоприятных симптомов откладывает прием врача на длительное время [12].

Распространенность рака желудка в России в 2014 году на 100 тыс. населения составила 95,2; стоит отметить незначительное увеличение показателя, ведь в 2004 году он был равен 92,7. Но при этом уровень заболеваемости рака желудка по статистике ежегодно снижается (табл. 3) [12.]

Таблица 3

Показатели заболеваемости РЖ в России за 2004-2014 гг.

2004	2006	2008	2010	2012	2014	Среднегодовой темп прироста, %	Прирост, %
30,99	29,43	28,61	28,03	26,1	25,88	-1,93	-17,43

Согласно статистике, от рака желудка ежегодно погибает 10% женщин и 12% мужчин от общего числа умерших от новообразований. Так, в 2014 году от рака желудка умерли 17542 мужчины и 13246 женщин. При этом летальность на первом году после выявления патологии довольно высокая, так как рак желудка чаще диагностируется на III-IV стадии, то есть показатель составил 48,7%. Однако следует отметить, что, несмотря на серьезные прогнозы, смертность от рака желудка ежегодно снижается (табл. 4) [11].

Таблица 4

Показатели смертности вследствие РЖ в России за 2004-2014 года

2004	2006	2008	2010	2012	2014	Среднегодовой темп прироста, %	Прирост, %
27,78	26,22	25,39	24,27	22,3	21,41	-2,63	-23

На продолжительность жизни пациентов с данным заболеванием влияет множество факторов, особенности стадия патологического процесса:

- 0 стадия характеризуется поражением слизистой оболочки, на этом этапе в 90% возможно полное излечение даже без проведения радикальных полостных операций;
- при I стадии наблюдается поражение глубоких слоев слизистой желудка, возможны метастазы в ближайшие лимфатические узлы, по прогнозам пятилетняя выживаемость составляет 60-80%;
- II стадия связана с поражением подслизистого слоя и возникновением метастазов в окружающих лимфатических узлах, пятилетняя выживаемость не превышает 50-60%;
- на III стадии отмечается повреждение всех слоев стенки желудка и развитие множественных метастазов в лимфоузлах, пятилетняя выживаемость составляет 15-40%;
- IV стадия характеризуется множественными метастазами в отдаленные органы и ткани; даже при условии радикальной терапии на этом этапе погибают примерно 95% пациентов, пятилетняя выживаемость – не более 5%.

Согласно статистике, рак желудка имеет низкие показатели выживаемости: в среднем в мире прогнозы пятилетней выживаемости равны 10-20%, максимальный показатель зарегистрирован в Японии – 53% (это связано с массовой диспансеризацией населения), в Европе – 18%, в США – 21%. Такие данные вызваны поздней диагностикой рака желудка. Хотя стоит отметить, что процент пациентов на ранних стадиях постепенно увеличивается, а доля больных с запущенными формами – снижается.[12]

Этиологически РЖ является многофакторным заболеванием. Согласно данным литературы, причинами развития РЖ становятся генетические и экологические факторы, а также факторы образа жизни [4]. Некоторые из этих факторов, например возраст и пол, остаются неизменяемыми, в то время как другие, такие как курение и инфекция *Helicobacter pylori*, являются потенциально модифицируемыми [8].

При этом факторы риска развития РЖ, локализованного в кардии и некардиальной области желудка, существенно

но различаются. Так, к факторам риска РЖ кардиальной локализации относят ожирение, а также гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, в то время как одной из ключевых причин некардиального РЖ считают инфекцию *Helicobacter pylori*, низкий социально-экономический статус и, возможно, диетические факторы, такие как низкое потребление фруктов и овощей и высокое потребление соленой и копченой пищи [5]. При этом общими факторами риска развития опухоли как в кардии, так и в некардиальных отделах желудка являются пожилой возраст, мужской пол, курение табака, воздействие радиации и семейный анамнез.

Заболеваемость РЖ в мире широко варьирует в зависимости от пола и национальной принадлежности, при этом около 2/3 случаев РЖ регистрируется в развивающихся странах [9], причем заболеваемость среди мужчин в 2-3 раза выше, чем у женщин [6]. Наиболее высокие показатели заболеваемости РЖ наблюдаются в странах Восточной Азии (35 на 100 тыс.), Восточной Европы (21 на 100 тыс. населения), Южной Америки (15 на 100 тыс.), в то время как наименьший уровень заболеваемости отмечается в Северной Америке (6 на 100 тыс.) и странах Африки (3-4 на 100 тыс. населения) [7].

Исследования эпидемиологических показателей РЖ проводилось в целом по Республике Казахстан и по всем 16 регионам страны по отдельности. Данные для анализа были извлечены из официальных статистических источников: «Показатели онкологической службы Республики Казахстан» за период 2005-2014 гг.». В процессе выполнения исследования оценивались следующие показатели, характеризующие эпидемиологическую ситуацию в отношении РЖ: заболеваемость (инцидентность), смертность от данного заболевания, а также доля случаев раннего выявления РЖ (I-II стадии), которые прогностически являются наиболее благоприятными в отношении эффективности лечебных мероприятий и выживаемости пациентов. В исследование вошли все зарегистрированные случаи заболеваемости и смертности за указанный период. Интенсивные эпидемиологические показатели рассчитывались на 100 тыс. населения.

Как показали результаты исследования, в Республике Казахстан в этот период наблюдается снижение заболеваемости РЖ (с 18,9 до 16,4 на 100 тыс. населения) и смертности от данного заболевания (с 15,0 до 11,8 на 100 тыс. населения), однако обусловлено оно положительной динамикой эпидемиологической ситуации в определенной группе административно-территориальных единиц страны, в то время как в других регионах ситуация не обнаружила тенденции к улучшению. При этом регионы страны существенно различаются по эпидемиологическим показателям РЖ, причиной чего может являться гетерогенность регионов по уровню жизни населения, возможностям медицинской инфраструктуры и доступностью медицинской помощи населению. В целом по Республике Казахстан за период с 2005 по 2014 гг. зарегистрировано снижение как заболеваемости РЖ, так и смертности от данного заболевания. Следует отметить, что если снижение заболеваемости и смертности в целом по стране наблюдалось начиная с 2006 года, то рост пятилетней выживаемости стал отмечаться только с 2012 года. Объяснением того факта, что рост пятилетней выживаемости пациентов с РЖ наблюдался в период с 2012 по 2014 гг., в то время как с 2005 по 2011 гг. отмечалось ее падение, может в определенной мере служить то, что данный показатель имеет лаг продолжительностью в пять лет, так как в отчетном году он рассчитывается на основании наблюдений за предшествующий пятилетний период. Таким образом, вероятнее всего, рост пятилетней выживаемости за период с 2012 по 2014 гг. имел место в когорте пациентов, наблюдаемых за период, начинающийся за пять лет до отчетного года, то есть в 2007-2009 гг. [1].

Как и во всем мире, в Казахстане РЖ находится на 4-м месте после рака молочной железы, легкого и колоректального рака (GLOBOCAN 2012). В отличие от Республики Казахстан, в расположенной рядом Российской Федерации РЖ находится на 6-м месте в структуре онкологической заболеваемости после рака кожи с меланомой (14,2%), рака молочной железы (11,4%), рака легкого (10,2%), колоректального рака (6,6%) и рака предстательной железы. Таким образом, за период 2005-2014 гг. эпидемиологическая ситуация с РЖ в Республике Казахстан обнаруживает устойчивую тенденцию к улучшению, но при этом регионы страны существенно различаются как по исходным значениям эпидемиологических показателей, так и по наблюдаемой тенденции к их изменению. Одним из ключевых факторов, предположительно способствовавших снижению заболеваемости, смертности и улучшению ранней диагностики РЖ в стране, является внедрение Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан [1].

Как известно, злокачественные новообразования относятся к наиболее агрессивно протекающим формам хронических заболеваний. В настоящее время тенденция к их прогрессивному росту заболеваемости злокачественными новообразованиями прослеживается во многих странах мира. Рост показателей заболеваемости отмечается не только в экономически развитых, но и в развивающихся странах. Из-за отсутствия единых профилактических мероприятий при различных локализациях опухолей рост заболеваемости не прекращается. Поэтому возникают проблемы с проведением сбора достоверных статистических данных об имеющихся злокачественных новообразованиях, что позволяет прогнозировать показатели заболеваемости на годы вперед и принимать конкретные меры по ее профилактике и снижению.

Предвестником изменений в клинко-физиологическом статусе организма являются дисбиотические нарушения микрофлоры, которые отягощают течение основных заболеваний человека и затрудняют его выздоровление. Дисбактериоз при злокачественных новообразованиях клинически проявляется функциональной диспепсией или тяжелой интоксикацией с выраженными расстройствами всасывания, анемией, кровоточивостью слизистой оболочки ЖКТ [2].

Распространенность и неуклонный рост онкозаболеваемости раком желудка, наличие отягощающего влияния массивной химио- и лучевой терапии на состояние микрофлоры кишечника и желудка служит основанием для детального изучения этой проблемы в Республике Узбекистан.

Как известно, в большинстве случаев рак желудка сопровождается понижением секреции соляной кислоты и пепсина, достигающим до полной ахилии. В среднем анацидное состояние обнаруживается у 80% больных, только у 20% сохраняется кислотообразующая функция вплоть до гиперхлоргидрии у 5% больных даже в поздних стадиях рака. Несомненно, что секреция зависит от степени распространенности и локализации опухоли, выраженности и протяженности атрофических изменений слизистой оболочки. При ограниченном поражении, и особенно при локализации опухоли в пилороантральном отделе желудка, относительно чаще приходится сталкиваться с нормальной или повышенной кислотностью. В то же время рак, развившийся на фоне диффузного атрофического гастрита, даже небольшой, сочетается с гистаминрефлекторной ахлоргидрией [2].

Дисбиотические нарушения микрофлоры являются предвестником изменений в клинко-физиологическом статусе организма, которые отягощают течение основных заболеваний человека и затрудняют его выздоровление.

Дисбактериоз при злокачественных новообразованиях клинически проявляется функциональной диспепсией или тяжелой интоксикацией с выраженными расстройствами всасывания, анемией, кровоточивостью слизистой оболочки ЖКТ. Из микрофлоры толстой кишки были выделены условно-патогенные микроорганизмы: *Citrobacter freundii* (107КОЕ/г) 3%, *Enterococcus faecalis* (108КОЕ/г) 50%, *Klebsiella pneumoniae* (107КОЕ/г) 2%, дрожжеподобные грибы: *Candida tropicalis* (105КОЕ/г), *Candida albicans* (105КОЕ/г) 45%. Следует отметить, что количество лактобактерий составляет менее 105КОЕ/г, то есть меньше чем на 2 порядка. Бифидобактерии отсутствовали или встречались в очень низком титре 101-102КОЕ/г (в норме до 109КОЕ/г). У некоторых больных наблюдается увеличение количества лактозанагативных кишечных палочек или уменьшение их общего числа. В общем количестве кишечных палочек с нормальной ферментативной активностью остается в пределах нормы у 80% больных, при этом они не обладают антагонистической активностью аутофлоры [2].

Таким образом, полученные первые результаты свидетельствуют о выраженном дисбактериозе. У всех обследованных был выявлен дисбиоз кишечника III-IV степени, что свидетельствует о необходимости проведения индивидуальной коррекции микрофлоры кишечника пробиотическими препаратами.

Литература

1. Жандосов О.К., Каусова Г.К., Ембердиев А.У. и др. Эпидемиология рака желудка в Казахстане в 2014-2015 гг. // Мед. экол. – 2017. – №4. – С. 50-57.
2. Кутлиева Г.Д., Огай Д.К., Миралимова Ш.М. и др. Выявление нарушений микробиоценоза кишечника у больных раком желудка // Съезд онкологов и радиологов Казахстана. – Алматы, 2014. – С. 72.
3. Ўзбекистон Республикаси Президенти Шавкат Мирзиёевнинг олий мажлисга мурожатномаси, 2017 йил.
4. Crew K.D., Neugut A.I. Epidemiology of gastric cancer // Wld J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, №3. – P. 354-362.
5. Camargo M.C., Kim W.H., Chiaravalli A.M. et al. Improved survival of gastric cancer with tumor Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis // Gut. – 2014. – Vol. 63, №2. – P. 236-243. 21.
6. Ferlay J., Shin H. R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // Int. J. Cancer. – 2010. – Vol. 127, №12. – P. 2893-2917.
7. Forman D., Burley V.J. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 20, №4. – P. 633-649.
8. Karimi P., Islami F., Anandasabapathy S. et al. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention // Cancer Epidemiol. Biomarkers and Prevent. – 2014. – Vol. 23, №5. – P. 700-713.
9. Stewart B.W., Kleihues P. World Cancer Report. – Lyon: IARC Press, 2003.
10. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=13863>
11. <http://www.ruonc.ru/statistika-raka-zheludka/>
12. <https://www.no-onco.ru/lechenie-raka/rak-zheludka/statistika-raka-zheludka.html>

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА ЖЕЛУДКА

Мухамедов И.М., Боймуродов Б.Т., Шомуродова Р.К., Сулейманова Г.Т.

Согласно последним данным, рак желудка – наиболее агрессивно протекающая форма хронических заболеваний. Предвестником изменений в клинко-физиологическом статусе организма, которые отягощают течение основного заболевания и затрудняют выздоровление больного, являются нарушения микрофлоры. Проблемы с проведением микробиологического исследования и сбора статистических данных об имеющихся злокачественных новообразованиях затрудняют прогнозирование показателей заболеваемости и назначение конкретных мероприятий по профилактике и мониторингу.

Ключевые слова: онкология, микрофлора, профилактика, дисбиоз, микробиология.

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

Назирова Ф.Г., Акбаров М.М., Сайдазимов Е.М., Нишанов М.Ш., Сирождидинов К.К., Хахимов Ю.У.

ЖИГАРНИНГ АСОРАТЛАНГАН ЭХИНОКОККОЗИ, МУАММОНИНГ ҲОЛАТИ, КЛАССИФИКАЦИЯЛАШ САВОЛЛАРИ ВА ПАТОФИЗИОЛОГИЯСИ

Назирова Ф.Г., Акбаров М.М., Сайдазимов Е.М., Нишанов М.Ш., Сирождидинов К.К., Хахимов Ю.У.

CONDITION OF A PROBLEM, QUESTIONS OF CLASSIFICATION AND PATHOPHYSIOLOGY OF THE COMPLICATED COURSE OF ECHINOCOCCOSIS OF A LIVER

Nazyrov F.G., Akbarov M.M., Saydazimov E.M., Nishanov M.Sh., Sirojiddinov K.K., Khakimov Yu.U.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова

Бугунги кунда, шуни ишонч билан айтиш мумкинки, барча гельминтлар гуруҳи орасида одам организми эхинококк сингари зарарлайдиган ва турли қўринишда учрайдигани йўқ. Бундан ташқари, эрта тахислашнинг қийинлиги, даволашда фақат хирургик усуллари қўллаш ҳам бошқа биогельминтлардан фарқлайди. Асоратланган эхинококкози даволашда унинг қайталанишини олдини олишга қаратилган, эхинококкоз кисталарини жигар қисми билан биргаликда резекция қўринишида олиб ташлаш ёки эхинококкэктомия ва уни тўлдирувчи муолажалар қўлланилишига йўналтирилган бўлиши керак.

Калит сўзлар: жигар эхинококкози, асоратланган эхинококкоз, жигар резекцияси.

Today, it is possible to note with confidence that among many diseases from group of helminthoses, there are no others which would affect a human body so hard, would meet so often and in such various manifestations as it takes place at echinococcosis. Besides, difficulties in early diagnostics, application only of surgical ways of treatment define an originality in which it differs biohelminthosis from other diseases. Treatment of the complicated echinococcosis of a liver has to be directed or to radical removal of echinokokkovy cysts together with the site of a liver in the form of a liver resection, or to the echinokokkotomiya or an echinokokkektomiya complemented with any manipulations warning a disease recurrence.

Key words: liver echinococcosis, complicated echinococcosis, liver resection.

Эхинококкоз является тяжелым паразитарным заболеванием, в связи с чем он остается одной из самых актуальных медицинских и социальных проблем во многих странах мира [6,23,25,28,29]. Так, по данным А. Angheben (2017), Италия в настоящее время стоит перед проблемой увеличения числа иммигрантов из Африки к югу от Сахары до Средиземного моря. Авторы отмечают, что еще большему усугублению эпидемиологической обстановки в регионе в отношении эхинококкоза способствует скрытое клиническое течение и неизвестный морфологический характер заболевания. Авторы рекомендуют использовать опыт стран с уже имеющей развитой методологической базой по диагностике и лечению этой патологии [26].

Несмотря на большую работу, проводимую в общегосударственном масштабе, Узбекистан остается зоной эндемического очага по заболеваемости эхинококкозом. По данным Минздрава республики, ежегодный ущерб от эхинококковой болезни в Узбекистане составляет в среднем более 5 млрд сумм [19].

По данным разных авторов, в последние годы отмечается значительный рост эхинококковой болезни в областях Республики Узбекистан, которая поражает довольно значительный контингент населения [14,19,21]. Министерство здравоохранения РУз определяет следующую эпидемиологическую картину эхинококкоза в республике: инвазированность населения по данным серологических реакций составляет от 2 до 8%, уровень пораженности населения паразитом по данным массовых профилактических осмотров с применением ультразвуковой диагностики и флюорографии варьирует от 2 до 10 человек на 1000 населения. Соотношение городских

жителей и жителей села, по данным Ю.Л. Шевченко, Ф.Г. Назырова, составляет 1:3 [25]. Эхинококкоз среди хирургических больных встречается с частотой от 0,72 до 8,2%, при локализации в печени (65%) может происходить быстрый инвазивный рост. На втором месте по частоте локализации эхинококкоза стоят легкие (25%), более редкие локализации: почки, селезенка (4%), головной мозг (2%), эндокринные железы (1%), ЛОР-органы и кости (2%). Описано поражение сердца (0,5-2%) [25].

Единственно эффективным и радикальным методом лечения эхинококковой болезни остается хирургический [25]. В процессе хирургического лечения эхинококкоза любой локализации решается несколько задач: тактика по отношению к паразиту, фиброзной капсуле и органу-носителю [25]. Успех хирургического лечения определяется также стадией заболевания, анатомо-топографическим расположением паразита, размерами кист, наличием осложненных форм, возрастом больного, состоянием иммунологических сил организма и наличием сопутствующих заболеваний [1,4,12,14].

Как известно, о радикальности хирургического лечения эхинококкоза судят по отсутствию рецидивов заболевания. По разным данным, рецидивирующий эхинококкоз печени встречается у 3-54% оперированных больных [2-4,14,17,18,30].

По мнению М.Ю. Гилевича (1987), рецидивом эхинококкоза следует называть возврат характерного симптомокомплекса заболевания после хирургического вмешательства, при котором была исключена возможность первично-множественного или сочетанного поражения вследствие нерадикальности операции или нарушения её технических приёмов, приведших к диссеминации зародышевых элементов материнской гидатиды. Автор от-

мечает, что рецидивы возникают в основном в течение первых лет после операции, количество их уменьшается к концу первого десятилетия.

И.Г. Ахмедов [4] под рецидивом понимает заболевание, обусловленное развитием эхинококкоза любой локализации и в любые сроки после хирургического лечения. Согласно исследованиям автора, в зависимости от большей вероятности того или иного фактора рецидивный эхинококкоз в свою очередь может быть подразделен на преимущественно резидуальный, преимущественно имплантационный, преимущественно метастатический и преимущественно реинвазивный.

В случаях множественных рецидивных форм, особенно при многократных рецидивах, наряду с погрешностями дооперационных методов исследования, немаловажную роль в природе резидуальности эхинококкоза играет выраженность спаечного процесса, распространенность поражения, кровопотеря, тяжесть состояния больного. Данные некоторых авторов говорят о том, что эти факторы, несомненно, усложняют ход самой операции и радикальность удаления всех эхинококковых кист (ЭК), поэтому в этих случаях необходимы многоэтапные оперативные вмешательства [7,24,30].

Несмотря на большое число исследований, посвященных эхинококкозу печени (ЭП), до настоящего времени нет единой клинической классификации, которая могла бы стать ключевой при выборе оптимальной тактики лечения и определении прогноза заболевания. Многие предложенные классификации ЭП отличаются по тому или иному приоритетному признаку. Это – стадия развития и проявления паразита, локализация ЭК в печени и других органах, размеры кист и их осложнения, степень жизнеспособности кисты по данным современных исследований.

В клиническом течении ЭП большинство авторов отмечают три стадии: первая – бессимптомная, с момента проникновения зародыша паразита в организм до появления первых симптомов болезни; вторая – стадия клинических проявлений; третья – осложнений, возникающих вследствие перфорации кисты в билиарный тракт или бронхиальное дерево, нагноения, прорыва в плевральную или брюшную полость и т. д. [16,23,27,31,34].

Классификации эхинококкоза, предложенная О.Б. Милоновым, А.А. Бабуром в 1985 г., во многом отражает все многообразие клинических проявлений ЭП, которые зависят от таких факторов, как возраст больных, состояние иммунной системы, количество, размеры и локализация ЭК, наличие сопутствующих заболеваний. На современном этапе нельзя считать достаточным диагноз «эхинококкоз печени». Клинический диагноз должен носить развернутый характер с рядом характеристик эхинококкоза, определяющих хирургическую тактику. Можно с уверенностью полагать, что единая и стабильная классификация ЭП вряд ли когда-либо появится, поскольку наши знания о течении заболевания, методах его диагностики и лечения постоянно изменяются.

Так, наиболее рациональной, отражающей свойства эхинококка, представляется классификация М.Ю. Гилевича (1987):

I. Первичный эхинококкоз: локальный эхинококкоз органа или тканей; первично-множественный эхинококкоз отдельного органа или тканей; сочетанный различных полостей, органов и тканей; спонтанно диссеминированный, генерализованный эхинококкоз (грудной, брюшной полостей и др.).

II. Повторный эхинококкоз в результате реинвазии паразита (с аналогичной локализацией поражения).

III. Резидуальный эхинококкоз (локальный, первично-множественный, сочетанный, генерализованный и т. д.).

IV. Рецидивный эхинококкоз: единичный, множественный; рецидивы в ранее оперированных полостях, органах и тканях; рецидивы с повторно-множественным поражением; с сочетанным поражением; рецидивы однократные и многократные.

V. Неосложненный и осложненный эхинококкоз (первичный, повторный, резидуальный, рецидивный).

Некоторые авторы отмечают, что в настоящее время с абсолютным доминированием для визуализации ЭК лучевых методов, с одной стороны, и с неуклонным развитием малоинвазивных методов лечения и антипаразитарной химиотерапии, с другой, появляется необходимость в создании классификации, пригодной для разработки алгоритмов последовательности и выбора тактики лечения ЭП [10]. Так, многие авторы используют классификацию Н. Gharbi (1981), которая в значительной степени помогает определиться с выбором метода хирургического лечения, способом антипаразитарной обработки кисты при операции и некоторыми другими вопросами.

Определенный клинический интерес представляют варианты унифицирования классификации Н. Gharbi. Так, У.Б. Шарипов (2011) сонографические признаки увязал со стадией развития ЭК, то есть с ее жизнеспособностью.

Следует отметить, что во все времена особое внимание исследователи уделяли осложненным формам ЭП. Это обусловлено тем, что в силу разных обстоятельств эта стадия является периодом наиболее яркого клинического проявления болезни, поэтому среди госпитализируемых по обращаемости преобладают больные именно с этой стадией болезни [5,9].

Внимания заслуживает классификация Ф.Г. Назырова и соавт. (2005), в которой особое место уделено осложненным формам эхинококкоза печени. Так, согласно этой классификации, к осложненным формам относятся нагноение кисты; прорыв в билиарные протоки (1-й тип – с выраженной клиникой, 2-й тип – со стертой клиникой, 3-й тип – бессимптомный); прорыв в брюшную полость; прорыв в плевральную полость; сдавливание желчных путей с механической желтухой; портальная гипертензия; обызвествление; сочетанные осложнения; редкие виды осложнений [19].

Своеобразные особенности структуры билиарного аппарата, ее взаимоотношение с эхинококковой кистой в процессе ее роста predisполагают к частому развитию осложнений, которые можно разделить на печеночно-билиарные, внутрибрюшные и внутригрудные [25].

По данным Р.М. Агаева (2003), поражения желчных протоков при эхинококкозе печени реализуются на уровне сегментарных (внутренние цистобилиарные и желчно-бронхиальные свищи) и печеночных протоков (прорыв эхинококковых кист в желчные протоки, сдавление последних кистой и рубцовые стриктуры желчных протоков).

Ф.И. Махмадов (2010) считает, что основными причинами осложнения эхинококкоза печени являются атипичное клиническое течение заболевания, поздняя обращаемость больных, большая площадь поражения паренхимы печени и снижение резервных возможностей печени. По мнению большинства клиницистов, одним из факторов развития осложнений является бессимптомное течение эхинококковой болезни [1,13,14,25]. В связи с этим исследование прогностических факторов развития осложнений является актуальной задачей. Так, интересными являются исследования по морфологическому прогнозу развития осложнений. Описаны морфологические модификации однокамерного эхинококка [11]. Кисты *E. vogeli* содержат только гидатидную жидкость и выводковые капсулы, дочерних ларвоцист не имеют. Они отличаются наибольшим давлением гидатидной жидкости, что обуславливает опасность прорыва в окружающие органы.

Кисты *E. hominis* содержат жидкость, протосколексы, выводковые капсулы, дочерние и внучатые ларвоцисты. Для них характерно невысокое давление жидкости и «феномен экзогенного роста». *E. aserphalocystis* чрезвычайно редко встречается у человека, не имеет выводковых капсул и протосколексов, может содержать «стерильные» дочерние ларвоцисты.

По данным Ф.И. Махмадова [13], наиболее часто встречающимися осложнениями эхинококкоза печени являются нагноение кисты (72,4%), прорыв кисты в желчные пути (14,7%), а также обызвествление (5,3%), прорыв кисты в грудную полость (1,1%) и в свободную брюшную полость (0,8%). Автором установлено, что основными причинами осложнения эхинококкоза печени являются атипичное клиническое течение заболевания, поздняя обращаемость больных, большая площадь поражения паренхимы печени и снижение резервных возможностей печени.

По данным Д. А. Джабраилова (2009), погибшие эхинококковые кисты, кальциноз фиброзной капсулы, «псевдосолитные» формы поражения обуславливают высокий риск формирования цистобилиарных свищей (ЦБС). Частота формирования ЦБС не зависит от метода хирургического вмешательства и практически одинакова при минимальных и открытых вмешательствах (соответственно 21,7 и 19,9%).

Ряд авторов, изучив патогенез эхинококкоза, обнаружили зависимость развития гигантских, множественных и осложнённых форм эхинококкоза от иммунного статуса организма человека. Все они едины во мнении об имеющемся приобретенном иммунодефиците у больных с ЭП, который обусловлен подавлением всех звеньев иммунитета – клеточного, гуморального и неспецифического, на фоне выраженной аллергизации организма [8,11,14,15,22,32].

Таким образом, современные воззрения на классификацию и патофизиологию осложненного ЭП на протяжении последних 20-30 лет не претерпели существенных изменений, но были дополнены в соответствии с появлением высокотехнологичной диагностической аппаратуры. На сегодняшний день также нет исследований по анализу всего спектра осложнений ЭП, до конца не определены причинно-следственные связи развития последних, зависимость их от локализации, размеров и жизненного цикла паразита.

На наш взгляд, изучение и детализация особенностей осложненного течения ЭП с использованием всего спектра лучевой диагностики и эволюции хирургического лечения ЭП может значительно повлиять на оптимизацию хирургической тактики при данной патологии.

Литература

1. Агаев Р.М. и др. Принципы диагностики и лечения эхинококкоза печени // *Анналы хир. гепатол.* – 2005. – №1. – С. 54-60.
2. Алиев М.А. и др. Морфологическая оценка эффективности обработки остаточной полости печени комбинированным способом после эхинококкэктомии // *Анналы хир. гепатол.* – 2006. – Т. 11, №3. – С. 178-179.
3. Альперович Б.И. и др. Хирургическое лечение рецидивного эхинококкоза печени // *Анналы хир. гепатол.* – 2006. – Т. 11, №3. – С. 7-10.
4. Ахмедов И.Г. Рецидив эхинококковой болезни: патогенетические аспекты, профилактика, ранняя диагностика и лечение (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Махачкала, 2005. – 40 с.
5. Багаудинов Г.М. Лечение тяжелых форм осложненного эхинококкоза печени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001. – 11 с.
6. Ветшев П.С. Эхинококкоз: современный взгляд на состояние проблемы // *Анналы хир. гепатол.* – 2006. – Т. 11, №1. – С. 111-117.
7. Гилевич М.Ю., Милонова В.И., Филимонова Т.Ю. Лабораторная и инструментальная диагностика эхинококкоза при проведении диспансеризации и хирургическом лечении // *Хирургия.* – 1990. – №6. – С. 115-119.
8. Гульмурадов Т.Г., Саидов Р.Х., Паллаев М.Г. Низкочастотный ультразвук и препарат Уре-Султан в лечении нагноившегося эхинококкоза печени // *Анналы хир. гепатол.* – 2003. – Т. 8, №2. – С. 286.
9. Иванов С.А., Котиг Б.Н. Ультразвуковое исследование в хирургии эхинококкоза печени // *Вестн. хир.* – 2001. – Т. 160, №3. – С. 73-76.

10. Икрамов А.И. Комплексная лучевая диагностика и выбор метода хирургического лечения эхинококкоза легких и печени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ташкент, 2003. – 33 с.

11. Ильхамов Ф.А. Совершенствование традиционных и разработка новых методов хирургического лечения эхинококкоза печени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ташкент, 2005. – 32 с.

12. Комилов Т.С. Совершенствование методов диагностики и хирургического лечения эхинококкоза печени у лиц пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2008. – 22 с.

13. Махмадов Ф.И. Пути улучшения результатов хирургического лечения осложненного эхинококкоза печени: Дис. ... д-ра мед. наук. – Душанбе, 2010. – 32 с.

14. Махмудов У.М. Современные аспекты профилактики и хирургического лечения рецидивных и резидуальных форм эхинококкоза печени и брюшной полости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2004. – 22 с.

15. Машурова Е.В. Цитокиновый портфель при эхинококкозе печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 18 с.

16. Меджидов Р.Т. и др. Хирургическое лечение абдоминального эхинококкоза // *Анналы хир. гепатол.* – 2007. – №2. – С. 43-48.

17. Мирходжаев И.А. и др. Хирургическое лечение рецидивных форм эхинококкоза печени // *Анналы хир. гепатол.* – 2008. – Т. 13, №3. – С. 63.

18. Мусаев А.И. и др. Профилактика рецидива эхинококкоза печени // *Анналы хир. гепатол.* – 2006. – Т. 11, №3. – С. 216-216.

19. Назыров Ф.Г., Ильхамов Ф.А. Классификация эхинококкоза печени // *Анналы хир. гепатол.* – 2005. – Т. 10, №1. – С. 121.

20. Назыров Ф.Г., Ильхамов Ф.А., Атабеков Н.С. Эхинококкоз в Узбекистане // *Мед. журн. Узбекистана.* – 2002. – №2-3. – С. 2-5.

21. Очилов У.Б. Пути улучшения результатов хирургического лечения эхинококкоза печени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ташкент, 2005. – 29 с.

22. Розенсон Р.И. Аллергический и иммунодефицитный синдром у больных эхинококкозом // *Эхинококкоз и очаговые заболевания паренхиматозных органов человека: Сб. тр. науч.-практ. конф.* – Шымкент, 1998. – С. 112-113.

23. Садиков О.Ж. и др. Результаты хирургического лечения эхинококкоза печени и брюшной полости // *Анналы хир. гепатол.* – 2008. – Т. 13, №3. – С. 259-260.

24. Слетков Н.А. Особенности прогнозирования, диагностики и хирургического лечения рецидивов эхинококкоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Нальчик, 2006. – С. 10-11.

25. Шевченко Ю.Л., Назыров Ф.Г. Хирургия эхинококкоза. – М.: Династия, 2016. – 287 с.

26. Angheben A., Mariconti M., Degani M. et al. Is there echinococcosis in West Africa? A refugee from Niger with a liver cyst // *Parasit Vectors.* – 2017. – Vol. 10, №1. – P. 232.

27. Balkan A. et al. Thoracobiliary fistula due to hydatid cyst // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol.17, №3. – P. 240-241.

28. Cetinkaya Z. et al. A sero-epidemiologic study on cystic echinococcosis in midwestern region of Turkey // *Saudi Med. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 350-351.

29. Durakbasa C.U. et al. An audit on pediatric hydatid disease of uncommon localization: incidence, diagnosis, surgical approach, and outcome // *J. Pediatr. Surg.* – 2006. – Vol. 41, №8. – P. 1457-1463.

30. Jerraya H., Khalfallah M., Osman S.B. et al. Predictive factors of recurrence after treatment for liver hydatid cyst // *Surg. Endosc.* – 2015. – Vol. 29, №1. – P. 86-93.

31. Msaad S., Yangui I., Ketata W. et al. Hydatid cysts of the liver ruptured into the thorax (about five cases) // *Rev. Pneumol. Clin.* – 2015. – Vol. 71, №5. – P. 255-263.

32. Siracusano A., Ioppolo S., Ortona E. IgE and IgG-subclass antibody responses in the follow up of pharmacologically treated patients // *Abstract book of XX International Congress of hydatidology.* – Turkey, 2001. – P. 56.

33. Tiseo D. et al. Cystic echinococcosis in humans: our clinic experience // *Borgia G Parassitol.* – 2004. – Vol. 46. – P. 45-51.

34. Toumi O., Noomen F., Salem et al. Intraperitoneal rupture of hydatid cysts // *Europ. J. Trauma Emerg. Surg.* – 2017. – Vol. 43, №3. – P. 87-91.

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, ВОПРОСЫ КЛАССИФИЦИРОВАНИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

Назирова Ф.Г., Акбаров М.М., Сайдазимов Е.М., Нишанов М.Ш., Сирождидинов К.К., Хакимов Ю.У.

На сегодняшний день можно с уверенностью констатировать, что среди многих болезней из группы гельминто-

зов нет других, которые поражали бы организм человека так тяжело, встречались бы так часто и в таких разнообразных проявлениях, как это имеет место при эхинококкозе. Кроме того, трудности в ранней диагностике, применение только хирургических способов лечения определяют своеобразие, которым отличается это биогельминтоз от других заболеваний. Лечение осложненного эхинококко-

за печени должно быть направлено либо на радикальное удаление эхинококковых кист вместе с участком печени в виде резекции печени, либо на эхинококкотомию или эхинококкэктомию, дополненную какими-либо манипуляциями, предупреждающими рецидив болезни.

Ключевые слова: эхинококкоз печени, осложненный эхинококкоз, резекция печени.



ЯНГИ ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРДА ОМФАЛОЦЕЛЕНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ МУАММОСИНИНГ УМУМИЙ ҲОЛАТИ

Рўзматов И.Б.

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОМФАЛОЦЕЛЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Рўзматов И.Б.

PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF OMPHALOCELE IN NEWBORNS

Ruzmatov I.B.

Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали,
Тошкент педиатрия тиббиёт институти,
Республика перинатал маркази

Как показал анализ специальной литературы, посвященной проблеме диагностики и лечения омфалоцеле, четких критериев сохранения или аборта плода при выявлении данной патологии не существует. Основным методом диагностики омфалоцеле являются УЗИ и молекулярно-генетические исследования. Однако эти методы диагностики не обладают высокой специфичностью, что диктует необходимость их совершенствования. Требуют совершенствования также методы хирургического лечения и ведения новорожденных с омфалоцеле. Все это объясняет интерес исследователей к данной проблеме.

Ключевые слова: пороки развития, новорожденные, омфалоцеле, диагностика, лечение.

As shown by the analysis of the special literature on the problem of diagnosis and treatment of omphaloceles, there are no clear criteria for the preservation or abortion of the fetus in detecting this pathology. The main method of diagnosing omphalocele is ultrasound and molecular-genetic studies. However, these diagnostic methods do not have high specificity, which dictates the need for their improvement. The methods of surgical treatment and management of newborns with omphalocele also require improvement. All this explains the researchers' interest in this problem.

Key words: malformations, newborns, omphalocele, diagnosis, treatment.

Хозирги вақтда янги туғилган чақалоқларнинг хирургик патологиялари структурасида асосий етакчи ўрин туғма нуқсонларга тегишли бўлиб, улар ўз навбатида ўлимнинг асосий сабаби ҳисобланади ва 80% ташкил қилади [3, 7, 8, 13]. Ўртача ҳисобда, популяцияда, туғма ва наслий патологиялар салмоғи янги туғилган чақалоқлар умумий сонининг 5% ташкил қилади. Бироқ баъзи муаллифлар туғма нуқсонлар салмоғининг ошиб бораётганлигини таъкидлашди. [7]. Ўз навбатида, перинатал ўлим структурасида туғма ва наслий патологиялар 2-3 ўринда туради. Шу билан бир қаторда, неонатал ва чақалоқлар ўлимининг умумий структурасида ривожланиш нуқсонларининг солиштирма оғирлиги, асфиксия, туғруқ травмиси ва респиратор бузилишлардан ўлимнинг пасайиши ҳисобига ошмоқда.

Энг мураккаб туғма нуқсонлардан бири омфалоцеле ҳисобланади. Е.В.Карцеванинг (2001) фикрича 1995 йилгача бўлган даврда 80% ҳолатларда антенатал ва интранатал даврда ҳамда операциягача ва операциядан кейинги даврда бундай беморлар парваришини нотўғри усулда олиб бориш, шунингдек нуқсонни ёпиш учун нотўғри усулни танлаш мазкур патологияси бўлган болалар ўлимининг асосий сабабидир [9]. Ҳозирги кунда чоп қилинаётган илмий маълумотлар шуни кўрсатадики, мазкур патологияси бўлган беморларнинг сони ошиб бораётганлигини, бундай ҳолатларда ўлим кўрсаткичи 23% ташкил қилади [12]. Чет эл ва мамлакатимиз олимлари томонидан чоп қилинган маълумотларга кўра, охириги йилларда чақалоқларда омфалоцеле салмоғи 1:3200 дан 1:10000 гача ўзгариб турганлигини кўрсатмоқда [6, 28]. Ўз имкониятларини сезиларли даражада кенгайтирган антенатал ташхислашни қўлланилиши, шунингдек реанимация бўлими маиший базасининг жиддий ўзгартирилиши ва даволашга янги усулларни киритилиши, баъзи мамлакатларда, ўлим кўрсаткичини ҳамда ривожланиш нуқсонларини сезиларсиз пасайишига имкон

яратди, лекин кўпгина жойларда у 90-100% ни ташкил этади [37]. Омфалоцеледа ўлим кўрсаткичининг бундай юқори даражада сақланиши, асосан бошқа аъзо ва тизимлардаги оғир йўлдош нуқсонларнинг борлигига боғлиқ.

Омфалоцеле ёки киндик тизимчасининг эмбрионал чурраси қорин олд деворининг оғир туғма нуқсони бўлиб, бунда қорин олд деворидаги нуқсон орқали, киндик тизимчаси бошланғич қисми тўқимасининг юпкалашиши ҳисобига, ички қисмидаги аъзолари чиқади [4]. Ҳосила устида на мушак, на тери кузатилмайди, қорин бўшлиғидаги барча аъзолар эса амнион, вартонов моддаси ва бирламчи примитив қорин пардадан иборат юпка тиниқ ёки ярим тиниқ парда билан қопланган. Қорин бўшлиғи аъзоларини қоплаб турган парда бевосита киндик тизимчасига ўтади. Эмбриогенезнинг эрта босқичларида қорин деворида нуқсонларнинг шаклланиши, ҳомила организмда патоморфологик ва патофизиологик ўзгаришларнинг юзага келишига олиб келади. Баъзи олимларнинг таъкидлашича, бу ўзгаришлар ҳомиладорликнинг 4-10 ҳафталарида, бошқа олимларнинг маълумотларига кўра эса уларнинг юзага келиши 5-11 ҳафталарда юз беради [16]. Киндик тизимчаси чуррасининг ҳосил бўлиш сабаби сариқлик йўлининг ўз вақтида ёпилмаслиги натижасида қорин олд деворининг нормал ёпилиши кузатилмайди [3, 16]. Кейинги изланишлар киндик тизимчаси чурра юзасига жигарнинг нотўғри ўсиши аҳамиятлигини кўрсатди, бу эса ўз навбатида аъзолар шаклланишига олиб келадиган киндик ва жигар қон томирларининг дарвозада жойлашишига олиб келади. Умуман олганда, киндикка жигарнинг аралашishi қорин олд деворининг ёпилишига тўсқинлик қилади [16]. Баъзи муаллифларнинг фикрича чурра ҳосил бўлиши эҳтимоли “фокусли” яллиғланиш билан боғлиқ бўлиши мумкин [10]. Бироқ ҳозирги вақтда олимларнинг кўпчилиги омфалоцеле шаклланиши асосида қорин олд дево-

ри ва қорин бўшлиғи аъзолари ўсиш координациясининг бузилиши ҳамда ичак найи ротацияси ва ривожланиш жараёнларини бузилиши ётиши ҳақдаги фикрга тўхталишмоқда [16,38, 39]. Умуман олганда, киндик тизимчасининг эмбрионал чурраси ривожланиши борасидаги мақолалардаги асосий ўрин учта омилга тегишли: ичаклар буралишининг биринчи даврида унинг айланишнинг бузилиши, қорин бўшлиғининг тўла ривожланмаганлиги, қорин олд девори ёпилишининг бузилиши.

Ичак айланишининг бузилиши эмбрионнинг 5 ҳафталигида ичак ўсиш тезлиги ҳамда қорин бўшлиғи ўсиш тезлиги орасидаги номуносивлик натижасида ҳосил бўладиган вақтинчалик «физиологик» киндик тизимчаси чуррасини сақланишига олиб келади. Кўпчилик ҳолатларда бундай чурра эмбрион ривожланишининг 11 ҳафталигида мустақил ҳолда йўқолади. Қориннинг латерал ва вентрал девори мушаклари пастки кўкрак ва юқори бел миотомларидан келиб чиқади, улар вентрал йўналишда ўсади ва қўшилади. Шундай қилиб, бу қорин олд девори мушакларининг тўла ривожланмаганлиги киндик тизимчаси чурраси патогенези натижасида юзага келар экан [16]. Шу билан бирга, ўрта ичак бурилишининг ҳомиладорликда бузилиши омфалоцеленинг юзага келиши ва ривожланишига ҳам олиб келиши мумкин. Натижада аъзоларнинг бир қисми қорин бўшлиғидан ташқарида жойлашади ва амнион, вартонов моддаси ва бирламчи қорин пардадан иборат киндик тизимчаси элементлари билан қопланади. Улар юқори соҳадан келиб, киндик тизимчасига ўтадиган чурра ҳалтасини ҳосил қилиши мумкин.

Ҳозирги вақтда бундай чурралар юзага келиш муддатига боғлиқ ҳолда уч турга бўлинади: эмбрионал чурра, ҳомила ёки киндик тизимчаси чурраси ва аралаш шаклдаги чурралар. Қорин олд девори ва ичакларнинг ривожланишдан орқада қолиши ҳомиладорликнинг учинчи ойлигида юз берса, эмбрионал чурра ривожланади. Эмбрионал чуррали болаларда чурра ҳалтасининг пардаси жигар билан зич ёпишган бўлади, чунки жигарнинг глиссон капсуласини ҳосил қиладиган мезобласт етарли даражада ривожланишга улгурмайди ва натижада парда бевосита жигар паренхимаси билан ёпишиб қолади. Айнан бундай чурраларни жарроҳлик даволашда ўлим кўрсаткичининг юқори бўлишида жуда катта ўрин эгаллайди, чунки операция вақтида бундай пардаларни олиб ташлашга уриниш туфайли жуда тез-тез жигар паренхимасининг шикастланиши ва қон кетиши юз беради [16, 42, 24]. Ҳомила ёки киндик олди чурраси ҳомила ривожланишининг кечки муддатларида юз беради, натижада парда остида бўш қорин бўшлиғи қолади ва пардани жигар билан ёпилиши кузатилмади. Бундай беморларнинг 40-60% қўшма нуқсонлар аниқланади, жумладан, юрак (14-47%), МНС (39%), сийдик ажратиш тизими аъзоларнинг нуқсонлари (40%) кузатилади ва Даун, Кантрелл-Равич-Халлер ва Беквитт-Виemanн синдромга кирадиган генетик касалликлар ҳам аниқланади, чунки омфалоцеле хромосома абберрацияси комбинациясида юзага келади [16, 52]. Юқорида келтирилганлардан ташқари, 1-6% ҳолатларда болалардаги омфалоцеле мураккаб «каскади» кўрқинчли аномалияларнинг таркибий қисми ҳисобланади, уларга хромосома абберрацияси ёки трисомия дейдиган хромосом касалликлари кириб, бунда эмбрионнинг деярли барча аъзо ва тизимлари зарарланади.

Пренатал ташхислаш учун янги муаммолардан бири бўлиб ёрдамчи репродуктив технологиялардир (кстракорпорал уруғлантириш, сперматозоидларни интрацитоплазматик инъекцияси, аёллар ва эркеклик гаметаларини бачадон найларига ўтказиш ва бошқа усуллар туфайли

юзага келган ҳомиладорлик ҳисобланади). Бундай болаларда туғма ривожланиш нуқсонлари хавфи ошган, чунки соматик, эндокрин ва гинекологик патологиясидан азият чекадиган ёш бўлмаган аёлларда бу усулларни қўлланилиши кўпроқ кўрсатма бўлади. Шунинг учун ёрдамчи репродуктив технологиялардан фойдаланиш ҳар томонлама генетик текшириш билан олиб борилгач ўтказилиши керак [1, 2, 11].

Шундай қилиб, омфалоцелеси бор беморлар аҳолининг оғирлиги ва унинг оқибати одатда қўшимча зарарланишлар оғирлиги ва уларни бартараф этиш мумкинлиги билан белгиланади. Агар омфалоцеле эрта аниқланган бўлса, ҳомиладорликни сақлаш ёки уни тўхтатиш борасидаги саволни ўз вақтида ҳал қилиш, ва уларга асосланиб ҳомиладорлик ва туғруқни тўғри олиб бориш алгоритмини тузиш мумкин. Мазкур саволга жавоб эса генетик кариотиплаш йўли билан олиб борилади, агар эрта муддатларда қандайдир оғир генетик нуқсон аниқланса ҳомиладорликни тўхтатиш бўйича тавсиялар берилади. Бундай ҳолатларда бўлғуси қарор ота-оналар томонидан, уларга шифокор томонидан нуқсоннинг хусусиятлари ва уни даволаш имкониятлари ҳақида тўлиқ тушунтирилганидан кейин қабул қилинади [16].

Киндик тизимчаси чурраси баъзи адабиётларда қуйидагича таснифланади [14,16]. Келиб чиқиш сабабига кўра эмбрионал, фетал, аралаш ва нотўлиқ киндик чурралари; шаклига кўра: оёқчали, оёқчасиз чурра ва эвентрацияга: ҳажмига кўра: кичик (2-3 см) ва катта (12-15 см) чурраларга ажратилади.Улар: 1) кичик чурралар (диаметри 5 см гача, чала туғилганларда эса 3 см гача); 2) ўртача чурралар (диаметри 8 см, чала туғилганларда – 5 см гача); 3) катта чурралар (диаметри 8 см дан катта, чала туғилганларда - 5 см дан катта), асоратларига кўра: асоратланмаган (пардаси ўзгаришсиз), асоратли чурралар, яъни ҳомиладорликда парданинг ёрилиши бўлган чурралар (туғма эвентрация), юрак эктопияси, ўт йўли очик бўлган (ичак оқмаси) ва бошқа қўшма нуқсонлар ва пардалар некрози бўлган чурралар. С.Я.Долецкийнинг таснифига кўра чурралар чурра бўртмасининг ўлчами ва қорин олд девори нуқсонига кўра уч гуруҳга ажратилади: биринчи гуруҳга кичик (бўртма ўлчами 5 смгача, қорин олд девори нуқсони диаметри 3-4 смгача); иккинчи гуруҳга ўрта (бўртма ўлчами 10 смгача, қорин олд девори нуқсони диаметри 7 смгача); учинчи гуруҳга катта (бўртма ўлчами 10 смдан катта ва қорин олд девори нуқсони диаметри 7 смдан катта) чурралар киради [16].

Асоратланмаган чурралар киндик соҳасида ўлчами олҳўридан то янги туғилган чақалоқ боши ва ундан катта бўлган ўсмасимон думалоқ ёки овалсимон, силлиқ, ялтироқ, ярим тиниқ ёки тиниқ кулранг, у орқали қорин бўшлиғига тегишли аъзоларни кўриш мумкин [16, 23, 26]. Бундай ҳосила синчковлик билан текширилганда, тери қопламаси йўқлигидан ташқари, чурра таркибига қуйидаги барча элементлар киради: қорин олд девори териси ва апоневрози нуқсони бўлган чурра дарвозаси, шунингдек қорин парда ва киндик тизимчаси пардасидан иборат бўлган чурра ҳалтаси, ҳамда қорин бўшлиғи ички аъзоларни кўриш мумкин [16, 18, 23, 26]. Чурранинг баъзи қисмларида бу пардалар жуда юпка, рангсиз ва тиниқ, бошқа жойларида эса қалинлиги 1 см гача етади, бу ерда улар оқимтир-яшил бўлиб қолади. Чурра ҳалтасининг бундай турдаги фарқи, киндик тизимчасини чиқиш жойи ва киндик томирлари бўйлаб вартонов моддаси бир хилда тақсимланмасдан йиғилиши туфайли юзага келган. Бунда киндик венаси чурранинг юқори қутбидан, киндикнинг иккала артерияси эса пастидан ўтади [14,16, 23, 20]. Қорин олд девори нуқсонининг диаметри 12 см ва ундан катта бўлиши мумкин. Мазкур нуқсон доимо ҳам чурра бўртма-

си ўлчамига тўғри пропорционал бўлмайди. Терини чурра халтасига ўтиш жойида кескин чегараланган қирра ҳосил бўлади, эпителиал тасма кенлиги 2-3 см гача бўлиб, сезиларли ҳолатларда ўша соҳада тугаган тери капиллярлари ҳисобига ёрқин-қизил рангда бўлади ва соғлом тери халта оёқчасига 2-5 см гача кириши мумкин [14,16, 23, 20, 47].

Ҳомила чурраси шакли асосан уч кўринишда бўлади: яримшарсимон, шарсимон ва кўзиқоринсимон. Чурранинг яримшарсимон шакли бўртма ва нуқсон ўлчамлари бир хил бўлган ҳолларда учрайди ва улар ҳаммасидан кўпроқ учрайди. Шарсимон шаклдаги чурралар асоси торроқ бўлади, бўртма ўлчами эса нуқсонга нисбатан сезиларли каттароқ бўлади. Кўзиқоринсимон шаклли чурра баланд терили оёқчаси билан характерланади. Кўпчилик изланишларда чурра шакли ва ўлчамлари орасидаги қандайдир боғлиқлик аниқланмаган, бироқ бир қатор нашрларда чурралар ўлчами ва қорин бўшлиғи ҳажми орасидаги боғлиқлик тасдиқланган, бунда асосан уларнинг қарама-қарши нисбати таъкидланади, яъни чурра қанчалик катта бўлса, унга шунчалик кўп аъзо жойлашади ва қорин бўшлиғи шунчалик кичрайдиган бўлади. Бу чурра ўлчами боланинг умумий аҳволига салбий таъсир қилишидан дарак беради [14,16,20,21,47]. Киндик тизимчаси чурраси ўлчамлари катта бўлмаган ҳолатларда, болаларнинг умумий аҳволи қониқарлилигича қолади, улар қаттиқ бақиришади, фаол бўлишади. Катта бўлмаган чурралар таркибига доимо ичак қовузлоғи кириши хос бўлиб ва яхши ривожланган қорин пардаси ҳисобига эвентрация бўлган аъзоларни осон жойлаштиришга имкон беради [16,34].

Ўрта ўлчамли чурра таркибида ингичка ва йўғон ичакнинг бир нечта қовузлоғини ва жигарнинг 1/3 қисмини сақланади. Мазкур аъзоларнинг совиши, шунингдек чурра халтасидаги томирсиз парданинг атроф-муҳит билан таъсирлашишидан юзага келган массив яллиғланиш натижасида боланинг умумий аҳволи сезиларли ёмонлашади. Бундай болаларда гипотермия, тери қопламаларининг яққол цианози, кўрикда қорин меъёрида ривожлангандай кўринади. Бироқ ҳажми етарлича кўринган қоринга эвентрация аъзолар, ўлчамлари катта бўлмаган чурралардаги каби, тўсиқсиз қирмайди ва жигарнинг бир қисми аниқ кўринади [16, 44]. Катта ўлчамли киндик тизимчаси чурраси бор болалар шифохонага деярли доимо оғир аҳволда тушишади. Одатда, бундай болаларда тери қопламларида цианоз яққол бўлади, тана ҳарорати ҳам ошиши мумкин, болалар ланж, кам ҳаракат бўлишади. Қорин кўрикдан ўтказилганда унинг ўлчамини кичрайиши, ён юзаларининг қорайгани, нафас олганда эпигастрал соҳани таранглашиши кузатилади. Катта чурралар таркибида доим ичакдан ташқари жигарнинг кўп қисмини сақлагани туфайли унинг ривожланиши сусаяди. Йўлдош келадиган диафрагма нуқсонларида чурра халтасида ҳатто юрак ва ўпка бўлиб қолиши мумкин. Кучли зўриқиш натижасида қорин ичи босими кескин ошади, ичакнинг босилиши, пастки ковак ва дарвоза венаси тизимида босимни ошиши, тахикардия ва асистолия кузатилади. Барча бу белгилар аъзоларни зўрлаб киритиш тўхтатилгандан кейингина ўтиб кетади [16]. Киндик тизимчаси асоратланган чурралари орасида чурра халтаси пардасининг қорин ичида ёрилиши хавфли ва оғир ҳисобланади. Болалар қорин пардаси билан қопланмаган қорин бўшлиғи аъзолари чиққан ҳолда туғилади. Бундай болалар жарроҳлик шифохонага одатда туғилгандан кейин, ўта оғир аҳволда тушишади, жигарнинг чиқиши жуда кам учрайди чиққан ичак қовузлоқлари кўқарган, сероз парда хиралашган, дағал, фибрин билан қопланган, томирлари кенгайган ва тўлақонлидир, оғир перитонит ривожланганидан дарак беради [16,50].

Пренатал ташхиси учта асосий усулдан иборат: ультратовуш текшириш (УТТ), она қон зардобидида биокимёвий маркерларни аниқлаш (фетопропротеин, хорионик гонадотропин, эркин эстриол) ва инвазив йўл билан олинган (хорион биопсияси, амниоцентез ва кордоцентез) ҳомила материалларини (хорион ворсинкаси, йўлдош ҳужайралари, амниотик суюқлик ва қон) текшириш. Усуллардан ҳар бири ҳомиладаги патологик ҳолатни аниқлайди, уларнинг ўзига хос афзаллик ва камчиликлари мавжуд. Бунда барча келтирилган усуллардан оқилона фойдаланиш, туғма патология билан болаларнинг туғилиш салмоғини камайтиришга имкон беради [1,2,11, 52]. Ҳозирги вақтда туғма ривожланиш нуқсони ва наслий касалликларни пренатал ташхислашнинг асосийси УТТ ҳисобланади ва 53,8% киндик чурралари аниқланади, чунки унинг юқори ахборотлилиги, қўллаш қулайлиги, ўтказиш нисбатан осонлиги билан тавсифланади ва барча ҳомиладорларга уч марта ўтказилиши тавсия этилади. Бироқ усулнинг самарадорлиги мутахассисларнинг тажрибаси, ускуналарнинг сифати, ҳомила ҳолати ва ҳомила атрофи суюқликлари миқдори каби бир қатор субъектив ва объектив омилларга боғлиқ ва тиббий муассаса даражасига боғлиқ. Россия ва дунёнинг ривожланган мамлакатларининг биринчи даражали муассасаларда туғма нуқсонларни аниқлаш 20%, иккинчи даражалида – 55%, перинатал марказларда эса у 90% етади [1]. Уч ўлчамли эхографиянинг киритилиши ташхислаш имкониятини оширади ва айниқса организмнинг майда тизимларини (полидактилия, юқори лабнинг ёпилмаслиги ва бошқалар) ўз ичига олган нуқсонларни аниқланишини яхшилайдиган бўлади [1,2,11]. Қон зардобидида генетик маркерларини (ҳомиладорлик билан боғлиқ бўлган оқсил (РАРР-А), хорионик гонадотропиннинг (β-ХГЧ) эркин β-суббирлиги) аниқлаш ҳомиладорликнинг учинчи уч ойлигида, эркин эстриол ва 17-гидроксипрогестеронни аниқлашни эса иккинчи уч ойлигида ўтказиш самаралидир [1, 2, 11]. Атеннатал фетал патологиялар скрининги 52% ҳолатларда қорин девори нуқсонини, 42% – омфалоселени аниқлаш имконини беради [1, 2, 3, 11].

РФ ССВнинг РФ № 457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей» буйруғига асосан 2001 йилдан Россияда 3-7 мартали УТТскрининги: ҳомиладорликнинг 10–14, 20–24 ва 30–34 ҳафталарида амалга оширилмоқда [1,2,11]. Шундай қилиб, пренатал ташхислаш бўйича материалларнинг таҳлил натижаларидан қуйидагича хулоса чиқариш мумкин:

Пренатал ташхислаш чақалоқлар ўлими ва болаликдаги ногиронликни пасайтиришнинг асосий йўналишларидан бири ҳисобланади. Ҳозирги вақтда унинг самарадорлигини оширишга резервлар мавжуд: аҳоли ва тиббий ҳодимларнинг тиббий-генетик маслаҳатининг муҳимлиги ва зарурлигидан ҳабардорлигини, шунингдек пренатал ташхислаш (мутахассислар малакасини ошириш, сифатли ускуналар билан таъминлаш, қўлланилган усулар доирасини кенгайтириш) сифатини яхшилаш; ҳудудларда сифатли пренатал ташхислашни таъминлашда перинатал марказлар ўрнини ошириш.

2. Ривожланиш нуқсонлари бор янги туғилган чақалоқларга ёрдам кўрсатишнинг янги концепциясини самарали амалга ошириш мақсадида Россиянинг барча ҳудудларининг перинатал марказлари базасида туғма ривожланиш нуқсонлари бор янги туғилган болаларга жарроҳлик ёрдам кўрсатиш бўйича мақсадга мувофиқ яхлит дастурини ишлаб чиқиш.

Ҳозирги вақтда омфалоселени даволашнинг 4 асосий усули қўлланилади: радикал операция (чурра халтаси олиб ташлангандан кейин қорин олд деворининг бир

лаҳзалик пластикаси), Гросс (лоскутлар билан пластика), Шустер (синтетик протез-эксплантатлар билан пластика) ва консерватив усуллари мавжуд [16,33,41,51]. Охирги йилларда бу операцияларнинг турли модификациялари яратилган: қаттиқ мия пардаси аллопластикаси, пардани кесмасдан викрили протез билан пластика, полиамидли тўр пардани (лоскут билан тери пластикасидан кейин) синтетик материал билан кесиби, тери устига маҳкамлаш йўли билан фасциал нуқсон четларини тери остидан яқинлаштирилиши ва эрта ёшдаги радикал операция (жуда катта омфалоцеледа) [5,16,19,22,40,31]. Оператив усул тарафдорларининг таъкидлашларича, чурра халтаси пардасида қон томирларининг йўқлиги, уларнинг тезда некрозга учрашига, қорин бўшлиғининг инфидирланишига олиб келади ва шунинг учун бола ҳаётининг биринчи кунидан ёқ чуррани беркитиш керак [15,17,43,45]. Туғилганига бир кундан кўп бўлган, ўрта ва катта ҳажмли, пардасида йирингли-некротик ўзгаришлари бўлган чақалоқларда операция ўтказишга уриниш, болаларнинг перитонит, қон кетиш ёки шокдан ўлимига олиб келиши билан тугалланади. Бу эса бундай беморларда даволаш усулини ўзгартирилишига сабаб бўлади [5,16, 25, 27, 29, 36, 46, 49].

Жарроҳлик даволаш ўтказилганида қорин ички босимини синчковлик билан назорат қилиш лозим (пастки ковак венадаги босим 20 мм сим.ут. дан ошмаслиги керак). Сезиларсиз нуқсонларда нуқсонни бирламчи (бир лаҳзали) ёпиш – эвентрацияланган аъзоларни қорин бўшлиғига қайтариш билан қорин олд девори пластикасини ўтказиш тавсия этилади. Йирик нуқсонларда аъзоларни босқичма-босқич тўғирлаш ҳамда нуқсонни синтетик қопламалар (кучайтирилган дакрон ёки биоматериаллар – тутопласт-перикардом) билан пластикаси қўлланилади. Жарроҳлик даволаш имконияти бўлмаганида киндик пардасига кумуш сульфадиазин, 0,5% кумуш нитрат, 70% спирт эритмаси билан ишлов беришдан фойдаланилади. Кейинчалик нуқсонни бирламчи ёпиш 2 ҳафтадан кейин ўтказилади [5,16, 30, 32, 35].

Болалар жарроҳлигидаги ривожланишга қарамасдан, киндик тизимчаси чуррасини даволаш учун таклиф қилинган кўпгина усуллар бир қатор камчиликларга эга. Масалан, Гросс усули бўйича ўтказилган операциядан кейин катта вентрал чурра ҳосил бўлади, бу эса ўз навбатида болага ғамхўрлик қилишда бир оз қийинчиликларга олиб келади ва бунда кўпинча апоневроз нуқсони пластикасини амалга ошириш бир неча босқични талаб қилади. Шустер операциясида қўлланиладиган пластик материаллар жуда қиммат [16, 42, 44,50]. Шу кунгача маъқул деб эътироф этиб келинган бир вақтнинг ўзида маҳаллий тўқималардан фойдаланиб бажариладиган радикал пластика [48] усулини яққол ифодаланган висцеро-абдоминал диспропорцияли қорин олд девори нуқсонларида қўллаш чегараланган. Бундай болаларда ушбу операцияларни бажариш жиддий асоратлар билан кечувчи ва кўпинча ўлим билан яқун топувчи қуйи ковак венанинг сиқилиши синдромини ривожланишига олиб келади. Бугунги кунда ушбу ҳолатларни олдини олиш мақсадида дунё бўйича жарроҳлар томонидан синтетик ямоқ пластик амалиётни бажаришнинг турли вариантлари қўлланилмоқда.

Хулоса

Ҳомиладорликни сақлаб қолиш ёки тўхтатиш, ривожланишнинг кўплаб нуқсонларини аниқлашга боғлиқ. Бундай нуқсонли гўдакларнинг туғилиш муддати ва туғилишига ёрдам бериш усуллари аниқлаш масаласини ҳал этиш учун пренатал ультратовуш ташхислаш муҳим аҳамиятга эга ва нуқсонларни ташхислашнинг минимал муддатлари 12ҳафта± 3 кун ташкил этади [36]. Ҳозирги кунда қорин олд девори патологиялари 76-100% сезгирликка эга антенатал ультратовуш ташхислашга катта умидлар

боғланган. Шубҳасиз, ҳомилада ривожланиш нуқсонини антенатал ташхислаш усуллари тақомиллаштириш омфалоцеле аниқланган чақалоқлар сонининг ортishiга олиб келди. Кўпинча нуқсонлар аниқланмаслигининг сабаби антенатал ташхислашнинг аниқ схемаси мавжуд эмаслиги, ҳомиладор аёлларнинг консултиватив марказларига кам мурожаат этиши ва ушбу патологияларни аниқлаш учун мутахассисларнинг тўлиқ маълумотга эга эмаслиги ҳисобланади.

Омфалоцеленинг оптимал жарроҳлик даволаш масаласи ҳозирга қадар мунозаралигича қолмоқда ва бу уларнинг анатомик хусусиятлари билан боғлиқ. Омфалоцелени консерватив ва жарроҳлик даволаш натижалари бир хил эмас, яъни бунда кичик ўлчамли омфалоцеледан тортиб, висцеро-абдоминал диспропорцияни бартараф этишнинг иложи бўлмаган ҳолатларда қониқарсизгача бўлган натижалар кузатилган. Аммо, қорин олд девори нуқсонларининг пренатал ташхислашда ҳомилада омфалоцеленинг кечиш турлари етарлича ўрганилмаган оғир бирга кечувчи нуқсонлар мавжудлигида ҳомиладорликни сақлаб қолиш ёки тўхтатишга аниқ кўрсатмалар ишлаб чиқилмаган. Постнатал натижалар таҳлили турлича. Баённомалар, постнатал кузатув схемалари ҳар-хил текширув усуллари, қўлланиладиган мезонлар ва жарроҳлик давога кўрсатмалар бир хил эмас. Бундан ташқари, омфалоцелеси бор чақалоқларни мазкур нуқсон бўйича неонатологлар хабардорлигининг пастлиги туфайли туғруқхонадан транспортировка қоидалари бўйича муаммолар етарли. Чақалоқлар жарроҳлиги бўйича мавжуд адабиётларда омфалоцелени ташхислаш ва даволаш муаммолари одатда бир нуқсон нуқтаи назаридан ёритилади ва кўплаб нуқсонлар ёки бирга кечувчи нохирургик патология мавжудлигида жарроҳлик усулини ўзгартириш масалаларига деярли эътибор қаратилмайди. Шу сабаб ушбу тоифадаги беморларда мувофиқ ташхислаш ва даволаш усулини ўз вақтида аниқлашнинг объектив зарурияти пайдо бўлди.

Адабиётлар

1. Алтынник Н.А. Новые эхографические нормативные значения толщины воротникового пространства плода в зависимости от его копчико-теменного размера в 11-14 недель беременности // Пренатальная диагностика. – 2012. – Т. 11, №3. – С. 268.
2. Алтынник Н.А. Ультразвуковые пренатальные маркеры врожденных и наследственных заболеваний в ранние сроки беременности: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 22 с.
3. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей: путеводитель по клинической генетике. – М.: Триада Х, 2004. – 560 с.
4. Бахарев В.А., Фанченко Н.Д. Социальные и медицинские аспекты профилактики врожденной и наследственной патологии // Здоровоохран. и мед. техника. – 2005. – №9. – С. 54-57.
5. Вовк О.Ю., Туркманидзе К.И. Врожденные пороки развития брюшной полости. Омфалоцеле // Студенческий научный форум: Материалы 7-й Междунар. студ. электрон. науч. конф. – М., 2015. – С. 257-258.
6. Демидов В.Н., Машинец Н.В. Возможности ультразвуковой диагностики пороков развития желудочно-кишечного тракта плода // Акуш. и гин. – 2013. – №8. – С. 92-96.
7. Исаков Ю.Ф., Володина Н.Н., Гераскина А.В. Неонатальная хирургия. – М., 2011. – С. 450-459.
8. Исаков Ю.Ф., Кулаков В.И., Кучеров Ю.И. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и новая концепция оказания помощи новорожденным // Вопр. соврем. педиатр. – 2007. – Т. 6, №3. – С. 15-17.
9. Карцева Е.В., Щитинин Е.В., Арапова А.В. Грыжа пупочного канатика и гастрошизис у новорожденных // Акуш. и гин. – 2001. – №1. – С. 19.
10. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е.А., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М.: Практика, 1996. – 416 с.
11. Малова М.А., Гусева О.И. Совершенствование пренатальной диагностики на региональном уровне: начало пути // Акуш. и гин. – 2014. – №5. – С. 54-56.
12. Машинец Н.В., Демидов В.Н. Омфалоцеле и его ультразвуко-

вая диагностика // Пренатальная диагностика. – 2013. – Т. 12, №2. – С. 125-129.

13. Немилова Т.К. Диагностика и хирургическое лечение множественных пороков развития у новорожденных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб, 1998. – 68 с.

14. Седова Н.Б. Врожденные пороки развития в структуре младенческой смертности // Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и ист. медицины. – 2010. – №5. – С. 26-27.

15. Сичкарь С.Ю., Афуков И.И., Кошко О.В. и др. Эффективность эпидуральной аналгезии у новорожденных детей с хирургическими заболеваниями // Вестн. РГМУ. – 2015. – №3. – С. 10-13.

16. Спахи О.В., Лятушинская О.В., Макарова М.А. Врожденные пороки развития передней брюшной стенки (синдром внешних деформаций): Омфалоцеле. Гастрошизис. Синдром Вильяма – Ослера. – Запорожье: Изд-во ЗГМУ, 2016. – 70 с.

17. Эргашев Б.Б., Эшкбаев Ш.Д., Кауханова Э.К. Результаты хирургического лечения новорожденных с омфалоцеле // Бюл. ассоц. врачей Узбекистана. – 2011, №2. – С. 65-67.

18. Alicuben E.T., DeMeester S.R. Onlay ventral hernia repairs using porcine non-cross-linked dermal biologic mesh // Hernia. – 2014. – Vol. 18, №5. – P. 705-712.

19. Ardeleanu V., Georgescu C., Fulga I. Major omphalocele with liver protrusion. Liver dysmorphism. A case study // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2013. – Vol. 54, №2. – P. 423-426.

20. Beres A., Christison-Lagay E.R., Romao R.L.P., Langer J.C. Evaluation of Surgisis for patch repair of abdominal wall defects in children // J. Pediatr. Surg. – 2012. – Vol. 47, №5. – P. 917-919.

21. Caso Maestro O., Abradelo De Usera M., Justo Alonso I. et al. Porcine acellular dermal matrix for delayed abdominal wall closure after pediatric liver transplantation // Pediatr. Transplant. – 2014. – Vol. 18, №6. – P. 594-598.

22. Cizmeci M.N., Kanburoglu M.K., Akelma A.Z., Tatli M.M. Do not overlook an umbilical cord hernia before clamping // Europ. J. Pediatr. – 2013. – Vol. 172, №8. – P. 1139.

23. Coda A., Lamberti R., Martorana S. Classification of prosthetics used in hernia repair based on weight and biomaterial // Hernia. – 2012. – Vol. 16, №1. – P. 19-20.

24. Coran A.G., Scott Adzick N., Krummel T.M. et al. Pediatric Surgery // 7th edition. – Philadelphia: Mosby Elsevier, 2012.

25. Danzer E., Victoria T., Bebbington M.W. et al. Fetal MRI-calculated total lung volumes in the prediction of short-term outcome in giant omphalocele: preliminary findings // Fetal. Diagn. Ther. – 2012. – Vol. 31, №4. – P. 248-253.

26. Diaz-Siso J.R., Bueno E.M., Pomahac B. Abdominal wall reconstruction using a non-cross-linked porcine dermal scaffold: a follow-up study // Hernia. – 2013. – Vol. 17, №1. – P. 37-44.

27. Ein S.H., Langer J.C. Delayed management of giant omphalocele using silver sulfadiazine cream: an 18-year experience // J. Pediatr. Surg. – 2012. – Vol. 47, №3. – P. 494-500.

28. Frolov P., Alali J., Klein M.D. Clinical risk factors for gastroschisis and omphalocele in humans: a review of the literature // Pediatr. Surg. Int. – 2010. – Vol. 26, №12. – P. 1135-1148.

29. Gamba P., Midrio P. Abdominal wall defects: Prenatal diagnosis, newborn management, and long-term outcomes // Semin. Pediatr. Surg. – 2014. – Vol. 23, №5. – P. 283-290.

30. Gera P., Henry G. Double purse string makes a nice umbilical ring: a novel technique for umbilicoplasty // Europ. J. Pediatr. Surg. – 2013. – Vol. 23, №2. – P. 164-166.

31. Gozar H., Gozar L., Badiu C.C., Suci H. Congenital umbilical arterio-venous malformation: a word of caution // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2014. – Vol. 18, №5. – P. 688-689.

32. Hardy D., Bhalla V.K., Parkhurst C. et al. Gastroschisis associated with an omphalocele and intestinal atresia // Pediatr. Surg. Int. – 2014. – Vol. 30, №3. – P. 353-355.

33. Heller L., Chike-Obi C., Xue A.S. Abdominal wall reconstruction with mesh and components separation // Semin. Plast. Surg. – 2012. – Vol. 26, №1. – P. 29-35.

34. Hibbs Sh.D., Bennett A., Castro Y. et al. Abdominal Wall Defects among Mexican American Infants: The Effect of Maternal Nativity // Ethnicity & Disease. – Spring, 2016. – Vol. 26, №2. – P. 165-170.

35. Hill S.J., Wulkan M.L. Minimally invasive surgery in children with a history of congenital abdominal wall defects // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. – 2013. – Vol. 23, №1. – P. 71-73.

36. Ionescu S., Mocanu M., Andrei B. et al. Differential Diagnosis of Abdominal Wall Defects - Omphalocele versus Gastroschisis // Chirurgia. – 2014. – Vol. 109, №1. – P. 7-14.

37. Juhasz-Böss I., Goelz R., Solomayer E.F. et al. Fetal and neonatal outcome in patients with anterior abdominal wall defects (gastroschisis and omphalocele) // J. Perinat. Med. – 2011. – Vol. 40, №1. – P. 85-90.

38. Kagan K.O., Staboulidou I., Cruz J. et al. Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 36. – P. 542-547.

39. Kagan K.O., Wright D., Baker A. et al. Screening for trisomy 21 by maternal age fetal nuchal translucency thickness, free beta human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 31. – P. 618-624.

40. Ku L., Kalra V.K., Salinas S. et al. Congenital right-sided para-umbilical abdominal wall hernia // Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed. – 2012. – Vol. 97, №5. – P. F388.

41. Lambropoulos V., Mylona E., Mouravas V. et al. Repair of Postoperative Abdominal Hernia in a Child with Congenital Omphalocele Using Porcine Dermal Matrix // Case Reports in Medicine. – 2016. – P. 1-5.

42. Ledbetter D.J. Congenital abdominal wall defects and reconstruction in pediatric surgery: gastroschisis and omphalocele // Surg. Clin. North Amer. – 2012. – Vol. 92. – P. 713-727.

43. Levy S., Tsao K., Cox C.S. et al. Component separation for complex congenital abdominal wall defects: not just for adults anymore // J. Pediatr. Surg. – 2013. – Vol. 48, №12. – P. 2525-2529.

44. Macagno F., Tenore G.Ch.A. Training of Doctors and Nurses in Perinatology // Neonatology. A practical approach to neonatal diseases. – Weindling. Springer-Verlag (Italia), 2012.

45. Melnik I., Mnouskin Y., Kurzbar E.V., Yoffe B. Evaluation of a porcine dermal collagen (permacol) implant for abdominal wall reconstruction in a pediatric multitrauma patient // Case Rep. Emerg. Med. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-3.

46. Montero F.J., Simpson L.L., Brady P.C., Miller R.S. Fetal omphalocele ratios predict outcomes in prenatally diagnosed omphalocele // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 205, №3. – P. 284.

47. Naji H., Foley J., Ehren H. Use of surgisis for abdominal wall reconstruction in children with abdominal wall defects // Europ. J. Pediatr. Surg. – 2014. – Vol. 24, №1. – P. 94-96.

48. Ozawa K., Ishikawa H., Maruyama Y. et al. Congenital omphalocele and polyhydramnios: a study of 52 cases // Fetal. Diagn. Ther. – 2011. – Vol. 30, №3. – P. 184-188.

49. Panait N., Michel F., Ercole C.D., Merrot T. Esophageal atresia, small omphalocele and ileal prolapse through a patent omphalomesenteric duct: a methamizole embryopathy? // J. Pediatr. Surg. – 2013. – Vol. 48, №6. – P. E9-11.

50. Risby K., Jakobsen M.S., Qvist N. Congenital Abdominal Wall Defects: Staged closure by Dual Mesh // J. Neonatal. Surg. – 2016. – Vol. 5, №1. – P. 2.

51. Scahill M.D., Maak P., Kunder C., Halamek L.P. Anterolateral congenital diaphragmatic hernia with omphalocele: a case report and literature review // Amer. J. Med. Genet. A. – 2013. – Vol. 161A, №3. – P. 585-588.

52. Toyoshima M., Mori H., Kudo K. et al. Isolated torsion of the fallopian tube in a menopausal woman and a pre-pubertal girl: two case reports // J. Med. Case Rep. – 2015. – Vol. 9. – P. 258.

ЯНГИ ТУФИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРДА ОМФАЛОЦЕЛЕНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ МУАММОСИНИНГ УМУМИЙ ҲОЛАТИ

Рўзматов И. Б.

Омфалоцелени ташхислаш ва даволаш муаммосига бағишланган махсус адабиётларни ўрганиш шуни кўрсатдики, бу касаллик мавжуд бўлган ҳомилини сақлаш ёки олиб ташлаш аниқ критерийлари ханузгача яратилмаган. Омфалоцелени асосий диагностика усули бўлиб ҳомилини УТТ ва молекуляр-генетик усуллар ҳисобланади. Аммо мавжуд бўлган дианостик усуллар юқори спецификликка эга эмас, бу эса уларни такомиллаштиришни талаб қилади. Омфалоцелени бўлган чақалоқларни жарроҳлик даволаш амалиёти ва бундай чақалоқларни реабилитацияси ҳам уларни такомиллаштиришни талаб қилади. Бу эса чақалоқларда омфалоцели муаммосига қизиқиш юқорилигини кўрсатади.

Калит сўзлар: ривожланиш нуқсонлари, чақалоқлар, омфалоцеле, диагностика, даволаш.

БУГУНГИ КУН РЕВМАТОЛОГИЯСИДА СИСТЕМАЛИ СКЛЕРОДЕРМИЯ КАСАЛЛИГИ МУАММОЛАРИ

Султонова М.Х., Худойназаров А.А.

ПРОБЛЕМА СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ В СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

Султонова М.Х., Худойназаров А.А.

THE PROBLEM OF SYSTEMIC SCLERODERMA IN MODERN RHEUMATOLOGY

Султонова М.Х., Худойназаров А.А.

Тошкент тиббиёт академияси

Проанализирована современная литература, посвященная актуальным вопросам диагностики и лечения системной склеродермии. Изучение литературы показало, что патогенез этого заболевания остается неясным. Необходима разработка современных методов ранней диагностики и эффективного лечения, так как запоздалое распознавание этого заболевания и недостаточное эффективная терапия могут привести к увеличению числа людей с ограниченными возможностями (особенно женщин).

Ключевые слова: системная склеродермия, синдром Рейно, антитопоизомераза I, антитела, гастрическая антральная сосудистая эктазия, гастрическая антральная вена.

The article gives an overview of modern literature on scleroderma, the current problems of diagnosis and treatment of the disease. Among systemic diseases, the pathogenesis of scleroderma remains unclear until today. The effectiveness of early diagnosis and treatment is very important for modern medicine, because this disease will lead to an increase in the number of people with disabilities among the population (especially women).

Key words: Systemic scleroderma, diffuse systemic scleroderma, limited systemic scleroderma, Raynaud's syndrome, antipolymerization-1 antibodies, anticyclic antibodies, anti-RNA polymerase-3 antibodies.

ТС (тизимли склеродермия) - номалум этиологияли, гетероген клиник кечишлар билан сурункали ва кўпинча прогрессив кечувчи, бириктирувчи тўқиманинг аутоиммун яллиғланиши, тери ва ички органларнинг фиброзланиши ва қон томирларнинг тарқалган зарарланишидир (васкулопатия) [1,14,12].

Тизимли склеродермия касаллиги терида (склеродерма) ва бошқа ички органларнинг айниқса ўпка, меъда ичак тизими (гастро-интестинал), юрак ва буйракнинг бириктирувчи тўқимасида каллоген синтези ва тўпланишини бузилишидир. Касалликни бу белгилари эрта даврларида яққол яллиғланиш белгилари билан бирлашиб намоён бўлади. Вақт ўтган сари беморларда фиброзланиш сабабли қон томирлар ва ички органларнинг ривожланиб боровчи структур ва функционал бузилиш белгилари намоён бўлади. Қўшимча қилиш мумкинки, беморлар ўпка фиброзидан, ўпка артериясининг гипертензияси ва юрак кўрсаткичларидан, шунингдек, кам овқатланиш, депрессия, остеопороз, кечки босқичлардаги даво муолажаси фойдасизлигидан азият чекадиган касаллиқдир.

Тизимли склеродермия бутун дунёда спорадик тарзда тарқалган ва барча ирқларда учрайди. АҚШ да ҳар йили 1 миллион аҳолига 9-19 янги ҳолат тўғри келади. Англия, Австралия ва Японияда тизимли склеродермия кўрсаткичлари АҚШ дан пастроқ эканлигини кўрсатди.

Тизимли склеродермия ҳам бошқа бириктирувчи тўқима касалликлари сингари аёлларда айниқса бола туғиш ёшда ва менапаузадан кейин кўпроқ учрайди [23].

Полшада ўтказилган тадқиқотларга кўра 4 йил давомида касалхонага биринчи марта мурожаат қилганларнинг 9049 тадан 3653 тасида системали склеродермия ташхиси қўйилган. Уларнинг ўртача ёши 53 ёш, 84% аёллар ва 16% эркаклардир [11].

Бу дегани йилига 1,9 та ҳодиса ҳар 100,000 аҳолига нисбатан ва энг кўп кузатиладиган ёш эса 55 ёшдир.

Шунингдек, Испанияда ўтказилган когорт тадқиқотида аниқланишича, 21 та тиббиёт марказларидан олинган

натижага кўра, 1506 та системали склеродермия беморлардан 1341 таси аёл 165 таси эса эркаклардир [7].

Номатлум сабабларга кўра тизимли склеродермия касаллиги ҳам бошқа бириктирувчи тўқиманинг тизимли касалликлари сингари аёл жинсида кўпроқ учрайди.

Клиник белгисидан кўринадики, системали склеродермия деярли ҳар бир органга тасир этади. Клиник белгиларини вариабиллиги юқори эканлиги сабабли, шунингдек, характери ва тери жароҳатланишининг даражасига кўра гуруҳларга ажратилади. Диффуз шакли нисбатан оғир кечиши, тери ва ички органларни тезлик билан фиброзланиши ва дастлабки 5 йилда беморда қўл панжалари шиши, бармоқ бўғимлари контрактураси, меъда ичак тракти муаммолари ва ички органлар дисфункцияси кузатилади. Чегараланган тизимли склеродермия камроқ тери, тирсак ва тизза фиброзланиши билан кечади [16].

Тизимли склеродермия касаллигида антитаначалар ва клиник белгилар ўртасидаги боғлиқлик яхши шаклланган [8]. Антинокляр антитана тизимли склеродермия билан касалланган беморларнинг 80%-95% да аниқланади [7]. Шунингдек, антитопоизомераза I антитана (АТА), антицентромер антитана (АЦА) ва анти-РНК полимераза III антитана (анти-RNKP III) лари тизимли склеродермия диагностикаси ва классификацияси учун ёрдам беради [18,24]. Антитопоизомераза I антитанаси одатда тизимли склеродермиянинг диффуз шакли билан ва антицентромер антитана эса чегараланган шакли билан боғлиқ. Антитопоизомераза I антитана ўпка фибрози ва буйрак кризи билан ҳам боғлиқ. Анти-РНК полимераза III антитана изимли склеродермия диффуз шакли билан, буйрак кризи ва прогнози ёмон кечиши билан боғланган [19].

Изланишлар натижасига кўра капиллярларнинг йўқолиши (тирноқ капилляроскопия қилинганда), ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги, ўпка интерстициал фибрози, ташқи нафас функцияси тушиши ва DLCO (A decreased value of the transfer factor for carbon monoxide), қизилўнғач

гипомоторикаси, скелетмускуллар иши бузилиши, юрак ва буйрак жароҳатланиши кўпроқ тизимли склеродермия диффуз турида бўлади. Дастлабки клиник белгилар бу икки шаклда жудаям фарқ қилади. ДТСД (диффуз тизимли склеродермия) беморларда Рейно феномени ва бошқа клиник белгилар орасидаги интервал одатда қисқа (ҳафтадан ойларгача). Бармоқ учи остеолити, телеангиоэктазия ва артрит тенг равишда иккала типда ҳам учрайди [20].

Япон олимлари таъкидлашчи, чегараланган ТС ва диффуз тизимли склеродермия алоҳида касалликлар ва улар ривожланиши давомида бир бирига ўтмайди. Шунга қарамай уларда бир қанча умумий белгилар бор, булар эндотелий хужайралар дисфункцияси, Th2-доминант иммун активланиш ва терида ортиқча фиброз тўқима ривожланиши.

Чегараланган системали склеродермия кўпинча Рейно синдроми билан давом этади. Диффуз системали склеродермия эса албатта ички орган зарарланиши билан кечади. Системали склеродермиянинг чегараланган шакли ҳамма ёшда (20-50) учрайди. Ўтказилган изланишларга кўра ҳар 100,000 индивидга 0,4-2,7 тагача, аёл ва эркак нисбати мос равишда 2,4-4,2:1 нисбатда. Системали склеродермия диффуз шакли 35-55 ёшларда ва камдан-кам ҳолларда кичик ёшли ўғил болаларда ривожланади. Шунингдек, ёшларда системали склеродермиянинг чегараланган шакли характерлидир [15,6].

Диффуз системали склеродермиянинг эрта эдематоз яллиғланиш фазасида бармоқлар, қўл-оёқнинг дистал қисмлари ва юз биринчи бўлиб таъсирланади. Эдематоз яллиғланиш фазаси ичида фиброзланиш фазаси бўлиб, терини индурацияси, танадаги сочларни тушиши ва теридаги ёғ безларини продукцияси камайиши билан терлаш имкониятлари ҳам пасаяди. Дастлабки 4 йилда системали равишда зарарланиш, буйрак ва ўпка жароҳатланиш хавфи жуда юқори бўлади. Беморларда кардиологик жароҳатланиш ва ўпка артерияси гипертензияси ривожланиши 10-15% дир.

Тизимли склеродермияда учта кардинал белги: 1) васкулопатия, 2) хужайравий ва гуморал аутоиммун жараёнларни активланиши ва 3) кўплаб ички органларда про-фибротик ўсиш фактори (TGF-бета), бириктирувчи тўқима ўсиш фактори ва инсулинсимон ўсиш фактори таъсирида васкуляр ва вицерал фиброзланиш бўлади. Дастлаб аутоиммун ва томирлар бузилиши намоён бўлади. Бу бузилишлар ситокинлар, ҳимокинлар ва полипептид ўсиш фактори ишлаб чиқарилишини кўпайишига сабабчи бўлади. Натижада суяк илги ва кўчувчи фиброзитларда ва соғлом тўқима фибробластларининг конверциясида, эпителий ва эндотелий хужайралари фаол миофибробластларга айланади, бу хужайралар фибропролифератив васкулопатия ва фиброз тўқима ривожланиши учун масъул бўлади [27].

Тизимли склеродермия беморларда дермал фиброз ривожланиши патогенезида эндотелиал тўқимани мезенхимал тўқимага ўтиши содир бўлади. Натижада эндотелий дисфункцияси ва дермал фиброз ривожланади [21].

Тизимли склеродермия клиникаси намоён бўлишида асосан қон томир эндотелийси иммун хужайралар томонидан шикастланиши сабабдир. Қонда айланиб юрувчи CD4+T хужайралари хемокин рецепторлари ва алфа 1 -интегрин адгезиаловчи молекуласи даражаси юқорилиги ва бу хужайраларни қон томир эндотелийси ва фибробластлар билан боғланиш қобилияти юқоридир. Италияда ўтказилган тадқиқот натижаларига кўра, хужайравий иммунитетга жавоб берувчи Т хужайралар субпопуляциясига таълуқли Т-анг (angiogenic T cell) хужайра системали склеродермия беморларда васкулопатия ривожланиши билан боғлиқ эканлигини аниқлашди. Иммуногистологик таҳлил натижаларига кўра Т-анг хужайралари тизимли скле-

родермияда тери жароҳатланишини эрта даврларида периваскуляр яллиғланиш зонасида аниқланган. Т-анг хужайралари тизимли склеродермия беморларда периферик қон томирлар жароҳатланиши даражасини белгилловчи омил сифатида қараб, келажакда ундан тизимли склеродермия беморларда терапевтик мақсадда, биомаркер сифатида фойдаланиш мумкин. Бунинг учун Т-анг хужайраларининг ангиогенезни, эндотелийни ва EPC (endothelial progenitor cell) гомеостазини назоратидаги ўрнини чуқурроқ ўрганишни тақазо қилади [13].

Гуморал иммунитетни таминловчи Б хужайралар ишлаб чиқарган антитаначалар антинуклеар ва хужайра ичи протеинларга, шунингдек, хужайра юзасидаги антигенлар ёки протеинларга қарши ишлайди. Бу антитаначалар касаллик активлашиши билан қондаги титри ошади. Бир қанча антитаналар булар: anti-single-stranded DNA, anti-gistron ва anti-topoisomerase II alfa antitana. Тизимли склеродермия генерал шаклида anti-topoisomerase I anti-body, antisentromer anti-body ва anti-RNK polimeraz III anti-body аниқланади [10].

Францияда ўтказилган тадқиқот натижаларига кўра 133 тизимли склеродермия беморлар anti-RNK polimeraz III га қарши текширилди ва ушбу беморларнинг 6-9% аниқланган. Ушбу аҳоли популяциясида anti-RNK polimeraz III тарқалиши жуда ўзгарувчан (0-41% опралиғида). Anti-RNK polimeraz III нинг умумий тарқалиши 11% ни ташкил этди. Лекин тадқиқотларда гетерогенлик юқори эди. Географик омиллар қисман ушбу гетерогенликни тушунтириб беради.[17]

Кагорт тадқиқот ва мета-таҳлил малумотларига кўра тизимли склеродермия беморларда anti-RNK polimeraz III антителаси тарқалганлиги географик, генетик фонд ва атрофмуҳит омилларига боғлиқлигини кўрсатмоқда. Лекин гетерогенлик хусусияти кўп жиҳатдан тушунарсиз қолган.

Тизимли склеродермияда Рейно синдроми учрайдиган симптомлардан чегараланган системали склеродермия ва диффуз тизимли склеродермия шаклида 99%- 100% ҳолатда учрайди. Рейно синдроми умумий популяцияни 3-5% ташкил қилади ва бу кўрсаткични кўпроқ қисми аёлларга тўғри келади. Рейно синдроми бирламчи ва иккиламчи шакли бўлиб, иккиламчи шакли тизимли склеродермия таъсирида ва бошқа бириктирувчи тўқима касалликлари, гематологик, эндокрин ва касбий касаллиларида, шунингдек дорида боғлиқ бетта-блокаторлар, рак тўқимасига қарши қабул қилинадиган препаратлар таъсирида келиб чиқади.

Рейно синдроми патогенезида бир қанча механизмлар (нерв, қон томир, медиаторлар ва иммун тизими) ишидаги мувозанат бузилади. Патогенезида реперфузия, эркин кислород радикаллари ва шунингдек ишимия ривожланади. тизимли склеродермия беморлар қонида антиоксидант ферментга қарши антитаналар аниқланади [25].

Тизимли склеродермиядаги меъда-антрал томир эктазияси.

(Gastric antral vascular ectasia) меда антрал томир эктазияси (GAVE) ҳам ташхис ва даволашда қийинчиликлар туғдирмоқда. GAVE турли хил касалликлар гуруҳлари билан кўшилиб келиши мумкин: цирроз, сурункали буйрак етишмовчилиги ва аутоиммун бириктирувчи тўқима касалликлари [9,4].

Гиповитаминоз Д ҳолати кўплаб аутоиммун, ревматик ва тизимли касалликларда кузатилади [26]. Кўплаб изланишлар шуни кўрсатдики, шу касалликларни ичидан системали склеродермия беморларда гиповитаминоз Д ҳолати кўпроқ учради [22]. Бунга асосий сабаб тизимли склеродермия беморларда тери ва меъда ичак тракти жароҳатланиши натижасида гиповитаминоз Д ҳолати юз беради. Тадқиқотлар натижасида малум бўлдики, тери фиброзланиши натижасида витамин Д синтези бузилиши ва

ичаклар сўриш қобилияти натижасида 25-ОН-витамин Д қондаги миқдори пасаяди [5].

Тизимли склеродермия диагностикасида лаборатор таҳлиллар одатда нисбий диагностик аҳамиятга эга. Тизимли склеродермия учун специфик ҳисобланган anti-Scl-70 (спецификлиги 81-98%, сезгирлиги 28-70%), антицентромер антитела (мусбат натижа-60-90%) ва анти-нуклеар антитана (40-90% беморларда). Касаллик диагностикасида морфологик текширувлар (тери, синовиал парда ва мушак, фиброзга айланган тўқима ва қон-томир биоптатлари) асосий рол ўйнайди. Антицитруллинли пептид антителаси (АЦПА) мусбат бўлиши эрозив артрит, ўпка фибрози, қизилўнгач жароҳатланиши ва терида диффуз ўзгаришлар ривожланиш хавфини оширади.

Тизимли склеродермия беморларда соғлом аҳолига нисбатан периферик қонда CD163 миқдори юқори эканлигини намоён бўлди [2]. Тадқиқот натижаларига кўра CD163 биомаркер сифатида тизимли склеродермия диагностикасига киритиш касалликни эрта диагностикасига ёрдам беради [3].

Тизимли склероздаги прогностик омил сифатида бошланғич усулининг аҳамиятини аниқлаш учун маълумотлар 2006 йилда яратилган миллий миқёсли ретроспектив кўп марказли маълумотлар базаси бўлган Испания склеродерма регистрида (RESCLE) тўпланди. Биринчи аломат сифатида Райнауд феномени (РФ), тери склерози, артралгия / артрит, интерстициал ўпка касаллиги ўпка артерияси гипертензияси ва ошқозон гипомоторикаси олинди. Жами 1625 бемор қабул қилинди. Бир минг уч юз қирқ икки бемор (83%) биринчи белгиси сифатида РФ билан, 283 беморда (17%) эса бу намоён бўлмади. РФ нинг биринчи симптом бўлиб намоён бўлган беморларни яшаш давомийлиги, бошқа белгилар илк белги сифатида намоён бўлган системали склеродермия беморларга қараганда юқоридир. 97% ва 90% 5 йил, 93% ва 82% 10 йил, 83% ва 62% 20 ёшда ва 71 ёшдан 50 ёшгача бўлган болаларда 30 ёшда эди ($p < 0.001$). Таҳлилларга кўра ўлим билан боғлиқ бўлган омиларга ёши, эркак жинси, диффуз тизимли склеродермия типи, интерстициал ўпка касаллиги, ўпка артерияси гипертензияси, склеродермик буйрак кризи, жараёнга юрак ва Райнауд феномени билан бошланмаган ҳолатда, айниқса, ўпканинг ҳам жароҳатланиши киритилди. Шунингдек, бошланғич даврда Рейно синдроми билан боғлиқ бўлмаган ҳолатларда касаллик прогнози ёмон кечиши аниқланди.

Мета-таҳлил натижаларига кўра витамин Д нинг етишмовчилиги тизимли склеродермия касаллигини прогнозига таъсири ўрганилганда шундай хулосага келиндики диффуз турида витамин Д миқдори организмда пасайиши касалликни тезлашишига тасир этмайди.

Тизимли склеродермия умумий аҳолига қараганда кўпроқ ўлим кўрсаткичини кўрсатади (SMR = 2.72). Ташхисдан жами омон қолиш 5 йил ичида 74,9% ва 10 йилда 62,5% деб баҳоланди. Ошқозон иштироки ўлимнинг асосий сабабини ифодалайди. Агар СТ билан касалланганларда ўпка артерияси гипертензияси қўшилса уларнинг ҳаёт давомийлиги прогнози 3 йилни ташкил этган.

ТС га даво муолажалари ҳозирги кунда унинг патогенезига боғлиқ равишда олиб борилади.

- Аутоиммун жараёнга қарши иммунсупрессорлар
- Анти-фибротик терапия
- Васкуляр терапия

- ва зарарланган органларга боғлиқ равишда препарат танланади.

ТС рейно синдроми билан келган ҳолатларда қуйдаги дорилар мета-анализ таҳлилларига кўра тавсия қиланади. Кальций канал блокаторлари, простаноидлар, тадалафил ва босентан уларнинг самарадорлиги бўйича энг

юқори тавсия даражасини олди. Булардан ташқари нифедипин, никардипин, киннаприл, илопрост, босентан, тадалафил учун А синф; Берапрост, сисапрост, циклофенил ва аторвастатин учун Б даражаси; мисопростол, празосин, эналаприл, сидненафил, антиоксидант ва станазолол учун С даражаси дорилар текширувдан ўтказилиб шу даражаларни олган.

Тизимли склеродермия касаллиги патогенези ва клиникаси жуда кўплаб олимлар томонидан ўрганилган бўлишига қарамай, ҳали ҳам касалликни эрта ташхислаш, даволаш, прогнозини яхшилаш ва олдини олиш чораларини ишлаб чиқиш учун етарли бўлмаяпти. Даволаш ҳам ҳозирги кунгача фақатгина симптоматик тарзда олиб борилмоқда.

Адабиётлар

1. Allanore Y., Simms R., Distler O., Trojanowska M., Pope J., Denton C.P. Systemic sclerosis // Nat Rev Dis Primers.-2015.-Vol.56. № 1. -P.156-171.
2. Bielecki M., Kowal K., Lapinska A., Chyczewski L., Kowal-Bielecka O. Increased release of soluble CD163 by the peripheral blood mononuclear cells is associated with worse prognosis in patients with systemic sclerosis // Advances in Medical Sciences.-2013.- Vol.58. №1.-P.126-133.
3. Chizzolini C., Brembilla N.C., Montanari E., Truchetet M.E. Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis // Autoimmun Rev.-2011.-Vol.10, №5 -P.276-281.
4. Dilia Giuggioli M., Colaci G., Cassone P., Fallahi F., Lumetti A., Spinella F. // International League of Associations for Rheumatology.-2017.- Vol.11. №2 -P.476-481.
5. Fett N., Werth V.P. Update on morphea :part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis // J Am Acad Dermatol.-2011.-Vol.33. №4.-P.217-228.
6. Freire M., Rivera A., Sobio J.L. Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review // Clinikal And Experimental Rheumatology [Clin Exp Rheumatol].- 2017.-Vol.69.№6.-P.561-569
7. Grassegger A., Pohla-Gubo G., Frauscher M., Hintner H. Autoantibodies in systemic sclerosis (scleroderma): clues for clinical evaluation, prognosis and pathogenesis // Wien Med Wochenschr.-2008.-Vol.28. №158.-P.19-28.
8. Gu Y.S., Kong J., Cheema G.S., Keen C.L., Wick G., Gershwin M.E. The immunobiology of systemic sclerosis // Semin Arthritis Rheum.-2008.-Vol.38. -P.132-160.
9. Hayakawa I., Hasegawa M., Takehara K., Sato S. Anti-DNA topoisomerase II alpha autoantibodies in localized scleroderma // Arthritis Rheum.-2004.-Vol.14. №50.-P.227-232.
10. Kanecki K., Gorynski P., Tarka P., Wierzbna W., Tyszkowski P. Incidence and prevalence of Systemic Sclerosis (SSc) in Poland - differences between rural and urban regions // Annals Of Agricultural And Environmental Medicine:[Ann Agric Environ Med].-2017.
11. Manetti M. Emerging biomarkers in systemic sclerosis // Curr Opin Rheumatol.-2016.-Vol.25. №28 -P. 606-612.
12. Manetti M., Pratesi S., Romano E., Bellando-Randone S., Rosa I., Guiducci S. Angiogenic T cell expansion correlates with severity of peripheral vascular damage in systemic sclerosis // PLoS ONE.-2017.-Vol.12. № 8.-P.336-348
13. Matucci-Cerinic M., Kahaleh B., Wigley F.M. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease // Arthritis Rheum.-2013.-Vol.13. №65 -P.1953-1962.
14. Marzano A.V., Menni S., Parodi A. Localized scleroderma in adults and children // EUR J Dermatol.-2003.-Vol.19. №13.-P.171-176.
15. Medsger T.A. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being // Rheumatic Disease Clinics of North America.-2003.- Vol.29. №2.-P.255-273.
16. Meyer O., De Chaisemartin L., Nicaise-Roland P. et al. Anti-RNA polymerase III antibody prevalence and associated clinical manifestations in a large series of French patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study // J Rheumatol.-2010.- Vol.12. № 37. -P.125-130.
17. Nikpour M., Hissaria P., Byron J., Sahhar J., Micallef M., Paspaliaris W., Roddy J., Nash P., Sturgess A., Proudman S. Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort // Arthritis Res Ther.-2011.- № 13. -P.211.
18. Reveille J.D., Solomon D.H. Evidence-based guidelines for the use

of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies // Arthrit Care Res.-2003.-Vol. №49.-P.399-412.

19. Ribatti D., Francesco Paolo Cantatore., Nicola Maruotti., Addolorata Corrado. Angiogenesis Dysregulation in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis // Received: 11 February 2005 / Revised: 14 April 2005 / Accepted: 18 April 2005 / Published online: 28 April 2006.

20. Rosa L., Manetti M., Romano E., Guiducci S., Bellando-Randone S., Ibba-Manneschi L., De Paulis A., Matucci-Cerinic M. // Annals of rheumatic Diseases [Ann Rheum Dis] .-2017.- Vol,76.№ 5.-P.924-934.

21. Sampaio-Barros M.M., Takayama L., Sampaio-Barros P.D., Bonfá E., Pereira R.M. Low vitamin D serum levels in diffuse systemic sclerosis: a correlation with worst quality of life and severe capillaroscopic findings // Rev Bras Reumatol.-2016.-Vol.56. P.337-344.

22. Scorza R., Caronni M., Antonioli R. Annals of The New York Academy of Sciences.

23. Satoh T., Ishikawa O., Ihn H., Endo H., Kawaguchi Y., Sasaki T., Goto D., Takahashi K., Takahashi H., Misaki Y. Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked immunosorbent assay // Rheumatology.- 2009.- Vol.69. №48.-P.1570-1574.

24. Shimizu K., Ogawa F., Yoshizaki A. Increased serum levels of soluble CD163 in patients with scleroderma // Clinical Rheumatology .-2012.-Vol.31. №7. -P. 1059-1064.

25. Shilova L.N., Gontar I.P., Zborovskaia I.A., Novikova O.V. Emel'ianov N.N. Klinicheskaya Meditsina [Klin Med (Mosk)].-2010.-Vol.88, №2.-P.43-46.

26. Wöbke T.K., Sorg B.L., Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases // Front Physiol.-2014.-Vol.5.-P.244.

27. Wynn T.A., Ramalingam T.R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease // Nat Med.-2012.- Vol, №18.-P.1028-1040.

БУГУНГИ КУН РЕВМАТОЛОГИЯСИДА СИСТЕМАЛИ СКЛЕРОДЕРМИЯ КАСАЛЛИГИ МУАММОЛАРИ

Султонова М.Х., Худойназаров А.А.

Мақолада склеродермия касаллиги буйича замонавий адабиётлар таҳлили келтирилган. Адабиётларда кўрсатилишича бу касалликнинг патогенези ҳозиргача ноаниқлигича қолмоқда. Касалликнинг эрта таъсири ва даволаш таъсири ҳозирги тиббиёт учун жуда муҳим, чунки бу касаллик аҳоли орасида (айниқса аёллар) ногиронлар гуруҳини кўпайишига олиб келмоқда.

Калит сўзлар: тизимли склеродермия, анти-топоизомераза I, ошқозон антрал томир эктазияси антителалари, ошқозон антрал венаси.

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ ВЕЩЕСТВ КАННАБИНОИДНОЙ ГРУППЫ И ТРАМАДОЛА НА КОГНИТИВНУЮ И ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ СФЕРЫ

Хайрединова И.И., Ашуров З.Ш.

КАННАБИНОИД ГУРУҲИНИ ВА ТРАМАДОЛНИ КОГНИТИВ ВА ХУЛҚ-АТВОР СОҶАЛАРИГА НИСБАТАН СУИСТЕЪМОЛ ҚИЛИШНИНГ ТАЪСИРИ

Хайрединова И.И., Ашуров З.Ш.

THE IMPACT OF COMBINED CANNABIS AND TRAMADOL ABUSE ON COGNITIVE AND BEHAVIORAL SPHERES

Khayredinova I.I., Ashurov Z.Sh.

Ташкентская медицинская академия

Бугунги кунда дунёдаги турли хил гиёҳванд моддаларга жуда кўп қарам бўлган беморларнинг мисли кўрилмаган ўсиши кузатишмоқда, бу еса инсоннинг билим қобилияти ва хатти-харакати учун салбий оқибатларга олиб келади. Трамадол ва каннабиноидлар бўлган фаол моддалар мия хужайраларини йўқ қиладиган марихуана комбинацияси хотиранинг кескин пасайишига сабаб бўлади. Уларнинг муштарак суистеъмоли ёмон илмий натижалар билан боғлиқ. Шу билан бирга, когнитив соҳадаги вазиятнинг тегишли натижалари ва бундай беморларнинг хулқ-атворининг қарама-қаршиликлилигини ҳисобга олиб, қўшимча тадқиқотлар талаб этилади. Адабиётлардаги маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатадики, бу муаммони қўшимча ўрганиш талаб этилади.

Калит сўзлар: марихуана, трамадол, когнитив нуқсон, хулқ-атвор бузилишлари.

Today, an unprecedented increase in the number of patients with poly-dependence to various narcotic substances that change cognitive properties and violate human behavior is observed worldwide. The combination of tramadol and marijuana, the active ingredient of which is cannabinoids, destroys brain cells, contributes to a dramatic decrease in memory. It is believed that their combined abuse correlates with poor academic performance. The fact that the combined abuse of these substances has been observed more frequently lately, the study of the possible connection between marijuana and tramadol is becoming particularly relevant. Analysis of literature data showed that this problem requires further study.

Key words: marijuana, tramadol, cognitive impairment, behavioral disorders.

По данным управления по наркотикам и преступности ООН, в мире наркотики каннабиноидной группы используют приблизительно 183 млн человек. В последнее время использование каннабиноидов увеличилось в некоторых частях Северной и Южной Америки, в то же время в некоторых частях Европы частота их употребления сокращается или стабилизируется. Каннабиноиды чаще используют лица молодого возраста, но их потребление возрастает и среди представителей старших возрастных групп.

Потребителей опиатов и лиц, злоупотребляющих опиоидами по рецепту, в прошлом году насчитывалось около 35,1 млн человек. Неправомерное употребление фармацевтических опиоидов по-прежнему вызывает обеспокоенность во многих странах, особенно в США, где в сочетании с увеличением употребления героина и фентанила это привело к объединенной и взаимосвязанной эпидемии и увеличению заболеваемости и смертности, связанной с опиоидами. Значительное злоупотребление трамадола по рецепту встречается во многих странах Азии и Африки [28], однако все больше злоупотребление трамадола без рецепта отмечается в некоторых странах Африки и Ближнего и Среднего Востока. В последние годы эти данные были подтверждены изъятиями значительного количества трамадола в Северной, Западной и Центральной Африке и на Ближнем и Среднем Востоке [9].

Согласно данным наркологической службы Министерства здравоохранения, за последние 10 лет в нашей республике наблюдается положительная динамика развития наркологической ситуации по основным показателям. Отмечается снижение доли зависимости от опиатов, но увеличение зависимости от каннабиноидов.

Сегодня во всем мире и в нашей республике среди больных наркоманией растет удельный вес лиц с по-

лизованностью различных наркотических веществ. Распространение сочетанного злоупотребления каннабиноидной группы и трамадола с каждым днем набирает обороты. Научные исследования, обзоры, описания клинических случаев, посвященных изучению совместного злоупотребления психоактивными веществами каннабиноидной группы и трамадола, весьма скудны и противоречивы, но авторы считают, что сочетанное злоупотребление влияет на когнитивную и поведенческую сферы.

Когнитивная сфера личности – это познавательная сфера. Она включает познавательные процессы личности, среди которых можно выделить: 1) перцептивные процессы (ощущения, восприятие, внимание), основная функция которых – получение информации из внешней и внутренней среды; мнемические процессы (процессы памяти: запоминание, сохранение, воспроизведение, забывание), основная функция – сохранение информации в психике; интеллектуальные процессы (мышление, воображение, речь), основной функцией которых является порождение информации, восполнение дефицита (пробелов) информации, обмен информацией [3]. По определению В.В. Захарова, Н.Н. Яхно, когнитивные нарушения – это ухудшение по сравнению с индивидуальной нормой одной или нескольких из следующих когнитивных функций: памяти, праксиса, гнозиса, речи или исполнительных функций.

Поведенческие расстройства (психопатоподобное поведение, декомпенсация психопатии) возникают при обострении патологического влечения к наркотикам, проявляются выраженным негативным отношением к морально-этическим нормам, любой микросоциальной структуре: семье, коллективу, лечебному учреждению, школе и др. Поведенческие проявления весьма однозначны и, входя в состав симптомокомплекса влечения, имеет

большую диагностическую ценность, так как несут в себе значительную долю специфичности [2].

Исследователи полагают, что комбинация трамадола и марихуаны разрушает клетки мозга, приводит к ранней инвалидности, а также воздействует на координацию поведения и способствует резкому снижению памяти. Считается, что сочетанное злоупотребление коррелирует с плохой академической успеваемостью. Тот факт, что сочетанное злоупотребление этих веществ в последнее время наблюдается все чаще, вопрос о возможной связи между марихуаной и трамადолом в отношении когнитивных нарушений приобретает особую актуальность. Согласно данным D.N. Volkow и соавт. [27], марихуана отрицательно влияет на успеваемость, что может быть вызвано абстиненцией у курильщиков марихуаны. Авторы пришли к выводу, с точки зрения прямой причинно-следственной связи между лекарством и повышенной вероятностью когнитивной ориентации, нет сомнений в том, что марихуана является основным источником когнитивной дисфункции. Возможно, марихуана ведет к когнитивным нарушениям. Однако это еще более актуально в свете крайне скудных данных о последствиях комбинации этих веществ, влиянии их на когнитивную сферу и поведение [17].

Трамадол – синтетический анальгетик, обладающий центральным действием. Препарат применяется точечного лечения [21]. Трамадол является слабым опиоидом. Сродство трамадола к опиоидным рецепторам в 10 раз слабее, чем у кодеина и в 6000 раз слабее, чем у морфина, при этом выраженность анальгезирующего действия всего в 5-10 раз слабее такового морфина [18,21]. Трамадол имеет два разных механизма. Во-первых, он работает путем связывания с μ -опиоидным рецептором. Во-вторых, он действует как ингибитор обратного захвата серотонина-норадренина. Трамадол – синтетический опиоид класса бензоидов. В организме печень метаболизирует трамадол в дезметатрамадол, известный также как o -десметилтрамадол, который является более мощным опиоидом. Трамадол представляет собой рацемическую смесь 2-х энантиомеров – правовращающего (+) и левовращающего (-), каждый из которых проявляет отличное от другого рецепторное сродство. (+) Трамадол является селективным агонистом μ -опиоидных рецепторов, а также избирательно тормозит обратный нейрональный захват серотонина. (-) Трамадол тормозит обратный нейрональный захват норадренина. Моно- o -десметилтрамадол (M1 метаболит) также селективно стимулирует μ -опиоидные рецепторы [21]. Некоторые авторы подчеркивают негативные эффекты опиоидной наркомании на когнитивное функционирование и личность человека, что может быть связано с их выпадением из социума. У больных с опиоидной наркоманией отмечаются некоторые нарушения когнитивных функций: ослабление памяти, снижение объема запоминания, выраженные колебания внимания, в мышлении выраженное снижение уровня обобщения и абстрагирования [1].

Другим психоактивным веществом, которое имеет тенденцию влиять на когнитивные способности, является марихуана, которая содержит около 400 химических веществ, 40 из которых являются каннабиноидами, представляющими собой психические компоненты, вырабатываемыми в организме после того, как марихуана метаболизируется. Каннабиноиды являются активным ингредиентом марихуаны. Наиболее психоактивным каннабиноидным химическим веществом марихуаны, которое оказывает наибольшее влияние на мозг, является тетрагидроканнабинол (THC).

Большинство исследований в этой области сфокусированы на влиянии воздействия марихуаны на химический медиатор ацетилхолин. Дельта-9-тетрагидроканнабинол в относительно малых дозах уменьшает циркулирование ацетилхолина, в частности в гиппокампе, что приводит к уменьшению активности нейротрансмиттера. Тетрагидроканнабинол способствует освобождению нейромедиатора серотонина. Тетрагидроканнабинол вызывает расширение синаптических щелей (пространств между нервными клетками), что ухудшает передачу нервного импульса клетками и незамедлительно отражается на состоянии всей нервной системы. Связанный с рецепторами дельта-9-тетрагидроканнабинол уменьшает производство cAMP в нейронах, приводя к уменьшению активности кальциевых и калиевых каналов. Как именно это приводит к возникновению удовольствия – неясно, но недавно было показано, что введение дельта-9-тетрагидроканнабинола крысам приводит к высвобождению дофамина в ядрах accumbens, подобно высвобождению эндорфинов. Предполагают, что когнитивные изменения связаны с влиянием марихуаны на эндогенные каннабиноидные рецепторы, которые могут модулировать другие нейротрансмиттерные системы [5].

Schwinsburg, Brown и Tapert изучали влияние марихуаны на нейрокогнитивное функционирование у подростков. Они провели эксперимент с участием 33 мужчин, средний возраст которых составил $18,1 \pm 0,7$ года. Результат показал, что злоупотребление марихуаной оказывает долгосрочное воздействие на нейрокогнитивное функционирование, но умеренный краткосрочный эффект, а также острое употребление марихуаны вызывает хронический эффект на нейрокогнитивное функционирование среди подростков [16].

A.F. Chukwuemeka и соавт. [6] не согласны с результатами исследования, проведенного H.L. Carl и соавт. [13], которые изучали эффекты марихуаны на комплексную когнитивную деятельность и не наблюдали существенных различий между основной и контрольной группой при выполнении заданий на внимание, визуально-пространственной обработке, рассуждению, умственных расчетных задач. Оценивалась концентрация Δ^9 -THC. Полученный результат также противоречит выводу, сделанному Ebubechukwu после изучения влияния марихуаны на агрессивное поведение и процесс познания. При этом было выявлено, что марихуана не оказывает существенного влияния на агрессивное поведение и процесс познания [5,27]. Исследование влияния марихуаны и трамадола на когнитивные нарушения показало, что марихуана значительно нарушает познание, в то время как трамадол не оказывает хронического значительного влияния на познавательный процесс [6].

Исследования, выполненные на мышах, показали, что монозлоупотребление только трамადолом или только марихуаной вызывает антидепрессивный эффект, нарушение пространственной памяти, повышение уровня серотонина 5-HT в коре головного мозга и гиппокампе, запускает индуцированный окислительный процесс и апоптоз в ткани головного мозга, изменяет структуру мозга. При сочетанном злоупотреблении наблюдался более выраженный антидепрессивный и нейротоксический эффект. После отмены препарата антидепрессивный эффект не проявлялся, не было достигнуто улучшения пространственной памяти, отмечалось значительное истощение 5-HT, более значительное улучшение антиоксидантов и апоптотических маркеров, а также неполное восстановление гистопатологических изменений мозга [19].

По карте Бордмана, 44 зона кора головного мозга – это область мозга, где серотонинергическая передача участвует в развитии депрессии и связанных с ней расстройств [18]. На самом деле серотонин является наиболее широко распространенным нейротрансмиттером в депрессии [11]. Эффект антидепрессанта трамадола, вероятно, связан с увеличением уровня серотонина в крови двумя механизмами; трамадол действует как высвобождающий серотонин и как ингибитор обратного захвата серотонина [4,26]. D. Szkutnik-Fiedler и соавт., а также другие авторы доказали, что повторное введение экстракта каннабиса также увеличивает уровень серотонина в мозге [15,25]. Повышенный антидепрессивный эффект, исследователи связывают с длительным временем введения трамадола с каннабисом, что является результатом аддитивного взаимодействия между ними [24].

Депрессия является хорошо документированным симптомом абстиненции трамадола и марихуаны [12,20]. Роль окислительного процесса в развитии когнитивных и нарушений памяти была доказана исследованиями разных специалистов [7,14,22]. Так, было выявлено, что злоупотребление трамадолом, каннабисом и их комбинацией вызывает значительное повышение маркеров перекисного окисления липидов (МПОЛ) с уменьшением активности антиоксиданта. Однако их комбинация больше, чем каждый из компонентов отдельно, вызывала большее ухудшение в окислительно-восстановительном процессе [19]. A. Hosseini-Sharifabad [14] доказал, что трамадол нарушает память при кратковременном и долговременном лечении. Результаты, полученные D.I. Lubman и соавт. [17], служат еще одним подтверждением, что злоупотребление марихуаной обычно ассоциируется с увеличением частоты психических заболеваний и когнитивной дисфункции, преимущественно среди лиц молодого возраста.

Исследователи доказали так влияние трамадола и марихуаны на структуру головного мозга, а также совместное употребление их связано с более выраженными изменениями гистопатологии головного мозга и значительным увеличением экспрессии [10,23]. Трамадол-индуцированные гистопатологические изменения мозга были похожи на процессы, которые наблюдал F.M. Ghoneim [10]: трамадол вызывает дезорганизацию кортикальных слоев, гиперцеллюлярность и увеличение апоптоза клетки. Соответственно употребление трамадола и марихуаны, а также их совместное использование приводит к индуцированным мозговым окислительным. Частичное восстановление ткани головного мозга после отмены марихуаны можно объяснить функцией эндоканнабиноидной системы (eCB). Одновременное потребление трамадола и марихуаны оказывало доминирующее нейротоксическое воздействие на все изученные параметры. Злоупотребление трамадолом и марихуаной отдельно и в сочетании вызывало нейротоксичность, которая приводит к поведенческим расстройствам, биохимическим и гистопатологическим изменениям. При этом долгосрочные поведенческие последствия (депрессия и длительная недостаточность памяти) продолжались во взрослой жизни даже после прекращения злоупотребления [19].

Мы изучили работы, посвященные изучению сочетанного потребления марихуаны и трамадола, но данные, которые в них приводятся, весьма скудны и противоречивы. Большинство исследователей считают, что при сочетанном злоупотреблении марихуана и трамадол оказывают синергистическое влияние на когни-

тивную и поведенческую сферы. В связи с этим изучение клинко-синдромологической структуры и динамики формирования зависимости от сочетанного злоупотребления психоактивных веществ каннабиноидной группы и трамадола определяет актуальность дальнейшего исследования, что будет способствовать дифференцированному подходу к оказанию медицинской помощи и поможет оптимизировать диагностические и терапевтические мероприятия, а также разработать программы профилактики.

Литература

1. Агибалова Т.В., Поплевченков К.Н. Нарушения когнитивных функций у больных опиоидной наркоманией // Неврол. и психиатр. – 2012. – №2. – С. 24-28.
2. Иванец Н.Н., Анохина И.П., Винникова М.А. Наркология: Нац. руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – Изд. 2-е. – 50 с.
3. Романова Н.Р. Психология. – Иваново, 2015. – 156 с.
4. Abdel-Salam O.M., Salem N.A., El-Shamarka M.E.-S. et al. Cannabis-induced impairment of learning and memory: Effect of different nootropic drugs // Excli J. – 2013. – Vol. 12. – P. 193-214.
5. Bertha K. Madras. Update of Cannabis and its medical use. – 37th ECDD (2015) Agenda item 6.2. – Section 3.
6. Chukwuemeka A.F. et al. Cognitive Impairment: Examining the Effect of Marijuana and Tramadol on Albino Rats // Psychol. Psychiatr. – 2018. – Vol. 7, №1. – P. 29-35.
7. Clausen A., Doctrow S., Baudry M. Prevention of cognitive deficits and brain oxidative stress with superoxide dismutase/catalase mimetics in aged mice // Neurobiol. Aging. – 2010. – Vol. 31. – P. 425-433.
8. Darwish I.E., Maklad H.M., Diab I.H. Behavioral and neuronal biochemical possible effects in experimental induced chronic mild stress in male albino rats under the effect of oral barley administration in comparison to venlafaxine // Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol. – 2013. – Vol. 5, №2. – P. 128-136.
9. E/INCB/2012/http://www.incb.org
10. Ghoneim F.M., Khalaf H.A., Elsamanoudy A.Z., Helaly A.N. Effect of chronic usage of tramadol on motor cerebral cortex and testicular tissues of adult male albino rats and the effect of its withdrawal: Histological, immunohistochemical and biochemical study // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2014. – Vol. 7, №11. – P. 7323-7341.
11. Grond S., Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol // Clin. Pharmacokinet. – 2004. – Vol. 43, №13. – P. 879-923.
12. Haney M. The marijuana withdrawal syndrome: diagnosis and treatment // Curr. Psychiatry Rep. – 2005. – Vol. 7, №5. – P. 360-366.
13. Hart C.L. et al. Effects of Acute Smoked Marijuana on Complex Cognitive Performance // Neuropsychopharmacology. – 2001. – Vol. 25. – P. 757-765.
14. Hosseini-Sharifabad A., Rabbani M., Sharifzadeh M., Bagheri N. Acute and chronic tramadol administration impair spatial memory in rat // Res. Pharm. Sci. – 2016. – Vol. 11, №1. – P. 49-57.
15. Lehmann O., Bertrand F., Jeltsch H. et al. 5,7-DHT-induced hippocampal 5-HT depletion attenuates behavioural deficits produced by 192 IgG-saporin lesions of septal cholinergic neurons in the rat // Europ. J. Neurosci. – 2002. – Vol. 15, №12. – P. 1991-2006.
16. Lippman S., Singh D. Vaping marijuana? // J. Fam. Pract. – 2017. – Vol. 66, №11. – P. 655.
17. Lubman D.I., Cheetham A., Yucel M. Cannabis and adolescent brain development // Pharmacol. Ther. – 2015. – Vol. 148. – P. 1-16.
18. Minami K. et al. What is the main mechanism of tramadol? // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol. – 2015. – Vol. 388, №10. – P. 999-1007.
19. Nafea O.E., El-Khishin I.A., Awad O.A., Mohamed D.A. A study of the neurotoxic effects of tramadol and cannabis in adolescent male albino rats // Inter. J. of Scientific Reports. – 2016. – Vol. 2. – P. 143-154.
20. Polydoro M., Schroder N., Lima M.N. et al. Haloperidol – and clozapine-induced oxidative stress in the rat brain // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2004. – Vol. 78, №4. – P. 751-756.
21. Salmi A. TRAMADOL®. Beyond its Beneficial Effects // J. Clin. Toxicol. – 2016. – Vol. 6. – P. 282.
22. Schroder N., de Lima M.N., Quevedo J. et al. Impairing effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on recognition memory: possible relation to oxidative stress // Schizophrenia Res. – 2005. – Vol. 73, №3. – P. 377-378.
23. Schwert C., Schulze-Osthoff K. Non-apoptotic functions of caspases in cellular proliferation and differentiation // Biochem. Pharmacol. – 2003. – Vol. 66, №8. – P. 1453-1458.

24. Senay E.C., Adams E.H., Geller A. et al. Physical dependence on Ultram®(tramadol hydrochloride): both opioid-like and atypical withdrawal symptoms occur // Drug Alcohol Depend. – 2003. – Vol. 69, №3. – P. 233-241.

25. Szkutnik-Fiedler D., Kus K., Balcerkiewicz M. et al. Concomitant use of tramadol and venlafaxine-evaluation of antidepressant-like activity and other behavioral effects in rats // Pharmacol Rep. – 2012. – Vol. 64, №6. – P. 1350-1358.

26. Vazzana M., Andreani T., Fanguiero J. et al. Tramadol hydrochloride: pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse side effects, co-administration of drugs and new drugdelivery systems // Biomed. Pharmacother. – 2015. – Vol. 70. – P. 234-238.

27. Volkow N.D., Swanson J. et al. Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review // J.A.M.A. Psychiatr. – 2015. – Vol. 73, №3. – P. 292-297.

28. World Drug Report 2014 and World Drug Report 2015 <http://www.unodc.org>

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ КАННАБИНОИДНОЙ ГРУППЫ И ТРАМАДОЛА НА КОГНИТИВНУЮ И ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ СФЕРЫ

Хайрединова И.И., Ашуров З.Ш.

Сегодня во всем мире наблюдается беспрецедентный рост числа больных с полизависимостью к различным наркотическим веществам, которые изменяют когнитивные свойства и нарушают поведение человека. Комбинация трамадола и марихуаны, активным ингредиентом которой являются каннабиноиды, разрушает клетки мозга, способствует резкому снижению памяти. Считают, что сочетанное употребление их коррелирует с плохой академической успеваемостью. Тот факт, что сочетанное употребление этих веществ в последнее время наблюдается все чаще, изучение возможной связи между марихуаной и трамადолом приобретает особую актуальность. Анализ данных литературы показал, что эта проблема требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: марихуана, трамадол, когнитивные нарушения, расстройства поведения.



ТЕХНОЛОГИЯ ТКАНЕВОЙ МАТРИЦЫ В КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Чвэ С.Ж., Атаханова Н.Э., Каххаров А.Ж.

СУТ БЕЗИ САРАТОНИ КЛИНИК-МОРФОЛОГИК ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ТАДҚИҚОТЛАРДА ТЎҚИМА МАТРИЦА ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ҚЎЛЛАШ

Чвэ С.Ж., Атаханова Н.Э., Каххаров А.Ж.

TECHNOLOGY OF TISSUE MICROARRAY IN CLINIC-PATHOLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC STUDIES OF BREAST CANCER

Suk Jin Choi, Nigora Atakhanova, Alisher Kahharov

Университетская клиника Инха,
Ташкентская медицинская академия

Мақолада сўт беши саратони ўрганишда замонавий тадқиқотлар усуллари қўриб чиқилган. Илм-фан замонавий технологияларидан бири тўқима матрица техникаси бўлиб у юқори аниқликдаги бир вақтнинг ўзида катта ҳажмдаги маълумотларни, шунингдек, кичик молиявий ва вақт сарфлари билан таҳлил қилишга имкон беради. Мақоланинг муаллифлари қимматбаҳо асбоб-ускуналардан фойдаланмасдан тўқима матрицасини мустақил равишда тайёрлаш усулини таърифлайдилар.

Калит сўзлар: сўт беши саратони, тўқима матрица.

The article provides a review of literature in breast cancer, modern research methods in the field of the breast cancer studies. One of the modern technologies in science is the technique of tissue microarray, which allows to analyze large amounts of data at a time with high accuracy, as well as small financial and time costs. The authors of the article describe the method of self-made construction of the tissue microarray without the using of expensive equipment.

Key words: breast cancer, tissue microarray.

Рак молочной железы является самым распространенным злокачественным новообразованием среди женщин во всем мире. По разным данным, в мире ежегодно выявляется около 1,38 млн новых случаев рака молочной железы, при этом наблюдается неуклонный рост заболеваемости и смертности от этого заболевания [4].

До 2000 года в мире практически всем без исключения пациенткам с раком молочной железы было рекомендовано проведение химиотерапии, что в свою очередь приводило к перелечиванию, большим экономическим затратам и ненужным побочным эффектам и, как следствие, – к снижению качества жизни [3]. В ходе изучения природы рака молочной железы было выявлено, что он является гетерогенным заболеванием, включающим в себя злокачественные опухоли молочной железы с различным клиническим течением, чувствительностью к проводимой терапии и прогнозом [7]. С развитием геномики и генетики рака стало возможным более глубокое понимание биологической его природы. С выявлением новых биологических маркеров классификация и подход к лечению больных начинает носить более дифференцированный характер. Кроме того, раннее выявление рака молочной железы с минимальными размерами опухоли и экстрамаммарным распространением постепенно снижает прогностическую и клиническую значимость TNM классификации, что требует поиска новых подходов к классификации рака с переходом с органного и тканевого уровня на клеточный и молекулярно-генетический. Стратификация риска в зависимости от наличия и отсутствия новых прогностически значимых биологических, геномных и генетических факторов позволит улучшить результаты лечения и качество жизни пациенток, избежать чрезмерного применения специальной терапии, а также разработать новые препараты.

Наиболее часто используемые маркеры при раке молочной железы – рецепторы к эстрогену и прогестерону, HER2 neu-рецепторы, а также индекс пролиферации опухоли, согласно которым рак молочной железы поделен на

4 большие подгруппы: люминальный (гормон-позитивный) тип (А и В), HER2 neu позитивный и трижды негативный [6,8]. Однако существует множество других рецепторов, которых позволяют более точно определить тактику лечения и прогноз. Например, наличие FOXR3 положительных опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов у больных с эстроген-положительным раком говорит о плохом прогнозе заболевания, тогда как HER2 neu позитивный указывает на хороший исход.

В современной медицинской науке наблюдается тенденция к переходу научных исследований от органного и тканевого уровня к молекулярно-генетическому. Основной проблемой при проведении экспериментальных и клинических исследований является их высокая стоимость. Самостоятельные и молодые исследователи сталкиваются с нехваткой финансирования, что является препятствием к проведению оригинальных научных исследований в области медицины.

В онкологии с целью углубленного изучения и персонализированного подхода к диагностике и лечению онкологических больных используются такие методики, как иммуногистохимическое исследование, реакция гибридизации ДНК, геномные, генетические методы. Основным материалом для изучения является опухолевая ткань – как свежая, так и в виде парафиновых блоков.

С целью обработки большого объема гистологического материала в развитых странах используется технология тканевой матрицы (tissue microarray), заключающаяся в сборе биопсического материала (материала из гистологических блоков) множества больных на одном гистологическом блоке [6]. Эта методика позволяет с высокой точностью, а также малыми финансовыми и временными затратами одновременно произвести анализ большого объема данных. Гистологический материал в виде микроблоков можно подвергнуть исследованию с помощью различных методик, таких как ИГХ, реакции in situ гибридизации и др. Тканевая матрица позволяет осуществлять

научные исследования с целью изучения новых биомаркеров, а также осуществлять прогностическое моделирование исходов болезни.

В зависимости от цели исследования различают несколько видов тканевых матриц:

- тканевые матрицы для определения диагностической ценности новых биологических маркеров;
- тканевые матрицы для определения прогностически значимых рецепторов. При конструкции данного типа матрицы необходима информация об исходе болезни пациентов, материал которых содержится в матрице;
- тканевые матрицы для определения специфических маркеров ответа на терапию. Данные виды матриц содержат гистологический материал больных получивших химио-, гормоно- или биологическую терапию. С использованием методики тканевой матрицы J.S. Lam и соавт. была выявлена связь между экспрессией протеина теплового шока (HSP 27) и лекарственной резистентностью рака предстательной железы;
- использование тканевых матриц при неонкологических заболеваниях (нейродегенеративных, дерматологических и др.);
- применение тканевых матриц при клинических исследованиях;
- контроль качества иммуногистохимии;
- тканевые матрицы с использованием нефиксированной замороженной ткани. При фиксации, дегидратации и заливки ДНК, РНК и белки могут быть подвержены разрушению, в связи с чем результаты *in situ* гибридизации (ISH, FISH-исследования) могут быть субоптимальными [1]. Использование нефиксированной замороженной ткани позволяет сохранить ДНК, РНК и белки, что позволяет использовать ее при молекулярных исследованиях;
- тканевые матрицы с использованием клеточных линий;
- хранение гистологических материалов, возможность использования в мультицентровых исследованиях, а также использование их в образовательных целях.
- позволяет уменьшить количество исследуемых срезов;
- анализ гистологического материала может быть подвержен автоматическому анализу.

Виды исследований, которым может быть подвержена тканевая матрица:

- иммуногистохимическое;
 - окраска гематоксилином и эозином, реакция *in situ* гибридизации;
 - *in situ* ПЦР;
 - анализ экспрессии ДНК, РНК;
5. TUNEL[AQ1] исследование для изучения апоптоза (определяет дефрагментацию ДНК).

Идея одновременного гистологического исследования ткани нескольких пациентов принадлежит Baltifora, z

На сегодняшний день существует ряд методик, включающих в себя автоматический, полуавтоматический, а также ручной метод изготовления микроблоков. Однако все эти методики требуют дорогостоящего оборудования, что ограничивает использование тканевой матрицы в центрах с низким финансированием. Стоимость автоматизированной установки по изготовлению тканевой матрицы Beecher instruments, San Praise, Wisconsin, США составляет от 12 до 42 тыс. долларов США. Стоимость готового ручного набора – 1200 долларов США. В тканевую матрицу размерами 25х35х5 мм можно поместить от 50 до 400 гистологий и более. С целью забора гистологического материала из донорских блоков используются панч иглы диаметром 0,6, 1,0, 1,5 и 2,0 мм. Скорость забора и имплантации биопсического материала автоматическими машинами для изготовления тканевых матриц со-

ставляет 120-180 столбиков ткани в час, ручного метода – от 30 до 70 столбиков в час.

В связи с высокой стоимостью данного оборудования рядом исследователей предпринимались попытки самостоятельного изготовления тканевой матрицы.

Предложенная S. Choi и соавт. методика позволяет самостоятельно, с минимальными затратами изготовить тканевую матрицу высокого качества и разрешения [2,5].

Для изготовления тканевой матрицы нами были использованы гистологические блоки 95 пациенток с раком молочной железы T2N0M0, получавших комплексное лечение в 2011 по 2013 гг. в условиях Ташкентского городского онкологического диспансера.

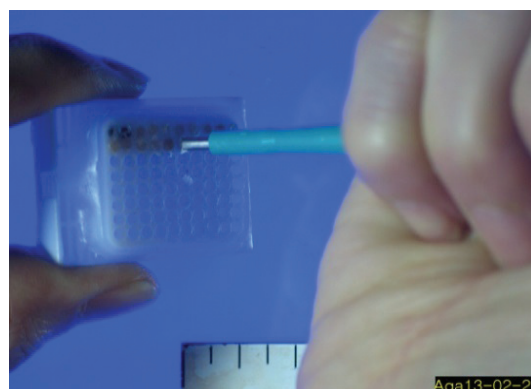
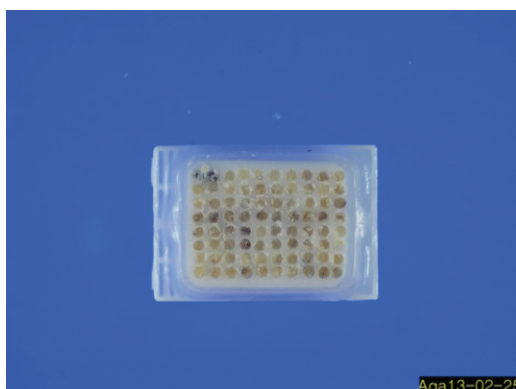
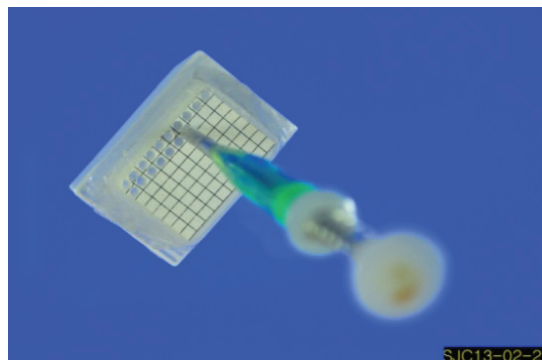
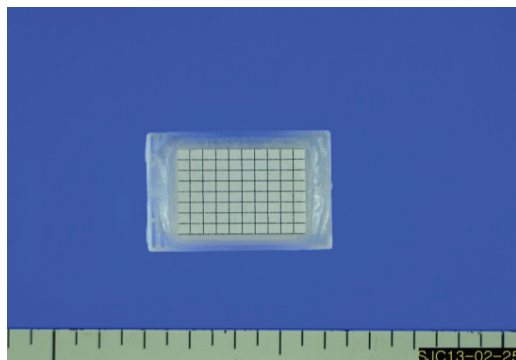
Процесс изготовления тканевой матрицы включает планирование исследования, изготовление блока-реципиента, подготовку донорских блоков (гистологических блоков пациенток, включенных в исследование), создание карты тканевой матрицы, забор и вживление интересующих областей гистологических блоков (материал, подвергнутый забору, должен содержать опухолевую ткань) в блок-реципиент. Для изготовления блока реципиента использовали агар-агар, растворенный в дистиллированной воде (0,5 5%), с последующей заливкой в форму для парафиновых блоков, которые медленно охлаждали. Наиболее оптимальной концентрацией агарозного геля является 2% с толщиной 2 мм. После этого полученный гель помещали на стандартную пластмассовую тканевую кассету. В дальнейшем гель при помощи автоматического тканевого процессора был подвергнут процедуре фиксации 10% формалином, дегидратации спиртом различной крепости (30, 50, 70, 80, 95 и 100%), очистки ксилолом и пропитан парафином.

После подготовки агарозно-парафинового блока его поверхность была обработана микротомом. С целью разметки будущих отверстий на поверхность блока была наклеена сетчатая бумага (рис. 1). Самодельной биопсической ручкой с диаметром 2 мм для забора гистологического материала были сделаны отверстия тканевой матрицы. Отверстия также можно сделать при помощи аппарата для сверления. С помощью изготовленной из модифицированной иглы 11 G для костномозговой биопсии и металлического чернильного катриджа шариковой ручки с внутренним диаметром 2 мм, биопсической ручки были сделаны отверстия в блоке реципиенте (рис. 2). Тканевая матрица содержала 108 отверстий (12х9). В последующем с помощью той же ручки производился забор гистологического материала из донорского блока с последующей имплантацией в блок реципиент (рис. 3). Место имплантации определяется согласно заранее подготовленной карте. С целью ориентации тканевой матрицы в 2-х или 4-х углах производится разметка тканью других органов. После окончания имплантации гистологического материала в блок-реципиент тканевую матрицу необходимо подвергнуть термическому воздействию в термостате с целью слияния донорского материала с блоком-реципиентом, что позволяет предотвратить утрату или смещение донорского гистологического материала при последующей работе с ним (рис. 4). В дальнейшем производится заморозка готовой тканевой матрицы с последующим изготовлением срезов с помощью микротом. Толщина микротомных срезов, подготовленных для окраски гематоксилином и эозином и иммуногистохимическими реагентами, составляет 4 микрона.

Использованная методика позволила самостоятельно и без дополнительных затрат изготовить тканевую матрицу высокого качества и высокого разрешения с целью последующего использования ее в иммуногистологическом и молекулярно-генетических исследованиях.

Технология тканевой матрицы позволяет значительно сократить время проведения исследования, а также финансовые затраты, связанные с использованием дорогостоящих методов исследования, при этом качество

и результаты проводимого исследования ничуть не снижаются, что позволяет использовать данную методику в повседневной научной деятельности в области морфологии, патологии и онкологии.



Литература

1. Bubendorf L., Nocito A., Moch H., Sauter G. Tissue microarray (TMA) technology: miniaturized pathology archives for high-throughput in situ studies // J. Pathol. – 2001. – Vol. 195. – P. 72-79.
2. Chang Hwan Choi, Kyu Ho Kim, Ju Young Song et al. Construction of High-Density Tissue Microarrays at Low Cost by Using Self-Made Manual Microarray Kits and Recipient Paraffin Blocks // Korean J. Pathol. – 2012. – Vol. 46. – P. 562-568.
3. Curigliano G., Criscitiello C., Esposito A. et al. Over-using chemotherapy in adjuvant setting // The Breast. – 2017. – Vol. 31. – P. 303-308.
4. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2015.
5. Kyu Ho Kim, Suk Jin Choi, Yeon Il Choi et al. In-house Manual Construction of High-Density and High-Quality Tissue Microarrays by Using Homemade Recipient Agarose-Paraffin Blocks // Korean J. Pathol. – 2013. – Vol. 47. – P. 238-244.
6. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours // Nature. – 2000. – Vol. 406 (6797). – P. 747-752.
7. Sotiriou C., Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer // New Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360, №8. – P. 790-800.

8. Wegelt B., Baehner F.L., Reis-Filho J.S. The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostification and prediction: a retrospective of the last decade // J. Pathol. – 2010. – Vol. 220. – P. 263-280.

ТЕХНОЛОГИЯ ТКАНЕВОЙ МАТРИЦЫ В КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Чвэ С.Ж., Атаханова Н.Э., Каххаров А.Ж.

В статье приводится обзор литературы по проблеме рака молочной железы, современных методов исследования в области ее изучения. Одной из актуальных технологий в современной науке является техника тканевой матрицы, позволяющая с высокой точностью, а также с малыми финансовыми и временными затратами одновременно произвести анализ большого объема данных. Авторами описывается методика самостоятельного изготовления тканевой матрицы без необходимости использования дорогостоящего оборудования.

Ключевые слова: рак молочной железы, тканевая матрица.

Раджапов А.А., Уразметова М.Д., Магруппов Б.А.

Раджапов А.А., Уразметова М.Д., Магруппов Б.А.

Radjapov A.A., Urazmetova M.D., Magrupov B.A.

Ташкентская медицинская академия

Мақсад: ҳайвонларда юзага келтирилган куйиш касаллигида ўстирилган аллоген фибробластларни кўчириб ўтказиш самарадорлигини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** текшириш учун 60 та 180 – 200 грамм вазнли бенасл оқ каламушлар 3 та гуруҳга бўлинган: 1-си 30 та даволанмаган чуқур термик куйган (назорат гуруҳи), 2-си 24 та чуқур термик куйган + ўстирилган аллофибробластларни кўчириб ўтказилган, 3-си 6 та соғлом куйиш касаллиги келтириб чиқарилмаган. **На-тижа:** куйиш касаллиги бўлган каламушларнинг чуқур куйган яраларига ўстирилган аллофибробластларни кўчириб ўт-казилиши куйиш касаллиги аломатларини эртароқ тузалишига ва яра жараёнини яхши битишига олиб келади. Куйган яраларнинг устига ўстирилган аллофибробластларни кўчириб ўтказилиши иммунитет ҳолатининг миқдорий ва функ-ционал кўрсаткичларининг яққол нормаллашуви билан кузатилиб борилади. **Хулоса:** ўстирилган аллофибробластларни кўчириб ўтказилиши тажрибадаги ҳайвонлар зардобиди спонтан цитокинлар мувозанатини тикланишига ва Т-хужайра-вий иммунитетни функционал активлигини ошишига, тажриба якунида нормаллашувига олиб келади.

Калит сўзлар: каламушлар, куйиш касаллиги, Т-хужайравий иммунитет, ўстирилган аллофибробластлар кўчириб ўтказиш.

Objective: To evaluate the effectiveness of transplantation of cultured allogeneic fibroblasts to burn wounds in animals with induced burn disease. **Materials and Methods:** 60 white mongrel males, weighing 180-200 g, were divided into 3 groups: 1st group - 30 rats with deep thermal burn without treatment (control group), 2nd one - 24 rats with deep thermal burn + transplantation of cultured allogeneic fibroblasts; 3rd group - 6 intact animals. **Results:** Transplantation of cultured allofibroblasts to deep burn wounds in rats with burn disease leads to earlier relief of signs of burn disease and favorable course of wound process. Transplantation of cultured allofibroblasts is accompanied by significant normalization of quantitative and especially functional indices of the immune status. **Conclusions:** Transplantation of cultured allofibroblasts promotes an increase in the functional activity of T-cell immunity with its normalization by the end of the experiment and the tendency to restore the balance of spontaneous cytokines in the sera of experimental animals.

Key words: rats, burn disease, T-cell immunity, transplantation of cultured allofibroblasts.

Тяжелая термическая травма приводит к развитию клинически выраженного симптомокомплекса, называемого ожоговой болезнью (ОЖБ). Термическая травма может стать причиной множественной дисфункции органов путем выделения провоспалительных медиаторов и реактивных кислородных радикалов [8,9,11]. Термические ожоги органов и систем в связи с развитием токсемии и бактериемии требуют изыскания эффективных методов заживления ран [5]. Одной из основных проблем является сложность в закрытии ожоговой раны методом аутодермопластики при возникшем дефиците донорских ресурсов [1]. В клинической практике для лечения ожоговых больных было апробировано применение трансплантации эмбриональных КАФ [2,4]. Метод заключается в получении первичной культуры эмбриональных аллогенных фибробластов с последующим наложением клеточной взвеси на раневую поверхность или в ячейки перфорированных аутолоскутов кожи – сетчатого аутоотрансплантата [3]. Применяя культуру этих клеток при лечении ожоговых ран, исследователи учитывали известное регулирующее влияние КАФ на процессы заживления [7]. Новая методика культивирования эмбриональных аллогенных фибробластов и его применение

ния при ожогах разработана в нашей республике и защищена патентом РУз [10].

Цель исследования

Оценка эффективности применения трансплантации культивированных аллогенных фибробластов (КАФ) на ожоговые раны на основании динамики количественных и функциональных иммунологических показателей у животных с индуцированной ожоговой болезнью.

Материал и методы

В работе было использовано 60 белых беспородных крыс-самцов массой 180-200 г, которых разделили на 3 группы: 1-я группа (контрольная) – 30 крыс с глубоким термическим ожогом (ТО) без лечения, 2-я группа – 24 крысы с глубоким термическим ожогом и трансплантацией КАФ, 3-я группа – 6 интактных животных (табл.).

Глубокий термический ожог кожи (IIIБ степени) моделировали на 54 беспородных белых крысах-самках массой 140-270 г. Под эфирным наркозом ожог у животных вызвали прикладыванием к коже спины нагретой до 100°C металлической пластинки. Время экспозиции пластины площадью 18-20% общей поверхности кожи крысы через влажную салфетку составляло 16 с. При указанных режимах экспозиции достигалось повреждение всех слоев кожи.

Таблица
Группы и количество экспериментальных животных

Группа животных	Кол-во животных в дни исследования, сут						Всего
	0	3	6/3	10/7	17/14	24/21	
ОжБ	-	6/-	6/-	6/-	6/-	6/-	30
ОжБ+КАФ	-	-	-/6	-/6	-/6	-/6	24
Интактные	6	-	-	-	-	-	6
Всего	6	6	12	12	12	12	60

Примечание. 6/3 – в числителе сутки наблюдения, в знаменателе – сутки лечения.

Первичную культуру аллогенных фибробластов получали путем ферментизации эмбриональных кожных покровов 14-17-дневных эмбрионов крыс с последующим культивированием фибробластов в культуральной среде 199, которые затем использовали для лечения ожогов у крыс 2-й группы.

У крыс контрольной группы на 3-и сутки после моделирования ожога иссекали образовавшийся некротический струп без дальнейшего лечения раны. У крыс 2-й группы после моделирования ожога и иссечения образовавшегося некротического струпа (некрэктомия) на 3-и сутки на поверхность ожоговой раны с помощью пипетки наносили суспензию КАФ.

После некрэктомии и трансплантации клеток во всех случаях ожоговую поверхность покрывали марлевой салфеткой, смоченной физиологическим раствором с гентамицином. Контроль заживления ожоговых ран осуществляли визуально (наличие гнойно-воспалительных явлений, характер грануляций и сроки эпителизации) и планиметрическим методом.

Животных забивали под эфирным наркозом на 3-и, 6-е, 10-е, 17-е и 24-е сутки ОжБ, после чего проводили следующие исследования:

1. Клинические – на основе визуального наблюдения за течением раневого процесса, обращая внимание на характер грануляций и сроки эпителизации раны (приготовление препаратов, световое микроскопирование).

2. Иммунологические исследования.

Иммунный статус животных оценивали по унифицированным тестам (Гариб Ф.Ю. и др., 1995; Залялиева М.В., 2004). Для исследования кровь забирали в пробирки с гепарином (25 ЕД/мл). Выделение лимфоцитов проводили по общепринятому методу А. Воуп в градиенте фиколл-верографина (1,077 г/л). Популяционный состав лимфоцитов в периферической крови определяли при помощи моноклональных антител (ООО «Сорбент-сервис», Москва) к дифференцировочным поверхностным маркерам CD3, CD4, CD8, CD16, CD20 и CD95 с определением процента клеток, несущих данные маркеры (Т-лимфоциты, Т-хелперы/индукторы, Т-цитотоксические/супрессоры, натуральные киллеры, В-лимфоциты и апоптотические клетки) методом непрямого розеткообразования крови [6]. Фагоцитарную активность

нейтрофилов (ФАН) определяли с частицами латекса диаметром 2,3 мк.

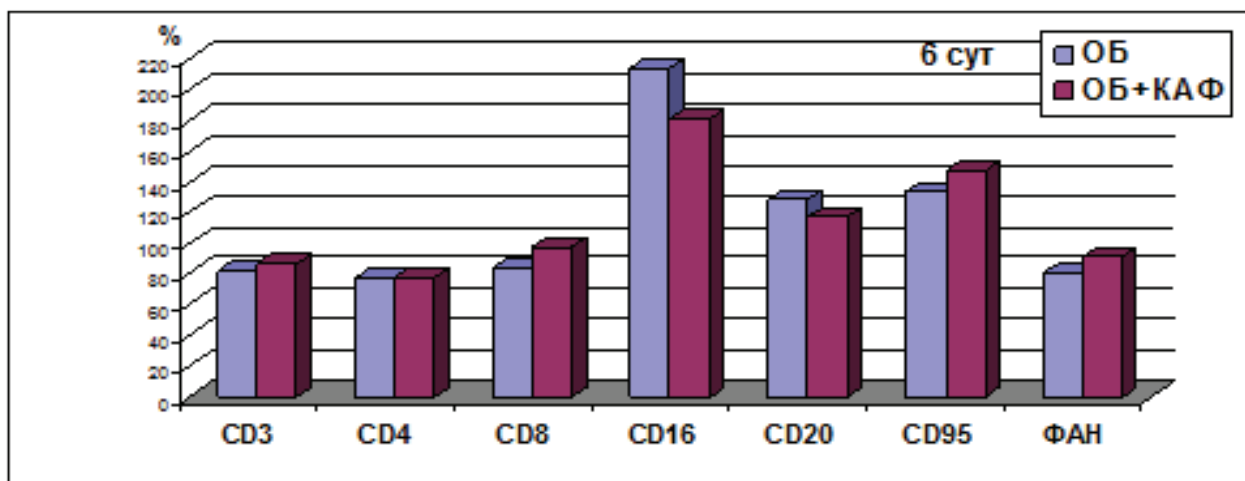
О состоянии иммунной системы здоровых интактных животных, обследованных в качестве контроля, судили по отношению содержания Т-лимфоцитов (CD3), регуляторных субпопуляций Т-хелперов и Т-цитотоксических супрессоров (CD4+ и CD8+клеток), В-лимфоцитов (CD20+), отражающему состояние клеточного иммунитета, натуральных киллеров, а также фагоцитарной по активности нейтрофилов, характеризующей естественные факторы защиты, а также количеству CD95+клеток с рецепторами апоптоза, уровень которых приводится в качестве контроля. В первые сутки после воспроизведения экспериментального ожога у животных отмечалось развитие цепи стресс-индуцированных патологических нарушений (вялость, адинамия, апноэ, тахикардия, полидипсия и уремия), позволяющих расценивать их как ожоговую болезнь. На 3-и сутки после иссечения образовавшегося некротического струпа поверхность ожоговой раны покрывали марлевой салфеткой, смоченной физиологическим раствором с гентамицином. Исследования иммунного статуса у крыс этой группы проводили на 3-и, 6-е, 10-е, 17-е и 24-е сутки.

У крыс 2-й группы после моделирования ожога и иссечения образовавшегося некротического струпа (некрэктомия) на 3-и сутки на поверхность ожоговой раны пипеткой наносили суспензию культивированных аллофибробластов и покрывали марлевой салфеткой, смоченной гентамицином. Исследование иммунного статуса проводили на 6-й, 10-й, 17-й и 24-й дни эксперимента.

На 6-е, 10-е, 17-е и 24-е сутки в группе животных с ОжБ и трансплантацией КАФ (соответственно 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сут после трансплантации) процентное содержание Т-лимфоцитов и регуляторных субпопуляций было ниже контрольных значений (табл. 2), преимущественно за счет субпопуляции Т-хелперов, тогда как Т-цитотоксические супрессоры в процентном отношении не отличались от контроля во все сроки наблюдения ($p>0,05$). При этом не определялось достоверного нарушения соотношения регуляторных субпопуляций (CD4/CD8). У животных этой группы уровень количественных показателей Т-клеточного иммунитета нормализовался на 17-е и 24-е сутки эксперимента ($p>0,05$).

Как видно из полученных данных, уровень натуральных киллеров у животных 2-й группы на 6-е, 10-е, 17-е и 24-е сутки эксперимента оставался выше контрольных значений соответственно на 22, 31, 32 и 12%.

Для оценки эффективности влияния трансплантации КАФ при ожоговой болезни мы сравнили количественные (рис. 1) и функциональные (рис. 2) параметры иммунного статуса у животных 1-й и 2-й групп на 6-е, 10-е, 17-е и 24-е сутки эксперимента и контрольные показатели.



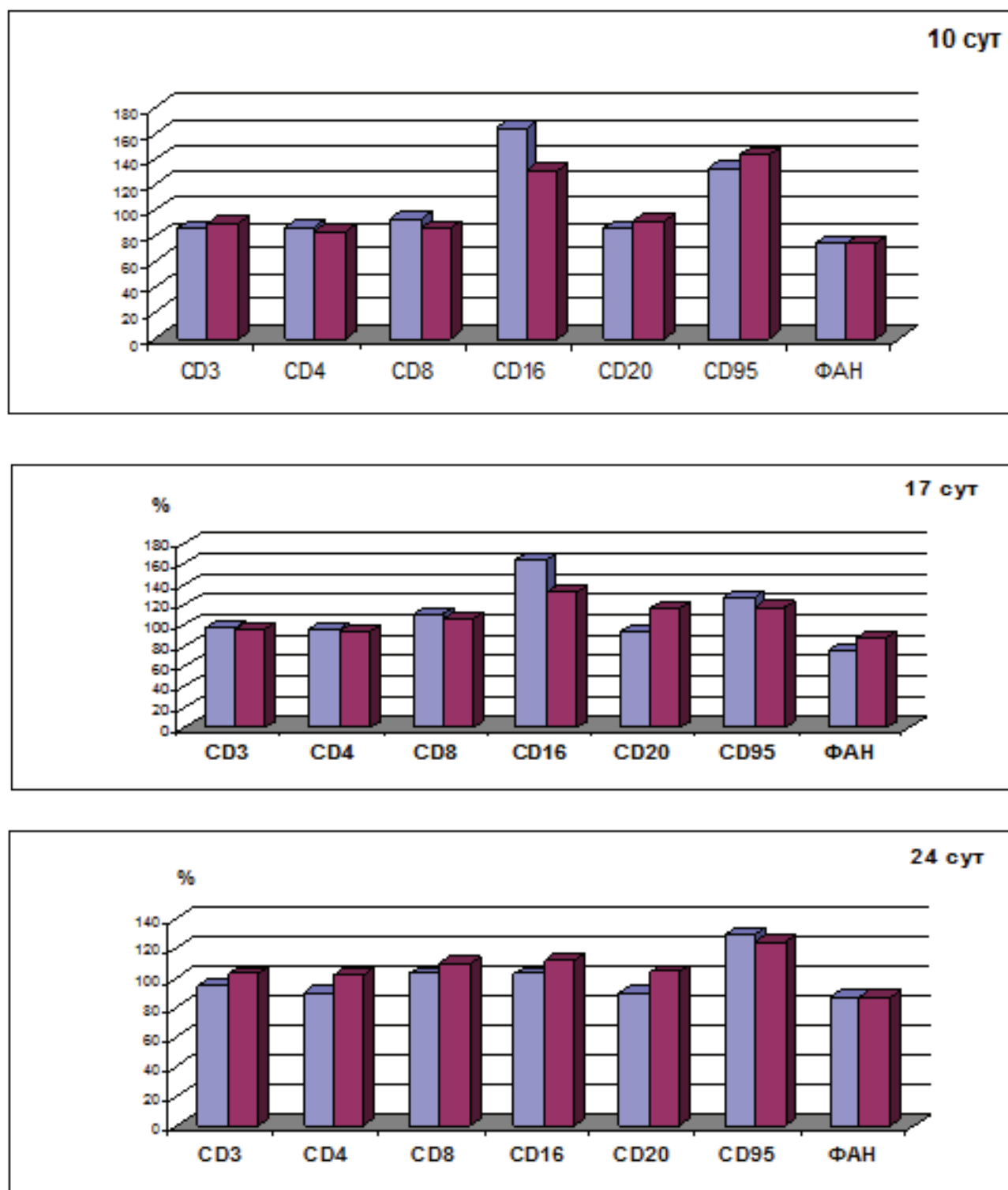


Рис. 1. Количественные показатели иммунного статуса животных 1-й и 2-й групп, % к контролю.

На 10-е и 17-е сутки у животных 2-й группы определялось более низкое содержание CD16+клеток и повышение ФАН. На 24-е сутки отмечалась тенденция к нормализации всех показателей, но более выраженные положительные сдвиги регистрировались у животных с трансплантацией КАФ обеих групп, в которых имели место высокие показатели CD95+клеток (рис. 2).

Состояние иммунной системы является индикатором, отражающим влияние на организм различных экзо- и эндогенных воздействий, поскольку она вместе с нервной и эндокринной системами определяет гомеостаз организма. Поэтому для оценки влияния трансплантации

КАФ при ожоговой болезни нами проведено сравнительное изучение иммунологических параметров у животных с ОжБ и при ее лечении методом трансплантации КАФ. Трансплантация КАФ на ожоговые раны экспериментальных животных, оказывая положительное защитное влияние, способствовала менее выраженному изменению количественных показателей иммунного статуса.

Выводы

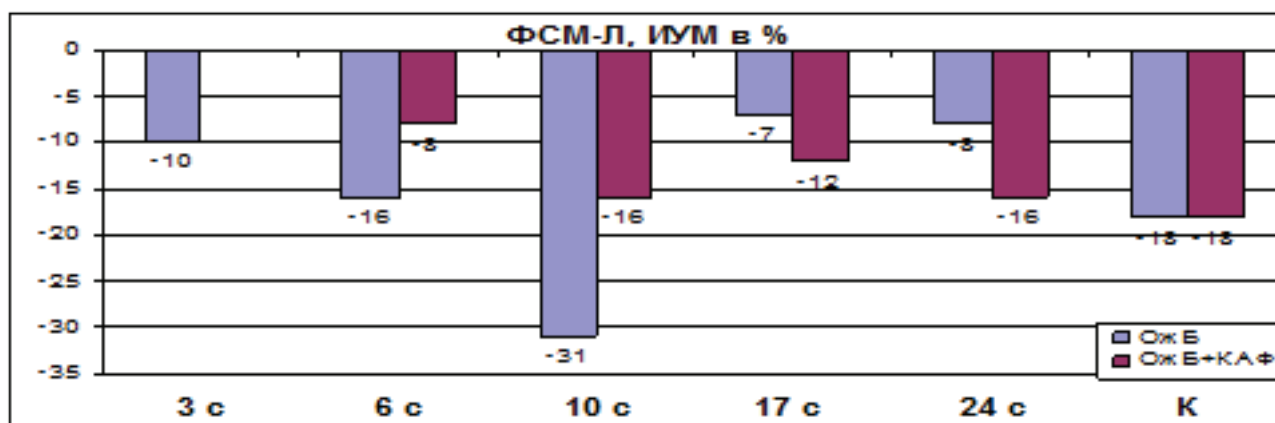
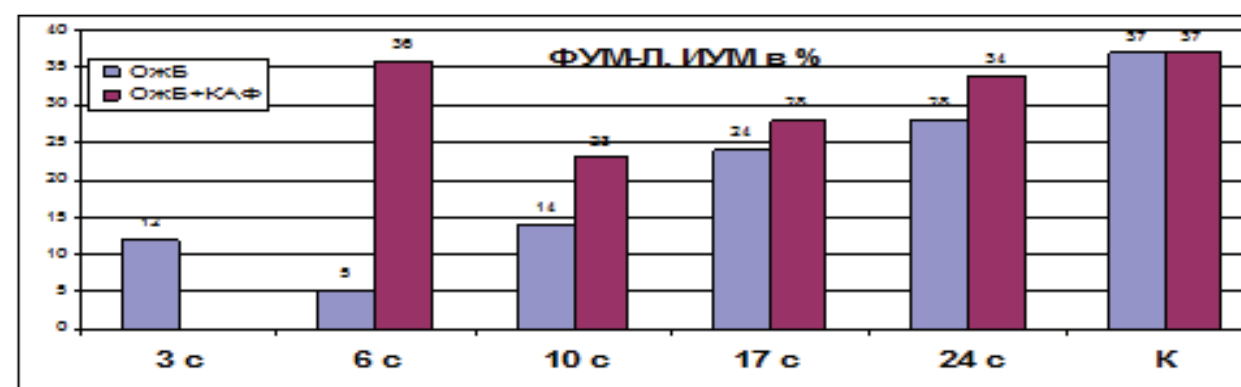
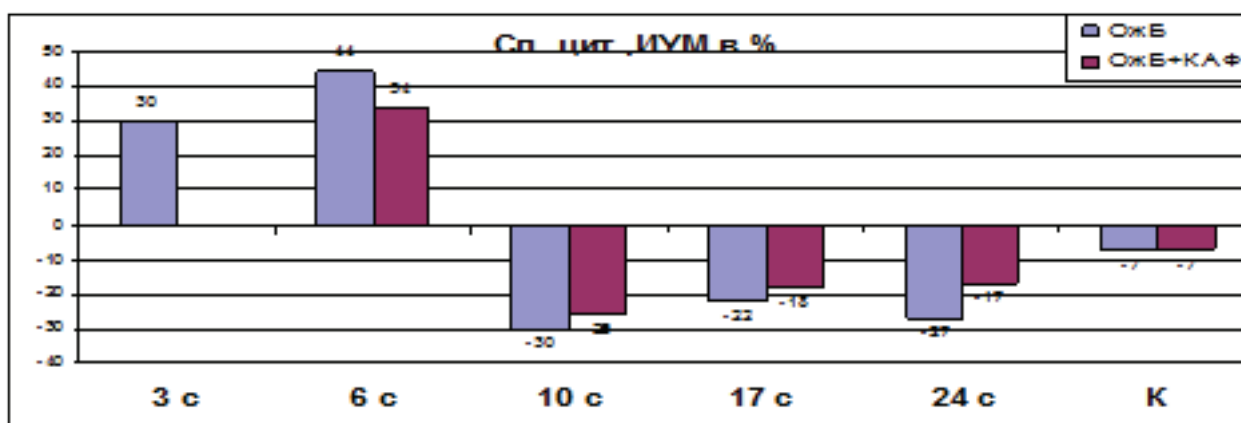
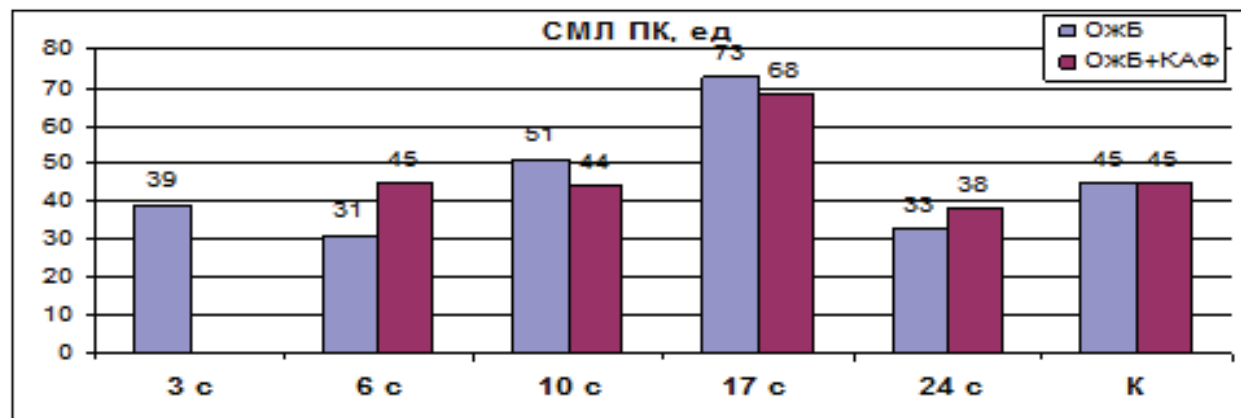
1. Индуцированная ожоговая болезнь у крыс приводит к изменениям иммунного статуса, которые характеризуются количественным Т-клеточным дефицитом (CD3+, CD4+, CD8+клеток), нарушениями естественных факторов

защиты (снижением ФАН и повышением CD16+клеток) с активацией процесса апоптоза (увеличение CD95+ клеток) и негативными изменениями функциональных показателей (снижение СМЛ ПК, Кона- индуцированной продукции ФУМ-Л и ФСМ-Л, выраженное нарушение баланса спонтанных цитокинов сыворотки).

2. Трансплантация эмбриональных культивируемых аллофибробластов на поверхность ожоговых ран крыс со-

провождается выраженной нормализацией количественных показателей иммунного статуса, особенно к концу эксперимента со снижением процесса апоптоза.

3. Трансплантация КАФ способствует повышению функциональной активности Т-клеточного иммунитета с нормализацией их к концу эксперимента и тенденцией к нормализации баланса спонтанных цитокинов в сыворотке экспериментальных животных.



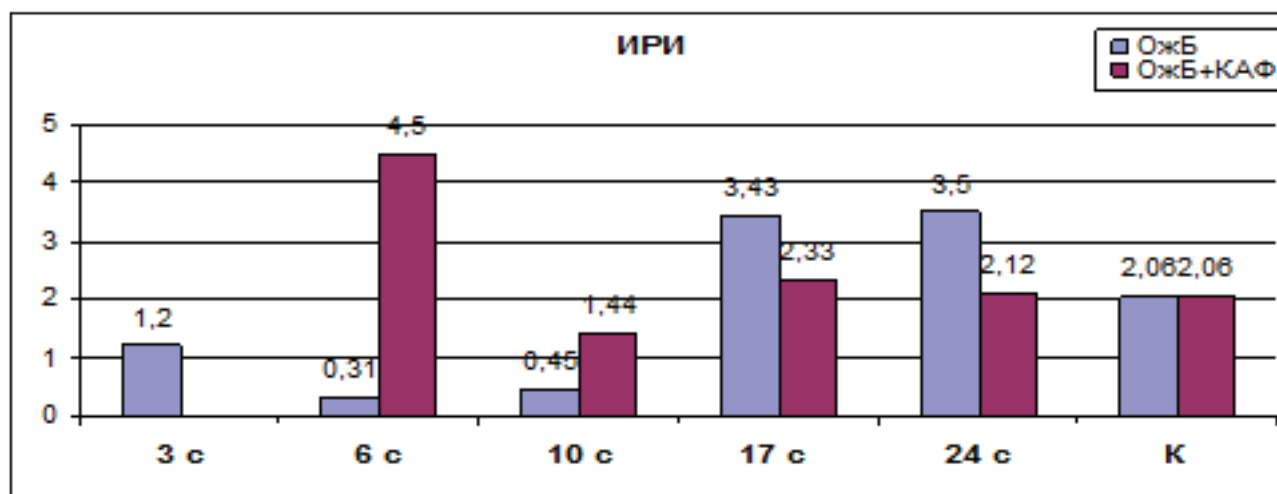


Рис. 2. Функциональные показатели иммунного статуса у экспериментальных животных.

Литература

- Алексеев А.А., Попов С.В., Кузнецов В.А. Современные принципы и методы лечения ожогов // Комбустиология. – 2004. – №18. – С. 24-26.
- Атясов Н.И., Матчин Е.Н. Восстановление кожных покровов тяжелообожженных сетчатыми трансплантатами. – Саранск, 1989. – 201 с.
- Ахмедова Р.К., Миркамалова Л.И., Уразметова М.Д. и др. Влияние трансплантации аллогенных фибробластов на иммунный статус при ожоговой болезни // Инфекция, иммунитет и фармакол. – 2005. – №5. – С. 11-14.
- Блинов М.И., Парамонов Б.А., Кухарева и др. Влияние фибробластов, коллагена и ламинина на процесс заживления ран после срезания расщепленных кожных лоскутов у крыс // Бюл. exper. биол. и медицины. – 1997. – Т. 124, №8. – С. 229-232.
- Вазина И.Р., Бугров С.Н. // Актуальные проблемы термической травмы: Материалы Всерос. науч. конф. – СПб, 2000. – С. 40-41.
- Гариб Ф.Ю., Гариб В.Ф., Ризопулу А.П. Способ определения субпопуляций лимфоцитов. ПП РУЗ №2426 // Расмий ахборотнома. – 1995. – №1. – С. 90.
- Глуценко Е.В., Алексеев А.А., Морозов С.С. и др. Использование клеточных культур при местном лечении ожоговых ран // Хирургия. – 1993. – №11. – С. 26-29.
- Гординская Н.А. Особенности иммунологических показателей у больных с тяжелой термической травмой // Иммунология. – 2007. – №3. – С. 155-157.
- Григоренко А.П., Козий М.Н., Куприн С.Ю. Метаболические нарушения и их коррекция у больных с тяжелой ожоговой травмой // Вестн. интенсив. теарпии. – 2007. – №4. – С. 51-53.
- Уразметова М.А., Шек А.А. Способ лечения ожогов и ран. Патент РУЗ N4995. – 1998.
- Abu Bakr H.O., Aljuaydi S.H. et al. Burn-Induced Multiple Organ Injury and Protective Effect of Lutein in Rats // Inflammation. – 2018. – Vol. 2. – P. 1-13.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КУЛЬТИВИРОВАННЫХ АЛЛОФИБРОБЛАСТОВ У КРЫС С ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Раджапов А.А., Уразметова М.Д., Магруппов Б.А.

Цель: оценка эффективности трансплантации культивированных аллогенных фибробластов на ожоговые раны у животных с индуцированной ожоговой болезнью. **Материал и методы:** использовано 60 белых беспородных крыс-самцов массой 180-200 г, разделенных на 3 группы: 1-я – 30 с глубоким термическим ожогом без лечения (контрольная группа), 2-я – 24 с глубоким термическим ожогом+трансплантация культивированных аллогенных фибробластов; 3-я – 6 интактных животных. **Результаты:** трансплантация культивированных аллофибробластов на глубокие ожоговые раны у крыс с ожоговой болезнью приводит к более раннему купированию признаков ожоговой болезни и благоприятному течению раневого процесса. Трансплантация культивированных аллофибробластов сопровождается выраженной нормализацией количественных и особенно функциональных показателей иммунного статуса. **Выводы:** трансплантация культивированных аллофибробластов способствует повышению функциональной активности Т-клеточного иммунитета с нормализацией ее к концу эксперимента и тенденцией к восстановлению баланса спонтанных цитокинов в сыроворотке экспериментальных животных.

Ключевые слова: крысы, ожоговая болезнь, Т-клеточный иммунитет, трансплантация культивированных аллофибробластов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ФИТОПРЕПАРАТА ПАРОДОНФИТ

Ризаев Ж.А., Асадуллаев Н.С.

ПАРОДОНФИТ ФИТОВОСИТАСИНИНГ АНТИОКСИДАНТ ФАОЛЛИГИНИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛ БАҲОЛАШ

Ризаев Ж.А., Асадуллаев Н.С.

EXPERIMENTAL EVALUATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF PHYTOPREPARATION PARODONPHYTE

Rizaev J.A., Asadullaev N.S.

Ташкентский государственный стоматологический институт

Мақсад: доривор ўсимликлардан самарали фойдаланиш мақсадида уларнинг антиоксидант фаоллигини баҳолаш ва улардан оғиз бўшлиғи яллиғланиш касалликларида фойдаланиладиган дори воситасини ишлаб чиқиш. **Материал ва усуллар:** текширилувчи объект сифатида тайёр маҳсулот: далачой ерустки қисми, мойичечак гуллари, доривор маврак барглари ва доривор тирноқзул олинди. **Намуна:** юқори антиоксидант фаоллигига эга бўлган ўсимликларнинг перспектив турлари аниқланди ва бу табиий антиоксидантларга тўйинган янги пародонфит фитовоситасини ишлаб чиқишда асос бўлди. *In vitro* текширувларида пародонфитнинг юқори антиоксидант фаоллиги ва воситанинг клиник амалиётда максимал таъсирини намойён қилувчи суюлтириш даражалари аниқланди. **Хулоса:** доривор ўсимлик хомашёсидан олинган спиртли экстракт кўринишидаги пародонфит фитовоситасини ўрганиш – антиоксидант фаоллигини клиник текширувларида ва кейинчалик клиник амалиётда қўллашда асос бўлади.

Калит сўзлар: оғиз бўшлиғи яллиғланиш касалликлари, ўсимлик хомашёси, фитотерапия, антиоксидантлар, пародонфит фитовоситаси.

Objective: To evaluate the antioxidant activity of medicinal plants for their rational use and to develop a medicinal preparation for the treatment of inflammatory diseases of the oral cavity. **Materials and Methods:** The ready-made raw material of the above-ground part of four types of medicinal plants was used as the object of the study: St. John's wort, camomile flowers, medicinal sage leaves and marigold flowers. **Results:** Promising plant species with high antioxidant activity were identified, which became the basis for the creation of phyto-medicine parodonphyte, enriched with natural antioxidants. *In vitro* studies, high antioxidant activity of parodonphyte has been established; the most effective dilutions of the drug have been identified for use in clinical practice. The studied plant raw materials can be used to produce phytopreparations with high antioxidant activity. **Conclusions:** Study of the properties of phytopreparation parodonphyte, which is an alcoholic extract of medicinal plant material, was the basis for clinical trials of antioxidant activity with further introduction into clinical practice.

Key words: inflammatory diseases of oral cavity, vegetable raw materials, herbal medicine, antioxidants, phytopreparation parodonphyte.

В настоящее время большое внимание уделяется исследованию антиоксидантных свойств лекарственных растительного сырья и препаратов на их основе. В связи с перспективами использования данного класса соединений наблюдается значительный интерес к изучению их биологических свойств [5,7,16]. Доказано, что растительные препараты с антиоксидантными свойствами являются «ловушками» свободных радикалов и предотвращают перекисное окисление липидов, способны активировать природные механизмы клеточной защиты от окислительного стресса через экспрессию внутриклеточных ферментов. На основании многочисленных экспериментальных исследований установлено антиоксидантное действие многих фитопрепаратов флавоноидов [1-4,6,7,9,11-14].

Среди наиболее изученных на сегодняшний день свободнорадикальных патологий являются заболевания полости рта, которые, по данным Всемирной организации здравоохранения, занимают одно из ведущих мест по распространенности среди населения [17,18]. Имеющийся клинический опыт и результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о важной роли окислительного стресса в формировании и прогрессировании патологии пародонта, слизистой оболочки полости рта (СОПР), слюнных желез и твердых тканей зубов и необходимости ранней, планомерной и комплексной антиоксидантной коррекции [15,17,18].

Отечественные и зарубежные ученые доказали целесообразность использования в комплексной терапии стоматологических заболеваний растительных антиоксидантных препаратов [17,18]. Ассортимент комплексных препаратов из лекарственного растительного сырья, который используется при лечении заболеваний полости рта, невелик, поэтому расширение арсенала лекарственных препаратов на основе растительного сырья и их стандартизация является актуальной задачей.

Преимуществом фитотерапии при лечении воспалительно-деструктивных поражений пародонта и СОПР является ее мягкий эффект, благодаря которому фитопрепараты можно применять в течение продолжительного времени без выраженных побочных эффектов. Возможным решением данной задачи является внедрение в практику новых сборов и новых видов лекарственного растительного сырья уже изученных растений.

Одним из таких является жидкий экстракт пародонфит, в состав которого входят цветки ромашки аптечной, листья шалфея, цветки календулы лекарственной, трава зверобоя шероховатого в соотношении 1:1:1:1. Препарат представляет собой водно-спиртовое извлечение из лекарственного растительного сырья, получаемое путем реперколяции в батарее их трех перколяторов 70% этанолом.

У различных лекарственных средств существует большая вариабельность антиоксидантной активности, а сле-

довательно, необходимо определять антиоксидантную активность (АОА) каждого испытуемого лекарственного средства. Очевидно, что лабораторное определение антиоксидантной активности как природного сырья, так и полученного на его основе фитопрепарата важно для определения клинических показаний к его применению.

Цель исследования

Оценка антиоксидантной активности лекарственных растений для их рационального применения и разработка лекарственного препарата для лечения воспалительных заболеваний полости рта.

Материал и методы

В качестве объекта исследования использовалось готовое сырье надземной части четырех видов лекарственных растений: зверобоя шероховатого, цветков ромашки аптечной, листьев шалфея лекарственного и цветков календулы лекарственной. Для исследования АОА водорастворимых веществ растений готовили водные экстракты растений. 1 г измельченного растительного сырья помещали в колбу, заливали 100 мл дистиллированной воды комнатной температуры и настаивали на кипящей водяной бане при периодическом помешивании в течение 15 минут.

АОА препарата пародонфит, представляющего собой жидкий экстракт лекарственных растений: зверобоя шероховатого, цветков ромашки аптечной, листьев шалфея лекарственного и цветков календулы лекарственной в соотношении 1:1:1:1 и этилового спирта до 60,0% (получаемого путем реперколяции и экстрагирования 70,0% этиловым спиртом) изучалась в разведениях 1:10; 1:20 и 1:40.

Антиоксидантную активность определяли по способности растительного сырья ингибировать аутоокисление адреналина *in vitro* и, тем самым, предотвращать образование активных форм кислорода [3]. Антиоксидантную активность исследуемых препаратов выражали в процентах ингибирования аутоокисления адреналина и вычисляли по формуле: $АОА, \% = \frac{ОП1 - ОП2}{ОП1} \times 100$, где: ОП1 – оптическая плотность раствора адреналина гидрохлорида, добавленного к натрий-карбонатному буферу; ОП2 – оптическая плотность исследуемого экстракта и раствора адреналина гидрохлорида, добавленного к натрий-карбонатному буферу.

Величина АОА более 10% свидетельствует о наличии антиоксидантной активности [10]. Последовательно согласно методике была измерена оптическая плотность раствора чистого адреналина и растворов адреналина, в присутствии водных экстрактов изучаемых образцов растительного сырья. За результат принимали среднее арифметическое значение из трех последовательных измерений (стандартное квадратическое отклонение не более 5%).

Математическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ обработки данных Microsoft Office Excel 2013 и Statistica 6.

Результаты и обсуждение

Об антиоксидантной активности исследуемого растительного сырья судят по его способности ингибировать аутоокисление адреналина в щелочной среде *in vitro* и, тем самым, предотвращать образование активных форм кислорода. Результаты расчета АОА водных экстрактов изучаемых лекарственных растений в зависимости от времени определения D347 представлены в таблице 1.

Для оценки влияния растительных экстрактов на процесс аутоокисления адреналина было выбрано время экспозиции равное 10 минутам, поскольку интенсивность образования продукта окисления адреналина наиболее высока в этот промежуток времени.

Измерение оптической плотности раствора чистого адреналина и растворов адреналина в присутствии водных экстрактов изучаемых образцов растительного сырья показало, что лекарственные травы (трава зверобоя шероховатого,

цветки ромашки аптечной, листья шалфея лекарственного и цветки календулы лекарственной) обладают антиоксидантной активностью и могут оказывать положительное влияние на организм человека и животных. Максимальная антиоксидантная активность установлена у травы зверобоя – 90,0%; несколько ниже у цветков календулы – 70,0%; далее – цветки ромашки – 55,0% и листья шалфея – 50,0%. Антиоксидантная активность водных экстрактов лекарственных растений убывает в ряду: трава зверобоя шероховатого > цветки календулы лекарственной > цветки ромашки аптечной > трава зверобоя шероховатого (табл. 1).

Таблица 1

АОА (%) водных экстрактов лекарственных растений в зависимости от времени реакции аутоокисления адреналина

Время, мин	Трава зверобоя	Цветки календулы	Цветки ромашки	Листья шалфея
1	60,52	45,32	30,22	44,21
2	85,61	69,71	50,43	48,52
3	88,31	70,35	35,41	50,25
4	89,55	69,21	58,52	50,21
5	90,0	71,25	50,25	50,42
6	91,02	70,21	53,81	52,31
7	92,31	72,42	55,25	52,33
8	90,08	70,00	51,25	53,72
9	90,25	73,25	53,41	54,21
10	90,33	72,25	54,20	50,22

Таким образом, водные экстракты всех изученных лекарственных растений обладают высокой антиоксидантной активностью. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования исследованных лекарственных растений в лекарственных фитопрепаратах в качестве источников антиоксидантов и поэтому явились основой для разработки эффективного растительного препарата с антиоксидантными свойствами на основе спиртового экстракта из лекарственного растительного сырья.

Известно, что спиртовые (водочные) экстракты всех исследуемых растений обладают антиоксидантной активностью, превышающей таковую для водных экстрактов в 1,5-2,5 раза, что может быть объяснено лучшей экстрагируемостью биологически активных веществ из биомассы растений [3,4,8].

При этом суммарная антиоксидантная активность фитопрепаратов обусловлена многочисленными химическими соединениями, входящими в их состав, различными по своей природе и находящимися в экстрактах как в макро-, так и в микроконцентрациях. Очевидно, что интегральная характеристика АОА фитопрепарата представляет большую практическую ценность, поскольку суммарные антиоксидантные свойства антиоксидантов не являются аддитивной величиной, и многие сочетания природных антиоксидантов обладают синергетическими свойствами [1,8,11]. Антиоксидантные свойства фитопрепарата пародонфит в разведениях 1:10; 1:20 и 1:40. При выборе разведений нами учитывались также особенности изготовления фитопрепарата с высокими концентрациями исходного растительного сырья (в процессе получения методом перколяции из 30 г сухого растительного сырья получают 30 мл лекарственного экстракта) (табл. 2).

Таблица 2

АОА (%) фитопрепарата пародонфит в зависимости от времени реакции аутоокисления адреналина

Время, мин	Разведение пародонфита			
	1:10	1:20	1:40	1:80
1	75,0	38,25	20,61	6,52
2	93,50	44,25	21,32	8,21
3	95,61	45,82	27,31	10,25
4	93,25	47,81	25,27	8,32
5	95,61	44,32	22,03	9,11
6	93,80	45,81	24,51	8,52
7	94,25	43,21	25,32	10,33
8	96,25	44,72	22,36	6,81
9	97,11	40,28	22,03	7,25
10	98,25	43,61	20,81	7,11

Данные таблицы 2 свидетельствуют о постепенном снижении значения АОА с увеличением разведения препарата, а также с участием антиоксидантов в активном торможении свободнорадикального окисления, в результате чего происходит снижение их активности. Ожидается высокая антиоксидантная активность обнаруживалась у разведения 1:10 (2 чайные ложки препарата на полстакана воды) – 95,0%; высокую активность демонстрировали разведения 1:20 – 45,0% и 1:40 – 25,0% (1 чайная ложка препарата на полстакана воды и 1 чайная ложка препарата на стакан воды), минимальная активность – 10,0% обнаружена у разведения 1:80 (1 чайная ложка препарата на 2 стакана воды). Можно предполагать, что разведения 1:20 и 1:40 оптимальны для использования в клинической практике.

Результаты исследования выявили перспективные виды растений с высокой антиоксидантной активностью, которые стали основой для создания фитосредства пародонфит, обогащенного природными антиоксидантами. В исследованиях *in vitro* установлена высокая антиоксидантная активность пародонфит, выявлены максимально эффективные разведения препарата для использования в клинической практике. Полученные данные делают возможным использование исследуемого растительного сырья для получения фитопрепарата с высокой антиоксидантной активностью.

Таким образом, изучение свойств фитопрепарата пародонфит, представляющего собой спиртовой экстракт лекарственного растительного сырья, явилось основой для клинических испытаний антиоксидантной активности с дальнейшим внедрением в клиническую практику.

Литература

1. Агабалаева Е.Д. Антиоксидантная активность водо- и жирорастворимых соединений семян *Trigonella foenumgraecum* L // Труды БГУ. – 2013. – Т. 8, ч. 2. – С. 28-32.
2. Агаджанян А.Х., Агаджанян А.А. Антиоксидантные свойства некоторых лекарственных растений // Биол. журн. Армении. – 2012. – №4 (64). – С. 76-80.
3. Аронбаев Д.М., Тен В.А., Юлаев М.Ф., Аронбаев С.Д. Исследование антиоксидантной активности растительности Ферганской долины // Молодой учёный: Ежемесячный науч. журн. – 2015. – №4 (84). – С. 30-34.
4. Больных Е.А., Михайлова И.В., Кузьмичева Н.А. Анализ общей антиоксидантной активности и суммарного содержания флавоноидов в траве зверобоя продырявленного и эрвы шерстистой // Теорет. и прикл. аспекты соврем. науки. – 2015. – №9-1. – С. 48-51.
5. Гапоненко В.П., Левашова О.Л. Основные направления использования лекарственных препаратов из *Hypericum perforatum* L. в медицине, пищевой и парфюмерно-косметической промышленности // Нац. фармацевт. ун-т. – 2016. – Т. 11, № 4 (16). – С. 14-19.
6. Демченкова Е.Ю., Пахомов В.П. Определение антиоксидантной активности лекарственных средств, БАДов и лекарственного растительного сырья // Биомедицина. – 2010. – №5. – С. 76-76.
7. Кудашкина Р.Р., Фархутдинов М.И. // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2014. – №5. – С. 39-42.
8. Курбатов С.А., Зубкова В.М. Особенности антиоксидантной активности лекарственных растений различных видов // Индикация состояния окружающей среды: теория, практика, образование: Материалы 5-й Междунар. науч.-практ. конф. – М., 2017. – С. 307-401.
9. Масленникова П.В., Скрыпник Л.Н., Велиева Э.Т., Галямов Ю.Р. Содержание низкомолекулярных антиоксидантов в лекарственных растениях семейства сложноцветных (*Asteraceae*) // Акт. пробл. гуманитарных и естественных наук. – 2014. – №1-1. – С. 21-24.
10. Переверзева О.А. Изучение антиоксидантной активности растительного сырья при исследовании процесса аутоокисления адреналина // Научное сообщество студентов XXI столетия. Есте-

ственные науки: Сб. статей по материалам 17-й междунар. студ. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2014. – №3 (17). – С. 17-21.

11. Потанина А.П., Хасанова С.Р., Кудашкина Н.В. Исследование антиоксидантной активности сбора «Кардиофит» хемилюминесцентным методом // Мед. вестн. Башкортостана. – 2013. – Т. 8, №5. – С. 75-77.

12. Рябинина Е.И., Зотова Е.Е., Ветрова Е.Н. и др. Новый подход в оценке антиоксидантной активности растительного сырья при исследовании процесса аутоокисления адреналина // Химия растительного сырья. – 2011. – №3. – С. 117-121.

13. Рябинина Е.И., Зотова Е.Е., Ветрова Е.Н. и др. Сравнение химико-аналитических методов определения танидов и антиоксидантной активности растительного сырья // Аналитика и контроль. – 2011. – Т. 15, №2. – С. 202-208.

14. Трофимова С.В., Хасанова С.Р., Кудашкина Н.В. и др. Изучение влияния листьев боярышника кроваво-красного *Crataegus sanguinea* Pall. на свободно-радикальное окисление // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2014. – №5. – С. 39-41.

15. Хасанова С.Р. Экспериментально-теоретическое обоснование создания и стандартизации лекарственных растительных препаратов с антиоксидантной активностью: Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. – Самара, 2016. – 46 с.

16. Хасанова С.Р., Потанина А.П., Кудашкина Н.В. Валидация методики количественного определения суммы флавоноидов в растительном сборе «Кардиофит» // Башкирский хим. журн. – 2013. – Т. 20, №3. – С. 84-86.

17. Чуйкин С.В., Кудашкина Н.В., Хасанова С.Р. Обоснование применения полиэкстракта боярышника кроваво-красного в комплексном лечении ксеростомии у лиц пожилого возраста // Актуальные вопросы современной стоматологии: Материалы Респ. конф. стоматологов. – Уфа, 2012. – С. 47-49.

18. Штанько М.И., Хасанова С.Р., Кудашкина Н.В. и др. Способ местного лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста с применением жевательного субстрата. Патент РФ № 2521373. – А61K9/68, А61K36/734, А61P1/02. – Бюл. изобр. №18 от 27.06.2014 г.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ФИТОПРЕПАРАТА ПАРОДОНФИТ

Ризаев Ж.А., Асадуллаев Н.С.

Цель: оценка антиоксидантной активности лекарственных растений для их рационального применения и разработка лекарственного препарата для лечения воспалительных заболеваний полости рта. **Материал и методы:** в качестве объекта исследования использовалось готовое сырье надземной части четырех видов лекарственных растений: зверобоя шероховатого, цветков ромашки аптечной, листьев шалфея лекарственного и цветков календулы лекарственной. **Результаты:** выявлены перспективные виды растений с высокой антиоксидантной активностью, которые стали основой для создания фитосредства пародонфит, обогащенного природными антиоксидантами. В исследованиях *in vitro* установлена высокая антиоксидантная активность пародонфита, выявлены максимально эффективные разведения препарата для использования в клинической практике. Изученное растительное сырье можно использовать для получения фитопрепарата с высокой антиоксидантной активностью. **Выводы:** изучение свойств фитопрепарата пародонфит, представляющего собой спиртовой экстракт лекарственного растительного сырья, явилось основой для клинических испытаний антиоксидантной активности с дальнейшим внедрением в клиническую практику.

Ключевые слова: воспалительные заболевания полости рта, растительное сырье, фитотерапия, антиоксиданты, фитопрепарат пародонфит.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ И АНТИСКЛЕРОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ ЛЕУКОМИЗИНА, АУСТРИЦИНА И БАДХЫЗИНА

Сыров В.Н., Турсунова Н.В., Исламова Ж.И., Шамьянов И.Д., Хушбактова З.А.

СЕСКВИТЕРПЕНЛИ ЛАКТОНЛАР ЛЕУКОМИЗИН, АУСТРИЦИН ВА БАДХЫЗИНЛАРНИНГ ГИП ОЛИПИДЕМИК ВА АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИК ФАОЛЛИГИНИ ҚИЁСИЙ БАҲОЛАШ

Сыров В.Н., Турсунова Н.В., Исламова Ж.И., Шамьянов И.Д., Хушбактова З.А.

COMPARATIVE HYPOLIPIDEMIC AND ANTISCLEROTIC ACTIVITY OF SESQUITERPENE LACTONES LEUKOMIZIN, AUSTRICIN AND BADHYZIN

Syrov V.N., Tursunova N.V., Islamova J.I., Shamyaynov I.D., Khushbaktova Z.A.

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз

Мақсад: леукомизин, аустрицин ва бадхызинларнинг фармакологик фаоллигини қиёсий баҳолаш. **Материал ва усуллар:** препаратларни ёғлар алмашинувига таъсири баҳолаш учун 150-180 г каламушлар ва 2,5-3 кг қуёнларда тажрибалар ўтказилди. Бунинг учун интакт, ҳамда турли гиперлипидемик ҳолатларда: очлик, этанол ва тритонли моделлардан фойдаландик. Барча тажрибаларда текширилувчи бирикмалар ҳайвонларга 10 мг/кг миқдорда юборилди. Қуёнларда экспериментал атеросклероз 90 кун мобайнида 0,3 г/кг миқдорда холестерин юборилиб чақирилди. **Натижа:** барча қўлланилган моделларда препаратлар кучли гиполлипидемик, гипотриглицеридемик ва гипохолестеринемик таъсир кўрсатди. Липид алмашинувининг барча кўрсаткичлари бўйича текширилаётган лактонлар орасида бадхызин юқори самарали бўлиб, унинг таъсири клиникада кенг қўлланилаётган ловастатинга яқин бўлди. Атеросклероз модели яратилган қуёнларга текширилаётган лактонларни, айниқса бадхызинни киритилиши, аортада атеросклеротик ўчоқлар юзасини камайишига, пиллакчалар сонини камайишига, уларни кичрайиб юпқаланишига олиб келди. Аортанинг атеросклеротик шикастланиш индекси ишончли камайди. **Хулоса:** текширилган сесквитерпенли лактонлар орасида аустрицин ва бадхызин гиполлипидемик таъсирга эга бўлиб, унинг самарадорлиги леукомизиндан юқори.

Калит сўзлар: қуёнлар, каламушлар, леукомизин, аустрицин, бадхызин.

Objective: Comparative study of pharmacological activity of leukomizin, austriecin and badhyzin. **Materials and Methods:** Rats and rabbits, weighing 150-180 g and 2.5-3 kg, respectively, were used to study the influence of drugs on lipid metabolism. Both intact and rats with different hyperlipidemic states were used: starvation, ethanol and triton. In all cases of experiment, the animals received a dose of 10 mg/kg per os. Experimental atherosclerosis in rabbits was reproduced by prolonged exogenous cholesterol loading at a dose of 0.3 g/kg for 90 days. Total cholesterol, α -cholesterol, triglycerides in blood serum and tissues were determined on a biochemical analyzer. **Results:** In all models studied, the drugs had pronounced hypolipidemic, hypotriglyceridemic, and hypocholesterolemic effects. By all the parameters of lipid metabolism among the lactones studied, the effect of badhyzin approximated the corresponding action of lovastatin. On the model of atherosclerosis, when the rabbits were injected with lactones, especially badhyzin, the lesion area was much less pronounced; plaques were few, small and thin. The index of atherosclerotic lesion of the aorta was significantly lower. **Conclusions:** Among the sesquiterpene lactones of the guaiolide series studied, austriecin and badhyzin have a hypolipidemic effect superior to that of leukomizin.

Key words: rabbits, rats, leukomizin, austriecin, badhyzin.

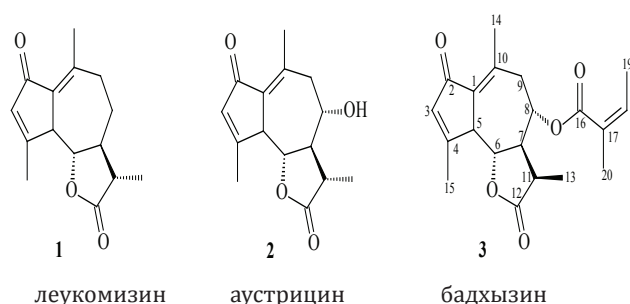
Сесквитерпеновые лактоны все больше привлекают к себе внимание специалистов, занимающихся разработкой лекарственных средств на основе растительного сырья. Установлено, что соединения этого типа обладают антигельминтными, желчегонными, противовоспалительными и многими другими лечебными свойствами [2,9]. Большой интерес вызвали появившиеся в последние годы сообщения об их способности нормализовать липидный обмен при его нарушении. На основе лактона леукомизина впервые в ИХРВ АН РУз был разработан препарат олигвон, нашедший широкое применение в клинике при лечении атеросклероза [4,10]. Нами были проведены сравнительные исследования леукомизина и близких к нему по строению соединений этого же ряда: аустрицина и бадхызина, проявляющих в некоторых фармакологических тестах более высокую биологическую активность.

Цель исследования

Сравнительное исследование фармакологической активности леукомизина, аустрицина и бадхызина.

Материал и методы

Леукомизин и аустрицин были выделены из надземной части *Artemisia leucodes* Schrenk. [8], бадхызин – из корней *Ferula oopoda* (Boiss. et Buhse) Boiss [3].



Для изучения их влияния на липидный обмен использовали крыс и кроликов массой соответственно 150-180 г и 2,5-3 кг. Содержание животных и выполнение необходимых манипуляций проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и иных целей. При сравнительном изучении гиполлипидемического действия леукомизина, аустрицина и бадхызина использовали как нормальных крыс, так и крыс с различными гиперлипидемическими состояниями. Во всех случаях эксперимента изучаемые соединения животные по-

лучали *per os* в дозе 10 мг/кг (в виде водной эмульсии с абрикосовой камедью).

Эндогенную гиперлипидемию вызывали по методу [6]: животных лишали пищи на 24 часа при неограниченном доступе к воде. Леукомизин, аустрицин и бадхызин вводили в течение 3-х дней до начала ее воспроизведения; этаноловую гиперлипидемию вызывали введением крысам 50% раствора этанола в течение 3 дней в возрастающих дозах [5]. Изучаемые соединения вводили на протяжении всего опыта. Тритоновую гиперлипидемию получали внутривентральной инъекцией тритона WR-1339 в дозе 225 мг/кг. Соединения вводили за 24 часа до тритона и одновременно с ним, через 17 часов животных декапитировали [7]. Контрольные крысы получали адекватное количество водной эмульсии абрикосовой камеди. Экспериментальный атеросклероз у кроликов воспроизводили путем длительной экзогенной холестериновой нагрузки. Холестерин кролики получали ежедневно через специальный зонд в желудок из расчета 0,3 г/кг в виде взвеси в хлопковом масле в течение 90 дней. Через 30 дней его введения уровень эндогенного холестерина у большинства животных в условиях проводимого опыта повышался до $6,8 \pm 0,72$ ммоль/л (исходное значение $2,46 \pm 0,12$), а уровень триглицеридов – до $2,6 \pm 0,58$ ммоль/л (исходное значение $0,92 \pm 0,08$). Кровь в этом случае брали из краевой вены уха кролика.

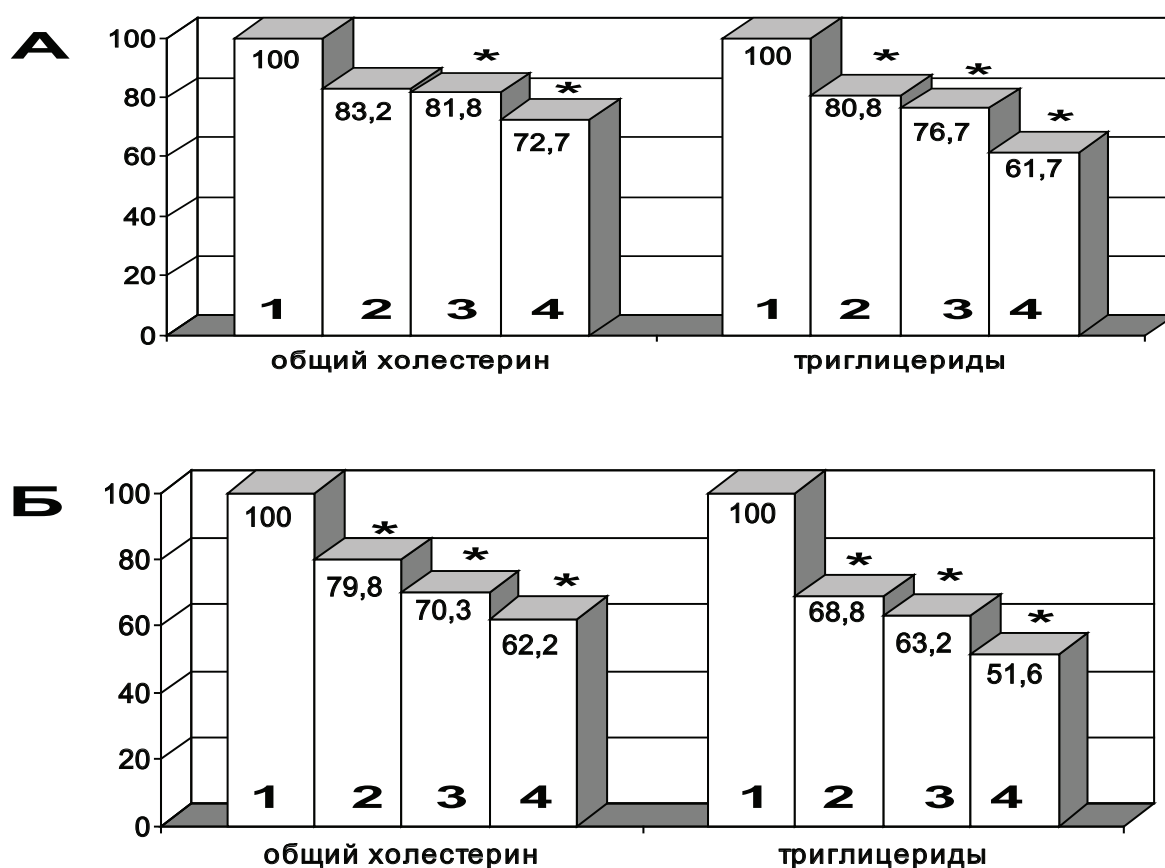
Кролики, у которых показатели холестерина и триглицеридов не соответствовали этим уровням, были исключены из опыта, оставшихся животных разделили на контрольную и 4 опытных группы по 6 животных в каждой. Кролики контрольной группы продолжали получать холестерин, в опытных группах оставшиеся 2 месяца животные, помимо холестерина, получали орально леукомизин (1-я гр.), аустрицин (2-я гр.) и бадхызин (3-я гр.). В этом

случае для более четкого выявления выраженности действия изучаемых лактонов на нарушенный липидный обмен использовали также референс-препарат ловастатин в дозе 5 мг/кг (4-я гр, производимый фирмой «Др.АБИДИ Фармацевтические лаборатории ИРИ» (Тегеран, Иран).

После завершения опыта крыс и кроликов забивали декапитацией под легким эфирным наркозом, производили забор крови (у кроликов также аорты и печени) для установления изменений в основных показателях липидного обмена. Общий холестерин, α -холестерин, триглицериды в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе Humalazyzer 2000 (фирма Human) с помощью наборов реактивов этой же фирмы. Коэффициент атерогенности вычисляли по формуле: холестерин общий / α -холестерин / α -холестерин. Содержание холестерина в аорте (предварительно подвергнутой планиметрии) [1] и печени кроликов определяли по [11], триглицеридов по [12]. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Проведенные эксперименты показали, что десятикратное введение леукомизина, аустрицина и бадхызина нормальным крысам приводит к снижению содержания холестерина и триглицеридов в сыворотке крови (рис.). Так, если у контрольных крыс этой серии экспериментов содержание холестерина в сыворотке крови было равно $1,82 \pm 0,13$, а триглицеридов $0,74 \pm 0,04$ ммоль/л, то у получавших леукомизин, аустрицин и бадхызин уровень холестерина был ниже на 12,6% ($1,59 \pm 0,10$ ммоль/л), 15,4% ($1,54 \pm 0,12$ ммоль/л) при $p < 0,25$ и на 20,9% ($1,44 \pm 0,10$ ммоль/л) при $p < 0,05$, а триглицеридов – на 13,5% ($0,64 \pm 0,03$ ммоль/л) при $p < 0,1$, 16,2% ($0,6 \pm 0,03$ ммоль/л) при $p < 0,05$ и на 24,3% ($0,56 \pm 0,02$ ммоль/л) при $p < 0,01$.



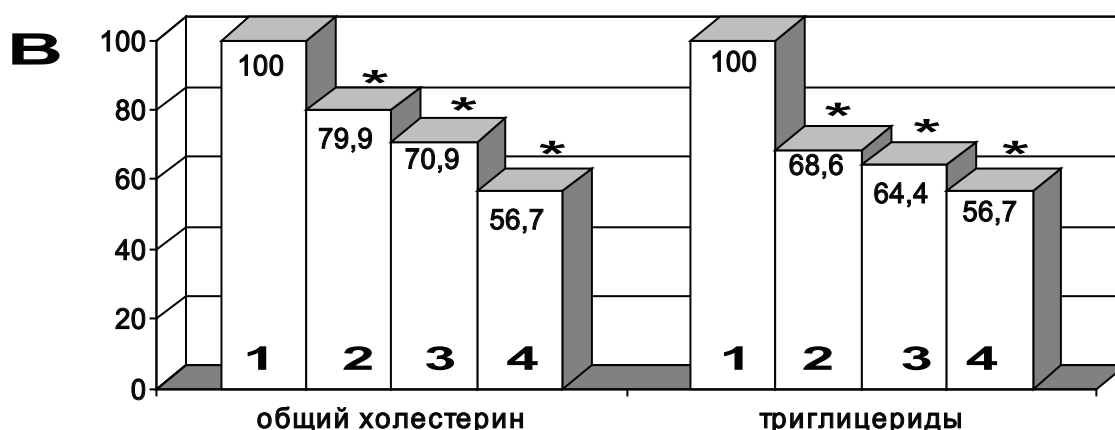


Рисунок. Влияние леукомизина (2), аустрицина (3) и бадхызины (4) на содержание в сыворотке крови общего холестерина и триглицеридов у крыс с гиперлипидемиями, вызванными голоданием (А), этанолом (Б) и тритоном WR-1339 (В) (% к соответствующему контролю -1). * – $p < 0,05$.

Более выраженное гиполлипидемическое действие изучаемых лактонов выявлено в условиях экспериментальных гиперлипидемий, где они в значительной степени препятствовали повышению уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови на фоне суточного голодания животных, введения им этанола или тритона WR-1339. Введение леукомизина, аустрицина и бадхызины в первом случае приводило к тому, что содержание холестерина в сыворотке крови было на 16,8, 18,2 и 27,3%, а триглицеридов – на 19,2; 23,4 и 38,3% ниже, чем в контроле. Гипохолестеринемический эффект этих соединений при этаноловой гиперлипидемии составлял 20,2; 29,7 и 37,8%, а гипотриглицеридемический – 31,2; 36,8 и 48,4%, при тритоновой гиперлипидемии гипохолестеринемический эффект составлял 20,1; 29,1 и 45,5%, гипотриглицеридемический – 31,4; 35,2 и 43,3%.

На модели атеросклероза у кроликов гиполлипидемическое действие леукомизина, аустрицина и бадхызины также носило довольно выраженный характер. У контрольных животных, получавших в течение 3-х месяцев экзогенный холестерин, уровень общего холестерина сыворотки крови повышался в 9,8 раза, α -холестерина – в 2,1 раза, триглицеридов – в 8,6 раза. Расчетный коэффициент атерогенности возрос в 5,9 раза.

У кроликов, которым начиная с 30-го дня эксперимента вводили леукомизин, аустрицин и бадхызин, картина была совершенно иной. Изучаемые соединения в значительной степени препятствовали дальнейшему нарастанию уровня холестерина в сыворотке крови и в результате к концу опыта у кроликов, получавших леукомизин и аустрицин, его содержание было на 50,7-66,5% меньше, а у получавших бадхызин – на 75,8% меньше, чем в контроле. Содержание триглицеридов было ниже контроля соответственно на 28,5; 33,4 и 66,6% (табл. 1).

Таблица 1

Содержание липидов в сыворотке крови кроликов с экспериментальным атеросклерозом, $M \pm m$, $n=10$

Условия эксперимента	Холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	α - холестерин, ммоль/л	Коэффициент атерогенности
Интактные животные	2,2±0,4	0,84±0,04	0,58±0,04	2,79±0,2
Контроль (атеросклероз)	21,5±5,2 ^a	7,24±0,52 ^a	1,22±0,08 ^a	16,62±1,8 ^a
Атеросклероз+леукомизин	9,6±0,82 ^{ab}	5,18±0,52 ^{ab}	0,88±0,05 ^{ab}	9,9±0,8
Атеросклероз+аустрицин	7,2±0,82 ^{ab}	4,82±0,46 ^{ab}	0,80±0,04 ^{ab}	8,0±0,4 ^{ab}
Атеросклероз+бадхызин	5,2±0,46 ^{ab}	2,42±0,18 ^{ab}	0,64±0,02 ^{ab}	7,12±0,5 ^{ab}
Атеросклероз+ловастатин	4,8±0,36 ^{ab}	2,10±0,16 ^{ab}	0,62±0,02 ^{ab}	6,74±0,3 ^{ab}

Примечание. Здесь и в таблице 2: $p < 0,05$: а – по сравнению с данными интактных животных, б – по сравнению контролем, в – по сравнению с данными животных, получавших ловастатин.

Интима аорт кроликов контрольной группы была покрыта атеросклеротическими бляшками разной величины и выпуклости. При введении кроликам изучаемых лактонов, прежде всего бадхызина, площадь поражения оказалась значительно менее выраженной, бляшки были немногочисленны, мелкие и тонкие. Индекс атеросклеротического поражения аорт был достоверно ниже (табл. 2).

Таблица 2

Некоторые показатели, отражающие состояние липидного обмена в аорте и печени кроликов с экспериментальным атеросклерозом, $M \pm m$, $n=6$

Условия эксперимента	Холестерин, мг/г		Триглицериды, мг/г		Индекс атеросклеротического поражения аорт, %
	аорты	печени	аорты	печени	
Интактные животные	1,62±0,14	8,2±0,6	2,18±0,8	15,4±2,4	-
Контроль (атеросклероз)	28,2±3,6 ^a	60,2±7,6 ^a	38,2±6,4 ^a	52,4±6,2 ^a	48,2±8,2
Атеросклероз+леукомизин	16,2±3,2 ^{ab}	32,4±5,2 ^{ab}	13,6±2,4 ^{ab}	27,4±4,2 ^{ab}	21,3±2,2 ^{ab}
Атеросклероз+аустрицин	10,2±2,4 ^{ab}	22,6±2,4 ^{ab}	11,2±1,8 ^{ab}	24,4±3,2 ^{ab}	16,6±4,2 ^{ab}
Атеросклероз+бадхызин	8,2±0,8 ^{ab}	18,2±1,8 ^{ab}	10,2±1,6 ^{ab}	20,6±2,2 ^{ab}	14,8±1,6 ^{ab}
Атеросклероз+ловастатин	17,8±2,8 ^{ab}	38,6±5,8 ^{ab}	15,4±2,8 ^{ab}	34,2±4,8 ^{ab}	28,2±3,2 ^{ab}

Благоприятное влияние тестируемых соединений на состояние аорт у кроликов с экспериментальным атеросклерозом, наблюдаемое по результатам их макроскопического изучения, в полной мере было подтверждено и результатами биохимического анализа, которые свидетельствовали о заметном снижении содержания холестерина и триглицеридов. При введении леукомизина соответствующий эффект составлял 33,3 и 59,7%, аустрицина – 42,6 и 64,4%, бадхызина – 63,8 и 70,7%. Аналогичные изменения выявлены в отношении этих показателей и в печени животных (табл. 2). По всем рассматриваемым параметрам липидного обмена среди изучаемых лактонов эффект бадхызина приближался к соответствующему действию ловастатина (табл. 1, 2).

Таким образом, среди изученных сесквитерпеновых лактонов ряда гваянолидов аустрицин и бадхызин (в большей степени) обладают гиполлипидемическим действием, превосходящим, как правило, эффект леукомизина, что особенно четко проявляется в условиях различных гиперлипидемических состояний и атеросклероза.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Классификация и планиметрическая оценка атеросклеротического поражения сосудов. – Нальчик, 1980.
2. Адекенев С.М. Сесквитерпеновые лактоны растений. Распространение в природе, особенности строения молекул и перспективы их применения // Терпеноиды: достижения и перспективы

применения в области химии, технологии производства и медицины: Тр. Междунар. науч.-практ. конф. – Караганда, 2008. – С. 39-62.

3. Кирьялов Н.П., Серкерев С.В. К строению бадхызина // Химия природных соединений. – 1968. – №6. – С.341.

4. Курмуков А.Г., Айзиков М.И., Расулова С.А. и др. Ангиопротекторная и гиполлипидемическая активность леукомизина при экспериментальном атеросклерозе // Фармакол. и токсикол. – 1991. – Т. 54, №3. – С. 35-37.

5. Леонтьева Т.П., Казаков А.Л., Рыженков В.Е. Влияние суммы флавоноидов из клевера красного и нута обыкновенного на содержание липидов в крови и печени крыс // Вопр. мед. химии. – 1979. – №4. – С. 444-447.

6. Мещерская К.А., Сониная Г.П. // Фармакологическая регуляция обменных процессов; Под ред. П.П. Денисенко. – Л., 1972. – С. 119-120.

7. Рыженков В.Е., Хромов-Борисов Н.В., Мосина И.В., Индебом М.Л. Гиполипидемическая и антиатеросклеротическая активность бисанионов в эксперименте // Фармакол. и токсикол. – 1979. – Т. XLII, №6. – С. 632-635.

8. Саитбаева И.М., Маллабаева А., Сидякин Г.П. Лактоны *Artemisia leucodes* // Химия природ. соед. – 1981. – №2. – С. 247-248.

9. Сыров В.Н., Исламова Ж.И., Шахмурова Г.А. и др. Оценка эффективности использования лактона леукомизина при хроническом экспериментальном артрите // Природные направления в области науки и технологии в XXI веке: Сб. статей 7-й междунар. науч. конф. – Ташкент, Изд-во «CHINOR ENK», 2014. – Т. 1. – С. 145-148.

10. Сыров В.Н., Сагдуллаев Ш.Ш. Инновационные лекарственные препараты и организация их производства // Организация и управление здравоохранением. – 2012. – №12. – С. 61-65.

11. Abell L.L., Levy B.B., Brodie B.B., Kendall F.E. A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity // J. Biol. Chem. – 1952. – Vol. 195. – P. 357-366.

12. Neri B.P., Frings C.S. Improved method for determination of triglycerides in serum // Clin. Chem. – 1973. – Vol. 19, №10. – P. 1201-1202.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ И АНТИСКЛЕРОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ ЛЕУКОМИЗИНА, АУСТРИЦИНА И БАДХЫЗИНА

Сыров В.Н., Турсунова Н.В., Исламова Ж.И., Шамьянов И.Д., Хушбакова З.А.

Цель: сравнительное изучение фармакологической активности леукомизина, аустрицина и бадхызина. **Материал и методы:** для изучения влияния препаратов на липидный обмен использованы крысы и кролики массой соответственно 150-180 и 2,5-3 кг. Экспериментальный атеросклероз у кроликов воспроизводили путем длительной экзогенной холестериновой нагрузки из расчета 0,3г/кг в течение 90 дней. **Результаты:** при всех изученных моделях препараты оказывали выраженное гиполлипидемическое, гипотриглицеридемическое и гипохолестеринемическое действие. По всем рассматриваемым параметрам липидного обмена среди изученных лактонов эффект бадхызина приближался к соответствующему действию ловастати-на. При введении кроликам изученных лактонов, особенно бадхызина, площадь поражения оказалась значительно менее выраженной, бляшки были немногочисленны, мелкие и тонкие. Индекс атеросклеротического поражения аорт был достоверно ниже. **Выводы:** аустрицин и бадхызин обладают гиполлипидемическим действием, превосходящим эффект леукомизина.

Ключевые слова: кролики, крысы, леукомизин, аустрицин, бадхызин.

THE ANALYSIS OF SURGICAL TREATMENT OF POST-TRAUMATIC SCAR STRICTURES OF MAGISTERIAL BILE DUCTS AND BILIODIGESTIVE ANASTOMOSES

Akbarov M.M., Kasimov Sh.Z., Ismatullaev Z.U., Avezov A.M.,
Yusupov M.M., Mirzaev U.M., Naimov S.N.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ РУБЦОВЫХ СТРИКТУР МАГИСТРАЛЬНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ И БИЛИОДИГЕСТИВНЫХ АНАСТОМОЗОВ

Акбаров М.М., Касимов Ш.З., Исмагуллаев З.У., Аvezов А.М.,
Юсупов М.М., Мирзаев У.М., Наимов С.Н.

МАГИСТРАЛ ЎТ ЙЎЛЛАРИ ВА БИЛИОДИГЕСТИВ АНАСТОМОЗЛАРДА ТРАВМАДАН КЕЙИНГИ ЧАНДИҚЛИ СТРИКТУРАЛАРНИ ХИРУРГИК ДАВО НАТИЖАЛАРИНИНГ ТАҲЛИЛИ

Акбаров М.М., Касимов Ш.З., Исмагуллаев З.У., Аvezов А.М.,
Юсупов М.М., Мирзаев У.М., Наимов С.Н.

Tashkent Medical Academy, Republican Specialized Center
of Surgery named after academician V. Vakhidov

Цель: оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с послеоперационными рубцовыми стриктурами магистральных желчных протоков и ранее наложенными билиодигестивными анастомозами. **Материал и методы:** под наблюдением находились 153 пациента с посттравматическими рубцовыми стриктурами магистральных желчных протоков и также рубцовыми стенозами билиодигестивных анастомозов сформированных ранее в связи с травмой магистральных желчных протоков. **Результаты:** реконструктивные оперативные вмешательства были выполнены у 129 (84,3%) пациентов, в том числе гепатикоеюноанастомоз – у 125, гепатикодуоденоанастомоз – у 4. Восстановительные операции проведены у 13 (8,5%) больных, рентгеноэндобилиарные вмешательства – у 11 (7,2%). **Выводы:** операцией выбора при рубцовых стриктурах магистральных желчных протоков является гепатикоеюноанастомоз по Ру, на отдаленные результаты которого влияют уровень стриктуры, диаметр сформированного анастомоза и использование транспеченочного каркасного дренирования. Гепатикоеюноанастомоз без транспеченочного каркасного дренирования улучшает результаты лечения, однако от этой методики у значительной части больных с высокими стриктурами желчных протоков приходится отказываться.

Ключевые слова: магистральный желчный проток, билиодигестивный анастомоз, рентгеноэндобилиарные вмешательства, транспеченочное каркасное дренирование, гепатикохоледох, гепатикодуоденоанастомоз, гепатикоеюноанастомоз, чрескожная чреспеченочная холангиография, эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография.

Мақсад: даволашнинг дарҳол ва узоқ муддатли натижаларини баҳолаш, операциядан кейинги шикастланиш соҳаларида асосий юрак каналларида ва илгари қўлланилган билиодигестив анастомоз қўйилди. **Материал ва усуллар:** пост-травматик шикастланишларга чалинган 153 бемор асосий сафро йўларининг шикастланишлари шунингдек, билиодигестив анастомозларнинг кесма стенозлари асосий сафро йўларининг жароҳати билан боғлиқ равишда илгари шаклланиган. **Натижа:** 129 (84,3 %) беморда реконструктив жарроҳлик амалиётлар ўтказилган, шулардан 125 та гепатикоеюноанастомоз, 4 та гепатикодуоденоанастомоз қилинган. 13 (8,5%) беморда рентгенэндобилиар аралашувда 11 та (7,2%) эндоген рентгененограмма операциялар ўтказилди. **Хулоса:** марказий ўт йўллари чандиқли стриктурасида танлов операция Ру бўйича гепатикоеюноанастомоз ҳисобланади. Стриктура сатҳи, ҳосил қилинган анастомоз диаметри ва трансператик скелет дренажидан фойдаланиш. Гепатикоеюноанастомоз чоксиз дренажсиз трансператик даволаш натижаларини яхшилайдди, бироқ бу усулни ўт йўларининг юқори сатҳидаги стриктураларида қўллаб бўлмайди.

Калит сўзлар: марказий ўт йўллар, билиодигестив ўт йўллар, рентгенэндобилиар амалиёт, транжигар каркас дренажлаш, гепатикохоледох, гепатикоеюноанастомоз, тери-жигар орқали холангография, эндоскопик ретроград панкреатохолангиография.

In most cases, the hepatocoejunioanastomosis (HepJA) on Roux was performed to 125 (81.7%) patients, of them in 34 patients it was done without transhepatic carcass drainage. BBA was performed in 13, HepDA – in 4, XREBI – in 11 patients. In early terms of observation, there were post-operative complications – 33.4%, lethality – 9.15%. Good and satisfactory results in separate terms after HepJA were in 85.4%. The factors contributed to the developing of BDA restrictions were high level of strictures («-1», «-2»), relatively the small diameter of anastomosis (≤ 15 mm), using of THCD. In the results, after repeated intervention the satisfactory results of treatment were received in 91.8% patients traced in separate terms of observations.

In spite of constant developing techniques of cholecystectomy, the frequency of bile ducts damages does not

decrease. The authors, studying the problem of reconstructive surgery of extrahepatic bile ducts, note that in comparison with cholecystectomy from traditional access the involving of laparoscopic cholecystectomy has been followed the increased rate of bile ducts damages in 2-4 times and in percentage it composes 0.1-3% [4, 9, 7, 10, 12].

In trauma of bile ducts, the treatment is too difficult and requires long-term treatment, expensive therapeutic and diagnostic manipulations which lead to serious invalidation of patients. Lethality composes 8-17%; complications during operations appear in 47%, developing of post-traumatic strictures of bile ducts in 35-55% [1, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 11].

Outcomes of iatrogenic damage of bile ducts can seriously influence on the patient health, and only timely and competently performed surgical intervention can prevent the developing

of severe complications such as peritonitis, external biliary fistulas, scar strictures of hepatic duct and as their results the mechanical jaundice, cholangitis, liver abscess and biliary cirrhosis [2, 3, 4, 6, 9, 10, 11, 12].

In spite of certain successes gained in reconstructive biliary surgery, unsatisfactory results are noted even in most experienced surgeons' works on the average in 10-33% of observations. Such patients need in repeated reconstructive operations and they are true called as "biliary cripples" [1, 5, 12].

At present, the themes for discussion are the choice of optimal method of biliary tree reconstruction, indications to transhepatic carcass drainage of anastomosis and operations without using carcass drainages, and risk factors of stenosis development of biliodigestive anastomoses (BDA).

The age of patients varied from 21 to 77 years old. The average age composed 48.12 ± 1.4 years. Women were 111 (72.5%), men - 42 (27.5 %).

Among 137 (89.5%) patients, the reason of MBD stricture developing was iatrogenic trauma of hepaticocholedocha (HCH) in the process of cholecystectomy. Of them, it was in 53 during laparoscopic cholecystectomy, in 63 during traditional or «open» cholecystectomy, in 21 patients during minilaparotomic cholecystectomy.

In 7 patients the damage of MBD happened during performing the resection of stomach because of duodenum ulcer disease, in 9 during operations because of liver echinococcosis and its complications.

In the time of admission 56 (36.6%) patients had one operation in history, 97 patients (63.4%) were admitted having 2-4 operations in history, which were performed early because of MBD damage.

Diagnostic algorithm based on accounting of clinical symptoms and applying of complex of modern diagnostic investigation methods, which began from ultra sound investigation (USI). PTCHG was the most informative – 47 (88.6%) from 53, then fistulocholangiography – 31 (67.4%) from 46, ERCHP – 14 (19.7%) from 71.

The main clinical symptoms of strictures were cholangitis – 102 (66.7%), jaundice – 129 (84.3%). External biliary fistula was in 57 (37.2%) patients, at the same time it was full in 14 patients.

The most important factor, defining the surgical tactics, was the type of stricture. The distribution of patients schematically by the level of stricture (on classification of E.I. Galperin 2002) was presented in Table 1.

The level of scar stricture of bile duct.

Stricture type	All	%
«+2 type»	10	6.5
«+1 type»	19	12.4
«0 type»	45	29.4
«-1 type»	58	37.9
«-2 type»	21	13.7
All	153	100

Among observed patients, the primary level of HCH damage could be revealed in 146 (95.4%) patients. In 7 (4.6%) patients, who were admitted from other hospitals the level of stricture was revealed only during operation, as there was not necessary information in medical documentation.

The next results of treatment were marked on the number and character of complications developed in post-operative period, and the number of fatal outcomes. Long-term results were marked on the data of inpatient and outpatient examination, and by questionnaire as well.

Results and discussion.

Reconstructive operative interventions were performed in 129 (84.3%) patients: HepJA – 125, HepDA – 4. Recovery operations – BBA were done 13 (8.5%) and x-ray endobiliary intervention (XREBI) in 11 (7.2%) patients (Table 2).

Table 2.
The methods of surgical correction of post-traumatic MBD strictures depending on its type.

Operation		Type of stricture					In all
		+2	+1	0	-1	-2	
HepJA	With THCD			15	49	21	85
	without THCD	1	2	22	7		32
HepDA Dissociation, HepDA application	with THCD			2	2		4
	without THCD	1					1
HepJA Dissociation, HepJA application	with THCD			2			2
	without THCD	1					1
HepDA		1	3				4
BBA		2	11				13
XREBI	HCH stenting	1	3				4
	Endoscopic diathermochaser of HepDA	3		3			6
	Antegrade bougie of HepJA			1			1
All		10	19	45	58	21	153

Depending on the clinical and intraoperative signs, reconstruction of bile ducts was performed with one-stage or two-stage operative interventions. In the cases of already formed strictures of the bile duct walls, as a rule, were compressed and suitable for formation of sealed BDA. In intensive jaundice, cholemic endotoxemia and high risk of decompensation of liver insufficiency the BDA formation was itself the high developing risk of post-operative complications up to fatal outcome. In such situations in 56 (36.6%) patients it was performed two-stage treatment: the first stage was the formation of cholangiostoma. After stabilization of patient condition it was done reconstructive operation in second stage.

In the performing HepJA it was used the main formation principles of high precision BDA:

- Allocation of hepatic ducts proximal to stricture over scar tissue;
- cutting of left hepatic duct by the Hepp-Couinaud technique;
- Removal of jejunum segment at the rate of 80–90 cm by Ru;
- Precision formation of anastomosis by single-row nodal suture with outlets.

Analysis of HepJA results showed that in most cases it was possible to make wide anastomosis in strictures, which do not cover upper arch of confluence. Thus, in stricture «0, -1» in most cases it was possible to form anastomosis wider than 20 mm, due to allocation of left hepatic duct in confluence of it with right duct under the portal plate, and this operation is called as Hepp-Couinaud.

It gave a possibility to allocate the ducts out scar tissues and impose anastomosis width up to 2-3 cm at the expense of left hepatic duct.

In the patient group with «-2» type, to form a single anastomosis with jejunum it was made the site on the account of parallel stapling of share ducts remains by their medial walls, dissecting the partition between them (Cattell method). After formation of neoconfluence, it was additionally dissected both share ducts that significantly increase the diameter of future anastomosis.

The level of stricture was higher the more often it was used transhepatic drainage of BDA zone. Thus, in «+2» group, and «+1» group it was not necessary to apply the transhepatic drainage. In «0» and «-1» groups it was needed only in 19 (46.3%) and 51 (87.9%) observations correspondingly. In patients group with stricture type «-2» it was necessary to use transhepatic drainage of BDA zone in all observations (Table 3).

Table 3.
The necessity of using of transhepatic carcass drainage from stricture type.

Stricture type	Transhepatic drainage		All
	Without THD	THD	
«+2»	3	-	3
«+1»	2	-	2
«0»	22	19	41
«-1»	7	51	58
«-2»	-	21	21
All	34	91	125

Transhepatic drainage of BDA zone was applied on Seypol-Kurian (47), Praderi-Smith (13) and Galperin (31).

Thus, the analysis of made interventions showed that the most favorable capabilities for the performing of radical operation were in «+2;+1;0;-1;» strictures.

For other 28 (18.3%) patients it was performed follow operations:

- in 4 (2.6%) the hepatocoduodenostomy (HepDA) was imposed;
- in 13 (8.5%) BBA was imposed;
- in 4 (2.6%) it was performed endoscopic stenting of bile duct;
- 7 (4.6%) were admitted with the picture of recurrent cholangitis and stenosis of BDA after impose of HepDA (6 patients) and HepJA (1 patient), and it was necessary repeated sessions of XREBI.

Among 153 operated patients the different complications in early post-operative period were noted in 48 (31.4%), of them in 14 (9.15%) it was with fatal outcome. Complications in near post-operative period were presented in Table 4.

Table 4.
Complications in early post-operative period in patients with scar strictures of hepatic ducts and BDA.

Complication	Number of patients	%	Of them died	%
Bankruptcy of BDA	8	5.2		
Hemobiology	6	3.9		
Intraabdominal bleeding	3	1.9		
Small intestinal fistula	3	1.9		
Acute pancreatic necrosis	1	0.65	1	0.65
Suppuration of a post-operative wound	8	5.2		
Hepatic renal failure	4	2.6		
Cardiovascular failure	3	1.9	3	1.9
Multiple organ failure	12	7.8	10	6.5
All	48	31.4	14	9.15

Bankruptcy of BDA has been noted in 8 (5.2%) patients. It is remarkable that bankruptcy of BDA has developed in 3 patients with stricture type «0», in 2 with stricture type «-1», and in 3 with stricture type which has been classified as «-2». Analysis of own data showed that bankruptcy of biolodigestive anastomosis developed on average in 4th -5th day after operation (from 2nd to 12th day). In all structure of these complications (in 6 from 8 observations) the bankruptcy of BDA was partial and presented itself the external bile duct by control drainage, which stopped independently on 14th -19th day. In whole bankruptcy of BDA in 2 cases it was needed the relaparotomy with external drainage of bile ducts.

Hemobiology developed in 3 patients after performed reconstructive operation. In these patients it was done relaparotomy, as conservative methods of hemostasis were ineffective or effect from their using was short-term, and bleeding relapses had severe character. In all 3 observations it was needed to resort to dissociation of anastomosis, stitching of bleeding area. In 3 (1.9%) observations, when Hemobiology

was the result of percutaneously-transhepatic manipulations it was successfully used the conservative tactics.

Intraabdominal bleeding took place in 3 (1.9%) patients. During relaparotomy in all observations the real source of bleeding could not be noted: it took place the diffuse bleeding from soft tissues, from the area of divided seams.

In 3 (1.9%) cases after impose of HepJA on the 7th-9th day after operation it was opened the small intestinal fistula through the post-operative wound. In 1 case the fistula disappeared independently. In 2 cases it finished with fatal outcome on the base of multiple organ failure.

Suppuration of a post-operative wound was revealed in 8 (5.2%) patients, at the same time the aggravating factors, causing purulent inflammation, were large number of performed early operative interventions on abdominal cavity organs, scar deformation of soft tissues of anterior abdominal wall, and traumatism of operative intervention.

Hepatic renal and multiple organ failure were noted in 4 (2.6%) and 12 (7.8%) patients correspondingly: all of them were early repeatedly operated about main disease, they had long-term and intensive jaundice and histologically revealed biliary cirrhosis in history. In 6 from 16 observations of this complication indicated conditions were extracted conservatively, in 10 the multiple organ failure led to fatal outcome. In 3 cases fatal outcome was on first day after operation because of acute cardiovascular failure.

In remote period, it was possible to observe 122 from 139 patients, which composed 87.8%. At the same time in «+2» group 9 (6.5%) patients were tracked, in «+1» group - 15 (10.8%), «0» - 34 (24.5%), «-1» - 46 (33.1%), «-2» - 18 (12.9%). Average time of observation composed 5.34±0.5 years (Table 5).

Table 5.
Long-term results of treatment and repeated surgical interventions.

Type of operation		Number of patient	Relapses of strictures of HCH or BDA	Repeated intervention and number of patients
HepJA	with THCD	66	11	5-XREBI, 3- HepJA
	without THCD	24	1	1- XREBI
HepDA Dissociation, HepJA application	with THCD	3		
	without THCD	1	1	
HepJA Dissociation, HepJA application	with THCD	2	1	
	without THCD	-		
HepDA		4	4	1- XREBI, 3- HepJA
BBA		11	11	11- HepJA
XREBI	HCH stenting	4	-	-
	Endoscopic diathermochaser of HepDA	6	6	5- XREBI, 1- HepJA
	Antegrade bougie of HepJA	1	1	1- XREBI
All		122	36	

On experience of BBA, in spite of apparent simplicity of formation and physiology the scarring happened during 1-2 years after operation. In our observations after recovery operations with restriction of HCH 11 patients were admitted in time from 1 year to 5 years. Because of the presence of stricture relapse, for all patients the HepJA was applied on Ru (4 to THCD and 7 – without skeleton drainage).

After application of HepDA in all patients in long-term period, it was observed cholangitis and stenosis of anastomosis: of them for 6 patients it was performed the endoscopic balloon dilatation and diathermochaser, and for 4 patients it was done

reconstructive operation of HepDA dissociation and HepJA application on Ru to THCD.

We made the analysis of long-term results of hepatico-jejunum anastomosis. Of 125 patients with HepJA on Ru in long-term post-operative period, it was possible to observe 96 (76.8%) patients. In 82 (85.4%) observations received result allowed to show the absence of stricture signs, in 14 (14.6%) observations long-term results were recognized as unsatisfactory. The retrospective analysis established relapse of stricture happened especially during the first two years from the moment of reconstructive operation. Thus, relapse was noted during 1 year in 5 patients, in time from 2 to 3 years it was in 9 patients.

In retrospective comparison of received long-term results with data of operation protocols, the factors contributed to the developing of BDA restructure were established in 14 patients:

- High level of stricture («-1», «-2») in 9;
- Relatively small diameter of anastomosis (≤ 15 mm) in 7;
- using of transhepatic carcass drainage in 12 patients.

Dependence of development of unsatisfactory HepJA results on indicated factors is confirmed by data presented in tables 6, 7, 8.

Table 6.

Influence of stricture type on long-term results.

Result	Level of stricture				All
	«+1»	«0»	«-1»	«-2»	
Good	1	26	40	15	82
Unsatisfactory	1	4	6	3	14

Table 7.

Influence of BDA diameter on long-term results.

Result	Diameter of anastomosis			All
	≤ 15 mm	16-25 mm	≥ 25 mm	
Good	13	22	47	82
Unsatisfactory	7	5	2	14

Table 8.

Influence of using of skeleton drainage on quality of long-term results.

Result	Without THCD				THCD				All
	«+1»	«0»	«-1»	«-2»	«+1»	«0»	«-1»	«-2»	
Good	1	16	7	-	-	10	33	15	82
Unsatisfactory	1	1	-	-	-	3	6	3	14

In 14 patients due to stricture relapse of HepJA, in 6 it has been performed the antegrade bougie of anastomosis zone, in 3 it has been repeatedly applied HepJA and 5 patients periodically receive conservative therapy. In 12 of 14 patients, the total fixed result was satisfactory, and unsatisfactory result was fixed in 2 patients.

Thus, in the treatment of MBD strictures it was received good results in 86 (70.5%) patients from 122 observed in long-term period. Relapse appeared in 29.5% patients. Repeated operation allowed gaining satisfactory results in 72.2% from this category of patients. Ultimately, good and satisfactory results composed 91.8%, the rate of unsatisfactory results was 8.2%.

Conclusions:

Choice of operation in scar strictures of MBD is HepJA on Roux. The main conditions, influence on long-term results of HepJA, are stricture level, diameter of formed anastomosis and using of THCD.

HepJA without THCD improves results of treatment, but this technique is not used in significant part of patients with high strictures of bile ducts.

Strictures type «-1» and strictures dissociate system of confluence of share ducts type «-2» are the most difficult for

surgical correction and take leading place in the development of complications, which allow to include the patients with this stricture type to patients group with potential risk of relapse developing.

References:

1. Aduna M. Bile duct leaks after laparoscopic cholecystectomy: value of contrast-enhanced MRCP // J. Radiol. -2007. -Vol. 100. №2. -P. 61-69.
2. Carvalho L. G., Gilberto F. et al. Type IV Mirizzi Syndrome Treated with Hepaticoduodenostomy and Minilaparoscopy // Surg Endosc. - 2016. - Vol. 30. - P. 401-403.
3. Emilio Itala. Atlas of abdominal surgery: V.1. Surgery of liver, bile ducts, pancreas and portal system: translation from English of prof. Yu.B. Martov/ M.: Med. lit., -2006. -Vol. 10. -P. 134-182.
4. Gibor U., Perry Z.H., Netz U. et al. CA 19-9 in the presence of obstructive jaundice due to Mirizzi syndrome // Isr Med Assoc J. - 2015. - Vol.17. - P.60-61.
5. Galperin E.I., Chevokin A.Yu. The factors, determining the choice of operation in «fresh» damages of main bile ducts. // Annals of surgical hepatology, -2009. -Vol. 14. -№ 1. -P. 49-56.
6. Kumar A., Ganesan S.I., Anand P. et al. Mirizzi's syndrome: lessons learnt from 169 patients at a single center // Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg. - 2016. - Vol. 20. - P.17-22.
7. Mallikarjuna U., Ashraf R. Systematic Review of Mirizzi's Syndrome's Management // JOP. J Pancreas (Online). - 2017. - Vol. 18(1). - P.1-8.
8. Marinov L. The Mirizzi Syndrome - Major Cause for Biliary Duct Injury during Laparoscopic Cholecystectomy // Biomed J Sci & Tech Res. - 2017. - Vol. 1. - P. 2214-2215.
9. Nitchitaylo M.E., Skums A.V. Surgical treatment of damages and strictures of bile ducts after cholecystectomy. // Almanac of surgery institute named after A.V. Vishnevskiy. -2008. -Vol. 3. -№3. -P. 71-76.
10. Olisov O.D. Post-traumatic strictures of bile ducts. Diagnostics, treatment, results: dissertation ... candidate of philosophy science. Moscow, -2006. - P. 135-136.
11. Shapovalnyas S.G., Orlov S.Yu., Budzinskiy S.A., Fedov E.D., Matrosov A.L., Milnikov A.G. Endoscopic correction of scar strictures of bile ducts. // Annals of surgical hepatology, -2006. -Vol. 3. -№4. -P. 50-58.
12. Schiano Di Visconte m. Analysis of pathogenetic mechanisms of common bile duct iatrogenic lesion during laparoscopic cholecystectomy // Minerva Chir. -2002. -Vol. 57. -№ 5. -P. 663-667.

THE ANALYSIS OF SURGICAL TREATMENT OF POST-TRAUMATIC SCAR STRICTURES OF MAGISTERIAL BILE DUCTS AND BILIODIGESTIVE ANASTOMOSES

Akbarov M.M., Kasimov Sh.Z., Ismatullaev Z.U., Avezov A.M., Yusupov M.M., Mirzayev U.M., Naimov S.N.

Objective. To estimate the results of direct and remote observations of 153 patients with post-operative scar strictures of MBD and early imposed BDA. **Materials and Methods:** The treatment results of 153 patients operated in Republican Specialized Center of surgery named after academician V. Vachidov with post-traumatic scar strictures of magisterial bile ducts (MBD) (134 patients – 87.6%), and with scar stenosis of BDA (19 patients – 12.4%), early formed because of trauma of MBD in the period from 2000 to 2015 were included. **Results:** Reconstructive operative interventions were performed in 129 (84.3%) patients: HepJA – 125, HepDA – 4. Recovery operations – BBA were done 13 (8.5%) and X-ray endobiliary intervention (XREBI) in 11 (7.2%) patients. **Conclusions:** Choice of operation in scar strictures of MBD is HepJA on Roux. The main conditions, influence on long-term results of HepJA, are stricture level, diameter of formed anastomosis and using of THCD. HepJA without THCD improves results of treatment, but this technique is not used in significant part of patients with high strictures of bile ducts.

Key words: magisterial bile duct, biliodigestive anastomosis, X-ray endobiliary interference, transhepatic carcass drainage, hepaticocholedocha, hepaticoduodenostomy, hepaticoduodenostomy, percutaneous transhepatic biliary drainage, endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

УРОЛИТИАЗДА ЭНДОСКОПИК АМАЛИЁТДАН КЕЙИНГИ ЭРТА АСОРАТЛАРИ

Акилов Ф.А., Гиясов Ш.И., Абдукаримов Б.М., Имомов Ш.Ш.

РАННИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО ПОВОДУ УРОЛИТИАЗА

Акилов Ф.А., Гиясов Ш.И., Абдукаримов Б.М., Имомов Ш.Ш.

EARLY COMPLICATIONS AFTER ENDOSCOPIC INTERVENTIONS FOR UROLITHIASIS

Akilov F.A., Giyasov Sh.I., Abdulkarimov B.M., Imomov Sh.Sh.

Тошкент тиббиёт академияси

Цель: анализ результатов и осложнений эндоскопических операций при мочекаменной болезни. **Материал и методы:** в исследование были включены 195 больных, перенесших эндоскопические операции по поводу нефролитиаза. Средний размер камня – $22,88 \pm 1,14$ (4-90) мм. У 86 (44,1%) больных были одиночные «простые» камни, у 55 (28,2%) – множественные камни, у 20 (10,26%) – коралловидные камни, у 34 (17,44%) – множественные и коралловидные камни. **Результаты:** резидуальные камни выявлены у 26,44% больных после операции перкутанной нефролитотрипсии и у 9,5% после операции трансуретральной уретеролитотрипсии. При простых камнях резидуальные камни наблюдались в 9,3% случаев, при сложных – в 36,7%. **Выводы:** согласно классификации осложнений после оперативных вмешательств Clavien – Dindo у 49 (25,1%) пациентов осложнения были легкими и требовали только консервативного лечения, 23 (11,8%) больным для лечения возникших осложнений проведены дополнительные вмешательства.

Ключевые слова: нефролитиаз, перкутанная нефролитотрипсия, трансуретральная уретеролитотрипсия.

Objective: Analysis of results and complications of endoscopic operations in urolithiasis. **Materials and Methods:** The study included 195 patients, who underwent endoscopic surgery for nephrolithiasis. The average size of the stone was 22.88 ± 1.14 (4-90) mm. 86 (44.1%) patients had single "simple" stones, 55 (28.2%) had multiple stones, 20 (10.26%) had coral stones, 34 (17.44%) had multiple stones and coral stones. **Results:** Residual stones were detected in 26.44% of patients after operation of percutaneous nephrolithotripsy and in 9.5% after operation of transurethral ureterolithotripsy. With simple stones, residual stones were observed in 9.3% of cases, with complex stones - in 36.7%. **Conclusions:** According to the Clavien-Dindo classification of surgical complications, in 49 (25.1%) patients complications were mild and required only conservative treatment, 23 (11.8%) patients were treated for additional complications.

Key words: nephrolithiasis, percutaneous nephrolithotripsy, transurethral ureterolithotripsy.

Сийдик тош касаллиги урологик касалликлар ичида кенг тарқалган бўлиб, яллиғланиш касалликларида кейин иккинчи ўринни эгаллайди. Нефролитиаз умумий аҳолининг 5 % дан кам бўлмаган қисмида учрайди. Сийдик тош касаллигининг бугунги кунга келиб, бу қадар кенг тарқалиши замонавий ҳаётнинг қуйидаги омиллари билан боғлиқ: технология тараққиёти оқибатида жисмоний ҳаракатсизликнинг кучайиши; пуринларга бой озиқ маҳсулотларини кўп миқдорда истеъмол қилиш; ноқулай экологик омиллар ва бошқалар [3,4].

Сийдик тош касаллиги доимий 0.5-5.3% га ошиб бормоқда [1,2]. Шунингдек, бошқа маълумотларга кўра сийдик тош касаллиги, ер юзи аҳолисининг ўртача 3-6% да учрайди. Урологик стационарларда беморларнинг 25-41.5% ни нефролитиаз билан касалланганлар ташкил этади. Сийдик тош касаллиги билан касалланганларнинг 65-70% ни меҳнатга лаёқатли аҳоли яъни, 20-50 ёшдаги беморлар ташкил этади, бу ўз навбатида муаммонинг долзарблигини оширади [6,7].

Нефролитиаз билан касалланиш сўнгги 20-йилликда сезиларли равишда ўсган, агар касаллик сурати шу тезликда ошиб борса, яқин келажакда касалланиш сонининг 2 баробарга ошиши тахмин қилинмоқда [4].

Сийдик тош касаллиги билан беморлар нотўғри усулдаги оператив амалиётлар орқали даволаниш вақтида 11% гача ҳолатларда нефрэктомия ва ногиронлик билан, ёки 1,3% ҳолатларда амалиётдан кейинги эрта даврда ўлим билан якунланиши таъкидланган. Бирламчи ногиронликка олиб келувчи ҳолатларнинг 6-14,4% гача бўлган қисмини, урологик филларда сийдик тош касаллиги билан даволанган беморлар ташкил қилади [8]. Сийдик тош касаллиги муаммосининг долзарблиги шундаки, у жуда ким-

мат текширув усуллари, оператив амалиётларни, амалиётлардан кейинги даврдаги узоқ муддатли реабилитация чора тадбирларни талаб этиши, шунингдек, меҳнатга лаёқатнинг турғун йўқотилиши ва метафилактик тадбирлар етарли бўлмаган ҳолларда, рецидив тошларнинг ривожланиши билан аҳамиятга эгадир [5,6,12]. Ҳозирги кунда ҳеч кимга сир эмаски, тош касалликларини жарроҳлик усуллари ичида эндоскопик усуллар энг кўп ишлатилмоқда. Дунё миқёсида бу усул "олтин стандарт" деб тан олинган.

Лекин қанчалик кўп ишлатилмасин бу усулнинг ҳам камчиликлари борлиги ва бу ўз навбатида оғир асоратларга олиб келиниши мумкинлиги аниқланди.

Тадқиқот мақсади

Сийдик тош касаллигида эндоскопик амалиёт натижаларини ва асоратларни баҳолаш.

Материал ва усуллар

Биз Республика Ихтисослаштирилган Урология Марказида 2015-2017 йилларда сийдик тош касаллиги билан эндоскопик амалиёт ўтказилган 195 нафар беморларни тадқиқот объекти сифатида олдик. Олинган беморларнинг ўртача ёши $40,09 \pm 1,08$ (7-76) ни ташкил қилди. Шулардан 116 (59,48 %) таси эркаклар ва 79 (40,52%) таси аёллардир. Тошнинг ўртача ўлчами $22,88 \pm 1,14$ (4-90) мм. Беморлардан 159 (81,54%) нафари сийдик тош касаллиги билан биринчи марта касалланганлар, 32 (16,41%) нафари рецидив тошлар билан касалланган, 4 (2,05%) нафар беморда эса резидуал (қолдиқ) тошлар аниқланган. Беморларнинг 88 (45,13%) тасида ўнг томонлама, 105 (53,84%) таси чап томонлама, 2 (1,03%) та беморда икки томонлама тошлар аниқланган.

Бу тадқиқот давомида барча беморларда қуйидаги текширувлар ўтказилган: антропометрик кўрсаткичлар, тана

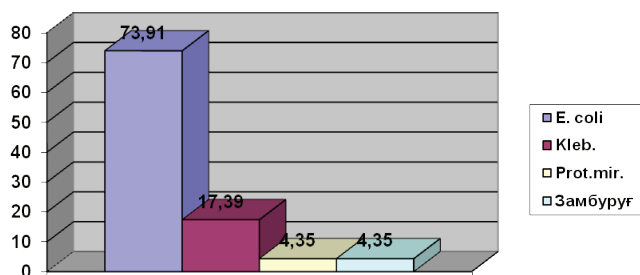
вазни индекси, амалиётдан олдинги ва кейинги умумий сийдик таҳлили (Нечипоренка усулида), ултратовуш текшируви (SonixSP), беморлар пешобидан бактериологик экма (антибиотикограмма), буйракни обзор ва экскретор рентгенография (EDR-750B“MEDICOR RÖNTGEN”), қондаги гемоглобин ва креатинин миқдори аниқланган, мослаштирилган Clevel-Dindo таснифи бўйича асоратларни тизимлаш [5,10,11], ёндош касалликлар бўйича анамнез йиғилди.

Олинган 195 та беморнинг 174 тасида ПКНЛТ, 21 тасида ТУУЛТ усулдаги амалиёт ўтказилган.

Беморларнинг ўртача тана вазни индекси (ТВИ) $25,65 \pm 0,37$ (14,1-39,1). Беморларнинг барчасида биринчи кўрик давомида тана ҳарорати аниқланган, уларнинг 174 (89,2%) тасида нормал ($36,0-36,9^{\circ}\text{C}$), 12 (6,2%) тасида субфебрил ($37,0-37,9^{\circ}\text{C}$), 8 (4,1%) тасида фебрил ($38,0-38,9^{\circ}\text{C}$), 1 (0,5%) тасида гектик ($39,0^{\circ}\text{C} <$). Амалиётдан олдинги сийдик таҳлили 192 (98,46%) нафар беморда ўтказилган. 3 (1,54%) та беморда анурия аниқланган. Беморлар пешобнинг рН кўрсаткичи ўртача $5,93 \pm 0,04$ (4,83-7,8) тенг бўлди. Пешобнинг бактериологик таҳлили 192 та беморда ўтказилган, шундан 93 (48,44%) та сийдик чўкмасида бактериялар аниқланди. Пешоб таҳлилида бактериялар аниқланган беморлардан 49 (52,69%) тасининг пешоби бактериологик экма қилинди. Натижада 49 экмадан 23 (46,94%) тасида бактериал култура ўсган. Ўстирилган бактериал култураларнинг 17 (73,91%) тасида E.coli, 4 (17,39%) тасида Klebsilla, 1 (4,35%) тасида Proteus mir, 1 (4,35%) тасида замбуруғлар колонияси аниқланди.

№1 диаграмма

Амалиётдан олдинги даврда сийдик экмаларидан ажратиб олинган қўзғатувчилар (n=23)



Тошни олиб ташлаш бўйича эндоскопик амалиётдан олдин сийдик йўллари инфекцияланган барча беморлар антимикроб воситалари билан даволанганлар.

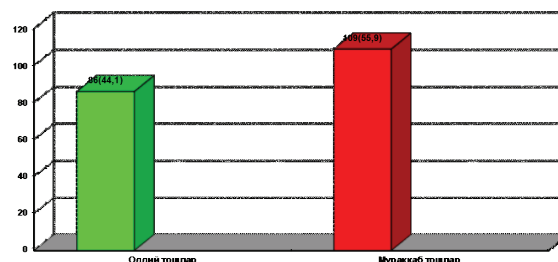
Беморларнинг амалиётдан олдинги Ултратовуш текширувида қуйидаги маълумотлар олинди: 195 та бемордан 37 (18,97%) тасида УТТ бўйича тош таъсиридаги буйрак косача-жом тизимида кенгайиши кузатилмаган. 54 (27,69%) та беморда гидроколикоз, гидронефроз - 58 (29,74%) та беморда, уретерогидронефроз - 36 (18,46%) беморда, 10 (5,13%) та беморда нефростоме қўйилганлиги аниқланди. Беморларга обзор рентгенография текшируви ўтказилганда, уларнинг 169 (86,67%) тасида рентгенпозитив тошлар, 26 (13,33%) тасида рентгеннегатив тошлар аниқланган. Негатив тошлар аниқланган беморларда МСКТ текшируви ўтказилган. Ултратовуш текшируви ва обзор рентгенография текшируви натижаларига кўра тошларнинг жойлашиш ўрни: 17 (8,72%) тасида буйрак косачасида, 132 (67,69%) тасида буйрак жомида, 18 (9,23%) та беморда сийдик найининг юқори учлигида, 10 (5,13%) тасида сийдик найининг ўрта учлигида, 18 (9,23%) тасида сийдик найининг пастки учлигида жойлашганлиги аниқланди. Олинган беморларимизда тошларнинг турига кўра қуйидаги маълумотлар олинди: 86 (44,1%) та беморда якка тошлар, 55 (28,2%) тасида кўплаб тошлар, 20 (10,26%) тасида коралсимон (маржонсимон) тошлар, 34 (17,44%) тасида кўплаб коралсимон тошлар аниқланди. Эндоскопик жарроҳлик

нуқтаи-назаридан юқори сийдик йўлидаги битта тош “оддий” тош, коралсимон (маржонсимон) ва иккита ва ундан кўп тошлар “мураккаб” тошлар деб юритилади [5,12].

№2 диаграмма

Тошларнинг мураккаблик даражасига кўра тақсимланиши, абс.сон (%), n=195

Бундан ташқари УТТ текширувида 24 та беморларда



буйракнинг қуйидаги аномалиялари топилди: ягона буйрак - 12 (50%) та, тақасимон буйрак - 4 (16,67%) та, иккиланган буйрак - 7 (29,17%) та, нефроптоз - 1 (4,17%) та беморларда аниқланди. Беморларнинг касаллик тарихи ўрганилганда 195 тадан 27 (13,85%) таси аввал СТК бўйича эндоскопик амалиёт, 10 (5,13%) тасида ЭУВЛ, 16 (8,21%) тасида традицион усулда амалиёт ўтказилганлиги аниқланди. Олинган рақамларга статистик ишлов берилди.

Натижалар

Амалиёт учун сарфланган вақт ПКНЛТ учун $69,14 \pm 1,5$ дақиқа (30-130 дақиқа), ТУУЛТ учун $58,1 \pm 1,78$ дақиқага (30-90 дақиқа) тенг бўлди. Амалиёт вақтида қон кетиш бўйича беморлар текширилганда, ПКНЛТ амалиёти ўтказилган 174 та бемордан 24 (13,79%) тасида қон кетиш кузатилган.

1-жадвал

Жарроҳлик услубига нисбатан резидуал тошлар бўйича тақсимланиши

Жарроҳлик услубига кўра тавсифи	Касаллар сони. та	Тошнинг ўртача ўлчами. мм (M ± m)	Амалиётдан кейинги қолдиқ тошлар сони. (%)	Амалиётдан кейинги қолдиқ тошларнинг ўртача ўлчами. мм (M ± m)
ПКНЛТ	174	$24,02 \pm 1,17$	46(26,4)	$8,66 \pm 0,53$
ТУУЛТ	21	$12 \pm 0,39$	2(9,5)	$7,0 \pm 0,07$
P		<0,05	<0,05	

Амалиётдан сўнг беморлар қайта обзор ва экскретор урография қилинганда ПКНЛТ амалиёти бажарилган 174 та бемордан 46 (26,44%) тасида қолдиқ тошлар топилган. Бу қолдиқ тошлар асосан кўплаб коралсимон тошлари бўлган беморларда кузатилган ва бевосита кейинги босқич амалиётлар ўтказилиши кўзда тутилган ва шундан жами 8 (15,69%) нафар беморларга қўшимча амалиётлар: 5 (62,5%) нафарига ЭУВЛ, 3 (37,5%) тасига қайта ПКНЛТ ўтказилган. 21 нафар ТУУЛТ ўтказилган беморларнинг эса, 2 (9,52%) тасида қолдиқ тошлар топилган. Бу амалиёт вақтида қолган тошлар фақат буйрак косачасида жойлашган тошлардир.

2-жадвал

Тошларнинг мураккаблик даражасига нисбатан жарроҳлик натижалари

Тошларнинг сонига кўра тавсифи	Касаллар сони. та	Тошнинг ўртача ўлчами. мм (M ± m)	Амалиётдан кейинги қолдиқ тошлар сони. (%)	Амалиётдан кейинги қолдиқ тошларнинг ўртача ўлчами. мм (M ± m)
Оддий тошлар	86	$15 \pm 0,45$	8 (9,3)	$5,92 \pm 0,14$
Мураккаб тошлар	109	$29,1 \pm 1,31$	40 (36,7)	$9,43 \pm 0,58$
P		<0,05	<0,05	<0,05

Тошларнинг мураккаблик даражасига нисбатан оддий тошларда 8 (9,3%) та, мураккаб тошларда эса 40 (36,7%) тасида резидуал тошлар аниқланди.

Амалиётдан кейинги вақтда беморда ҳарорат ўзгариши амалиёт турига кўра таҳлил қилинганда қуйидаги натижалар олинди.

3-жадвал

Амалиётдан кейинги беморларнинг тана ҳарорати

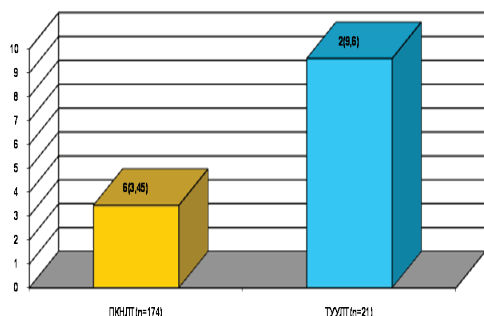
Амалиёт номи	36.0-36.9 °C	37.0-37.9 °C	38.0-38.9 °C	39 °C <
ПҚНЛТ	52,87%	40,23%	6,32%	0,58%
ТУУЛТ	66,67%	28,57%	4,76%	-

ТУУЛТ амалиёт ўтказилган беморларда эса тана ҳарорати амалиётдан кейинги фақат биринчи кунда кузатилган. Ҳаммаси бўлиб 17 (8,71%) беморда постоперацион пиелонефрити кузатилган. Оддий тошларда амалиётдан кейин пиелонефритнинг ривожланиши 4 (4,6%) та беморда, мураккаб тошларда эса 13 (11,9%) тасида аниқланди.

Амалиётдан кейинги даврда беморларнинг стационарда қўйқа/кун вақти ПҚНЛТ дан кейин $3,25 \pm 0,09$ (1-8) кунни ташкил этди. ТУУЛТ амалиёти ўтказилган беморлар учун $2,72 \pm 0,11$ (0-7) кунни ташкил этди, $P < 0,05$. Қонаш кузатилган 24 нафар беморларда нефростоманинг туриш кунни оддий тошларда 2-4 кунни, мураккаб тошларда эса 1-6 кунни ташкил қилди. Амалиётдан кейинги даврда ҳар иккала амалиётда ҳам сийдик найи шиши кузатилган. Бу ПҚНЛТ да 6 (3,45%) нафар, ТУУЛТ да эса 2 (9,6%) нафар беморга тўғри келди.

№3 диаграмма

Амалиётдан кейин сийдик найининг шишиши, абс.сон (%)



Барча кузатилган 72 (36,9%) та постоперацион асоратларни мослаштирилган Clavien-Dindo таснифи бўйича тизимга солдик.

4-жадвал

Мослаштирилган Clavien-Dindo таснифи бўйича асоратларни тизимлаш (n=72)

I	II	IIIa	IIIb	IVa	IVb	V
28 (14,4)	21 (10,8)	16 (8,2)	7 (3,6)	-	-	-

Беморларнинг амалиётдан кейинги даврда стационарда бўлиш давомийлиги таҳлил қилинганда, 94,2% якка тош бир босқичда тўлиқ олинганлиги ва улар стационардан эртароқ чиқарилганлиги аниқланди. Ушбу кўрсаткич кўплаб тошлари бор беморлар гуруҳида 83,6%, маржонсимон тошлари бор беморлар гуруҳида 70,1% тенг бўлди.

Хулосалар

1. Мураккаб тошларда асоратлар учраш частотаси оддий тошларга нисбатан ҳақиқатдан кўп:

- амалиётдан кейинги қолдиқ тошлар 36,7% га 9,3%
- амалиётдан кейинги пиелонефрит ривожланиш эҳтимоллиги 11,9% га 4,6%

2. Қўлланилган амалиёт турига кўра: ПҚНЛТ да ТУУЛТ га қараганда асоратлар кўп:

- амалиётдан кейинги қолдиқ тошлар 26,4% га 9,5%
- амалиётдан кейинги пиелонефрит ривожланиш эҳтимоллиги 9,2% га 4,8%
- аммо сийдик найи шишиши ТУУЛТ да ПҚНЛТ га нисбатан кўп: 9,6% га 3,45%.

3. Амалиётдан кейинги асоратларни мослаштирилган Clavien-Dindo таснифига биноан тизимга солинганда, асоратларнинг умумий қисмидан 49 (68,1%) таси енгил бўлиб (I-II оғирлик даражаси), улар консерватив даволаш орқали бартараф этилган. 23 (31,9%) та асоратни бартараф этиш учун қўшимча муолажа ўтказишга эҳтиёж бўлган, улардан 16 таси (IIIa) маҳаллий оғриқсизлантириш, 7 таси (IIIb) – умумий оғриқсизлантириш ёрдамида.

Адабиётлар

1. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н., Дубинский В.Я. Наш опыт дистанционной ударно-волновой литотрипсии у больных с камнями единственной почки //Материалы Пленума правления Российского общества урологов (Сочи, 28-30 апреля 2003 г. С. 49-50.

2. Аль-Шукри С.Х., А. В. Антонов, Эндовидеохирургические операции на почках и верхних отделах мочеточников 2015.-С. 29-33

3. Аполихин О.И., Сивкова А.В., Бешлиев Д.А., Солнцев Т.В. и др. анализ урологической заболеваемости в российской федерации в 2002-2009 годах по данным официальной статистики //экспериментальная и клиническая урология. - 2011.-№ 1.-С. 4-10.

4. Борисов В. В., Дзеранов Н. К. Мочекаменная болезнь. Терапия больных камнями почек и мочеточников.-М., 2011.-С.88

5. Гиясов Ш.И. Осложнения эндоскопической хирургии нефролитиаза: причины, классификация, тактика, прогноз.// Дес... д.м.н.- Ташкент, -2015.-С. 53-55.

6. Зенков С.С, Аюкаев Р.Я., Кулачков С. М. и др. Дистанционная литотрипсия и мочеточниковые стенты. Остались ли вопросы? // Материалы Пленума правления Российского общества урологов (Сочи, 28-30 апреля 2013 г.).- М., 2013.-С. 146-147.

7. Мартон А.Г., Лисенок А.А., Пугачев А.Г. и др. Роль перкутанной нефро-литотрипсии в лечении камней почек у детей // Материалы Пленума правления Российского общества урологов (Сочи, 28-30 апреля 2013). М., 2013 - С. 410-411.

8. Пугачев А. Г., Джафарова М. А. Осложнения дистанционной литотрипсии у детей. // Урология и нефрология.- 2014.- № 6.- С. 31-40.

9. Akilov F.A., Giyasov Sh.I., Mukhtarov Sh.T., Nasirov F.R. Alidjanov J.F. Applicability of the Clavien-Dindo grading system for assessing the postoperative complications of endoscopic surgery for nephrolithiasis: a critical review. Turkish Journal of Urology. 2013.39(3):153-60. DOI: 10.5152/tud.2013.032.

10. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Annals of Surgery. 2004; 240:205-13. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae

11. Giyasov Sh.I., Mukhtarov Sh.T. Necessity to the division of the patients with urolithiasis by category of stones complexity from the position of endoscopic interventions. V Российский Конгресс по Эндоурологии и Новым Технологиям, г. Ростов-на-Дону 8-10 сентября 2016г. С.208.

12. Maghsoudi R, Etemadian M, Kashi AH, Mehravaran K. Management of Colon Perforation During Percutaneous Nephrolithotomy: 12 Years of Experience in a Referral Center. J Endourol. 2017 Oct;31(10):1032-1036. doi: 10.1089/end.2017.0379.

УРОЛИТИАЗДА ЭНДОСКОПИК АМАЛИЁТДАН КЕЙИНГИ ЭРТА АСОРАТЛАРИ.

Акилов Ф.А., Гиясов Ш.И., Абдукаримов Б.М., Имомов Ш.Ш.

Мақсад: сийдик-тош касаллигида эндоскопик амалиёт натижаларини ва асоратларни баҳолаш. **Материал ва усуллар:** Республика Ихтисослашган Урология Марказида 2015-2017 йилларда сийдик тош касаллиги билан эндоскопик амалиёт ўтказилган 195 нафар беморларни тадқиқот объекти сифатида олинди. Тошнинг ўртача ўлчами $22,88 \pm 1,14$ (4-90) мм. Олинган беморларимизда тошларнинг турига кўра қуйидаги маълумотлар олинди: 86(44,1%) та беморда якка тошлар – “оддий”, 109 (55,9%) таси “мураккаб” тошлар, улардан 55 (28,2%) тасида қўплаб тошлар, 20 (10,26%) тасида кораллсимон тошлар,

34(17,44%) тасида қўплаб кораллсимон тошлар аниқланди. **Натижа:** таҳлил натижаларига қўра ПКНЛТ амалиётдан кейин 26,44%, ТУУЛТ амалиётида сўнг 9,5% қолдиқ тошлар қолган. Тошларнинг мураккаблик даражасига қўра амалиётдан кейин оддий тошларда 9.3% , мураккаб тошларда эса 36,7% қолдиқ тошлар қолган.

Хулоса: амалиётдан кейинги асоратларни мослашти-

рилган Clavien-Dindo таснифига биноан тизимга солинганда 68,1% асоратлар енгил бўлиб, улар консерватив даволаш орқали бартараф этилган, 31.9 % асоратларни бартараф этиш учун қўшимча инвазив муолажалар ўтказишга эҳтиёж бўлган.

Калит сўзлар: нефролитиаз, ПКНЛТ, ТУУЛТ, эндоскопик, тош.



НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС И МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Исроилов Р., Аллаберганов Д.Ш.

НЕОНАТАЛ СЕПСИДА ЛИМФАТИК ТУГУНЛАРНИНГ МОРФОЛОГИК ҲОЛАТИ

Исроилов Р., Аллаберганов Д.Ш.

NEONATAL SEPSIS AND MORPHOLOGICAL CONDITION OF LYMPH NODES

Isroilov R., Allalerganov D.Sh.

Ташкентская медицинская академия, Ургенчский филиал ТМА

Мақсад: неонатал даврда сепсиснинг ҳар-хил формаларидан вафот этган чақалоқларда лимфа тугунларининг морфологик, морфометрик ўзгаришларини ва клиник-анамнестик маълумотларини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** неонатал даврда сепсисдан ўлган 36 та чақалоқларни ёриб текшириб, лимфа тугунларини ажратиб олиниб оғирлиги ўлчаниб, лимфа тугунларининг оғирлик коэффициентини аниқлаш. **Натижа:** неонатал сепсис асосан преморбид фонли (рахит, анемия) (51,5%), етилмаган чақалоқларда (34,7%), гипотрофик болаларда (64,3%) ривожланган. Сепсис неонатал даврдаги чақалоқларда қўпича шартли патоген микроорганизмлар (75,7%), *E. coli*, клебсиелла, кўк йиринг таёқчалари, эпидермал стафилококклар, протей билан вирусли инфекциялар, ачитқи ва моғор замбуруғлари билан қўшилиб келганда ривожланади. **Хулоса:** лимфатик тугунларнинг вақтидан олдин инволюцияси натижасида ретикулоцитларнинг ретикулёз ва склерозга тўлиқ метаплазияси, лимфоцитларнинг паракортикал зонадан йўқолиши, пўстлоқ ретикуляр стромасининг бузилиши, лимфотик синуси ва томирларининг беркилиб қолиши, посткапилляр венулпаракортикал майдон лимфа тугунлари склерози кузатилади.

Калит сўзлар: сепсис, чақалоқ, неонатал давр, лимфа тугуни, етилмаганлик, иммунотанқислик, морфология.

Objective: To study clinical-anamnestic data and morphological-morphometric changes in the lymph node in newborns, who died in the neonatal period from various forms of sepsis. **Materials and Methods:** Lymph nodes of 36 newborns were examined. During the opening of the corpses, lymph nodes were isolated, weighed and the weight coefficient of the lymph node was determined. **Results:** Neonatal sepsis often developed in premature (34.7%), hypotrophic (64.3%) children, in the presence of prebiotic background (rickets, anemia) (51.5%). Sepsis of neonatal children was conditioned by mainly conditionally pathogenic microbes (75.7%), such as *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermis*, *Proteus*, in addition to viral infections, yeast-like and mold fungi. **Conclusions:** Premature involution of the lymph node with complete reticulocyte metaplasia in reticulosis and sclerosis, disappearance from the paracortical zone of lymphocytes, violation of the reticular cortical stroma, obliteration of the lymphatic sinuses and vessels, sclerotherapy of the postcapillary venules of the paracortical lymph node.

Key words: sepsis, newborn, neonatal period, lymph node, prematurity, immunodeficiency, morphology.

Сутью септического процесса является неспособность организма уничтожать микробы, связанная, прежде всего, с иммунодефицитным состоянием (ИДС) [1-3]. Последнее может быть фоновым, то есть имевшимся в организме до начала инфекционного процесса, а также закономерно возникающим в ходе его как в результате действия возбудителей и их токсинов, так и вследствие терапии. Так, сепсис практически всегда возникает у ребенка с каким-либо фоновым состоянием, которое, как правило, сопровождается ИДС. Инфекционные заболевания при иммунодефицитных состояниях отличаются особой тяжестью и длительностью течения, развитием необычных осложнений, часто сепсиса [1,3,4]. При этом в этиологии инфекционных процессов основная роль, как правило, принадлежит микроорганизмам с низкой патогенностью. При дефекте клеточного звена иммунитета инфекционные заболевания обусловлены в основном грибами, вирусами и грамотрицательной флорой, при дефекте гуморального иммунитета – грамположительными бактериями.

До настоящего времени морфофункциональное состояние органов иммунитета, в частности периферического органа – лимфоузла – при сепсисе у новорожденных до конца не изучено [5,6]. Противоречивыми остаются данные о морфологических изменениях в лимфоузле, возникающих при различных инфекционных заболеваниях. В последнее время в педиатрии наблюдается рост иммунодефицитных состояний, развивающихся под действием экологических, генетических и инфекционных факторов.

Цель исследования

Изучение клинико-анамнестических данных и морфологических и морфометрических изменений лимфатического узла у новорожденных, умерших в неонатальном периоде от различных форм сепсиса.

Материал и методы

Объектом исследования явились лимфатические узлы 36 новорожденных детей, умерших в неонатальном периоде от сепсиса. Во время вскрытия трупов выделяли лимфатические узлы, взвешивали и определяли весовой коэффициент лимфоузла (ВКУ). Для гистологического исследования лимфатические узлы фиксировали в 4% растворе формалина на фосфатном буфере и после обезвоживания в спиртах заливали в парафин. Срезы толщиной 5-8 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону и ставили ШИК-реакцию. Для унификации учета морфологических изменений лимфоузла в условиях новорожденности и различных патологий разработан алгоритм оценки морфологических признаков. Клинико-морфологический анализ проводился с учетом состояния доношенности и недоношенности, гипотрофии и преморбидных фоновых заболеваний.

Результаты и обсуждение

Результаты клинико-морфологического анализа показали, что это заболевание как самая тяжелая форма инфекции, часто встречающаяся у детей, развивалась у недоношенных (34,7%), гипотрофичных (64,3%), при наличии преморбидного фона (рахит, анемия) (51,5%). Огромное

значение в развитии сепсиса имели различные врожденные дефекты органов и тканей, в том числе врожденные пороки сердца (23,8%), мозга (14,6%), почек и печени (7,3%) и другие врожденные пороки развития (13,1%). Указанные дефекты чаще встречались у детей раннего грудного возраста и приводили нередко к септическим поражениям легких, кишечника, мозга, серозных полостей.

Патоморфологически выявлены двусторонняя крупноочаговая пневмония с абсцедированием (рис. 1) и некрозом пораженных очагов, язвенно-некротические, фибрино-язвенные энтероколиты, иногда с метастатическими абсцессами в печени. Гнойные метастазы обнаружены также в головном мозге, эпикарде, в редких случаях наблюдался гнойный перитонит. В неонатальном периоде сепсис встречался у детей, находящихся на искусственном или смешанном вскармливании и как осложнение вирусно-бактериальной пневмонии, энтероколита, вызванных патогенными микробами, протекавшего в виде септицемии.

Таким образом, сепсис, развивающийся у ослабленных новорожденных в условиях сниженной иммунологической реактивности микроорганизма и при наличии преморбидного фона, протекал тяжело, с полиморфными поражениями внутренних органов, на что указывали и другие авторы [3,4]. Следует подчеркнуть, что у иммунонесостоятельного ребенка развитие сепсиса очень часто обуславливается даже условно-патогенными микроорганизмами. Наши исследования показали, что сепсис у детей неонатального возраста обусловлен преимущественно условно патогенными микробами (75,7%), такими как *E. coli*, клебсиелла, синегнойная палочка, эпидермальный стафилококк, протей, в дальнейшем присоединялись вирусная инфекция, дрожжеподобные и плесневые грибы.

При иммунологическом исследовании установлено, что содержание иммуноглобулинов и Т- и В-лимфоцитов колебалось в зависимости от степени недоношенности и тяжести сепсиса. Септикопиемия на фоне недоношенности, преморбидных состояний и врожденных пороков развития характеризовалась значительным снижением уровня иммуноглобулинов всех классов. В крови снижался также уровень кортизола и иммуноглобулина Е. При септицемии с присоединением вирусной инфекции отмечалось повышение уровня иммуноглобулина G до 16,7 г/л, кортизола до 10256,31 нмоль/л. При этом во всех случаях возрастал уровень иммуноглобулина М, в среднем до 4,03±0,19 г/л, а уровень иммуноглобулинов А (0,31±0,05) и G (6,55±1,33 г/л) был сравнительно низким.

При диагностике вторичных иммунодефицитов у детей мы учитывали клинический анамнез, когда имеет место наличие первичных инфекционных заболеваний, вызываемых вирусами, вирулентными бактериями, паразитами, а также когда имеются болезни обмена, такие как тезауризмозы и питания – гипотрофия, анемия и т.д.

Патоморфологически вторичные иммунодефициты проявлялись IV-V фазами акцидентальной трансформации, приобретенной атрофией тимуса. В периферических органах иммуногенеза, в частности в лимфатических узлах, имело место опустошение структурно-функциональных зон, замещение их ретикулярной и соединительной тканью, а также отсутствие активации лимфоцитов, светлых центров размножения.

При инфекционных заболеваниях в зависимости от срока заболевания в лимфатическом узле отмечались различные фазы преждевременной инволюции органа. На начальных стадиях вирусной инфекции, чаще гриппа и аденовирусной инфекции, лимфатический узел несколько увеличен, отечный. Микроскопически отмечается разрыхление слоев лимфатического узла за счет отека,

массивного распада лимфоцитов и ретикулярных клеток. Особенно был выражен распад лимфоцитов, расположенных в паракортикальной зоне, появлялись крупные макрофаги и клетки-няньки с большим числом фагоцитируемых лимфоцитов. В мозговом слое лимфоциты также в состоянии кариолиза и кариопикноза. В просвете мозговых синусов появляются крупные с гиперхромными ядрами клетки, напоминающие вирусные метаплазированные клетки других органов.

На последующих стадиях заболевания отмечается уменьшение объема коры и расширение мозгового слоя; этот процесс сопровождается утолщением межучточной ткани за счет ретикулеза и склероза (рис. 2). В коре ретикулярные клетки преобладают над лимфоцитами. Цитоплазма ретикулярных клеток подвергается дистрофическим изменениям и распадается. Межклеточные расстояния расширяются.

На последующих стадиях начинается коллабирование лимфоидных фолликулов коркового слоя лимфатического узла, когда лимфоциты почти исчезают, ретикулоциты распадается, иногда появляются гигантские клетки с крупными гиперхромными ядрами. В этой фазе преждевременной инволюции лимфатического узла лимфоциты преобладают в мозговом слое и находятся в активном бласттрансформированном состоянии. Со стороны межучточной ткани отмечается фиброзирование соединительных прослоек с преобладанием волокнистых структур; лимфатические синусы спадаются. Ретикулярные клетки паракортикальной зоны метаплазируются в фибробласты, затем соединительнотканые клетки приобретают веретенообразную форму и прорастают в сторону коры и мозговых синусов (рис. 3). Сначала они занимают корковый слой, а потом в виде тяжей проникают в мозговой слой.

Таким образом, наступает преждевременная инволюция (рис. 4) лимфатического узла с полной метаплазией ретикулоцитов в ретикулез и склероз, исчезновением из паракортикальной зоны лимфоцитов, нарушением ретикулярной стромы коры, облитерацией лимфатических синусов и сосудов, где в норме происходит рециркуляция лимфоцитов, склерозированием посткапиллярных венул паракортикальной зоны лимфоузла. Иными словами, в результате длительного воздействия патогенных факторов в лимфоузле полностью блокируются все морфофункциональные элементы, и наступает паралич иммуногенеза. Вследствие этого наступает делимфотизация Т-зависимых зон всех периферических лимфоидных органов, нарушается взаимоотношение Т- и В-лимфоцитов и происходит вторичная гипоплазия В-зависимых зон.

Гистометрические исследования лимфатического узла при приобретенных иммунодефицитах показали, что его масса была в 2 раза меньше и в среднем составляла 0,26±0,08 г. Его весовой индекс также был значительно ниже нормы (1,03±0,17). Корковый слой лимфатического узла равномерно коллабирован, толщина составила 1164±87 мкм, из них 497±53 мкм приходилось на паракортикальную зону, 667±71 мкм – на лимфоидные фолликулы. Наблюдается утолщение стромы до 288±23 мкм, коэффициент соотношения стромы и паренхимы составил 0,24±0,04, что значительно выше нормы.

Выводы

1. Неонатальный сепсис часто развивался у недоношенных (34,7%), гипотрофичных (64,3%) детей, при наличии преморбидного фона (рахит, анемия) (51,5%). Огромное значение в развитии сепсиса имели различные врожденные дефекты органов и тканей, в том числе врожденные пороки сердца (23,8%), мозга (14,6%), почек и печени (7,3%), другие врожденные пороки развития (13,1%).

2. Сепсис детей неонатального возраста обусловлен преимущественно условно-патогенными микробами

(75,7%), такими как *E. coli*, клебсиелла, синегнойная палочка, эпидермальный стафилококк, протей, присоединялись вирусная инфекция, дрожжеподобные и плесневые грибы.

3. Отмечается преждевременная инволюция лимфатического узла с полной метаплазией ретикулоцитов в ретикулез и склероз, исчезновением из паракортикальной зоны лимфоцитов, нарушением ретикулярной стромы коры, облитерацией лимфатических синусов и сосудов,

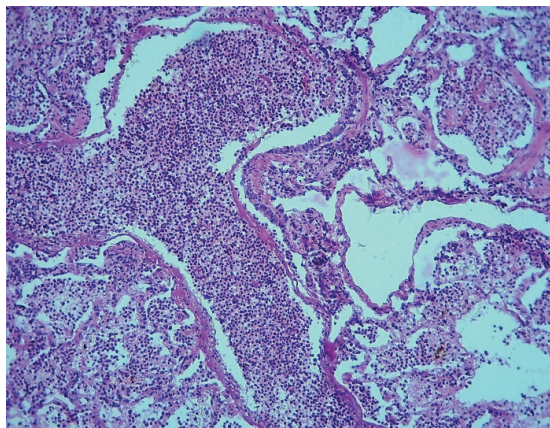


Рис. 1. Абсцедирующая пневмония при неонатальном сепсисе. Окраска гематоксилином и эозином. х: ок. 10, об. 10.

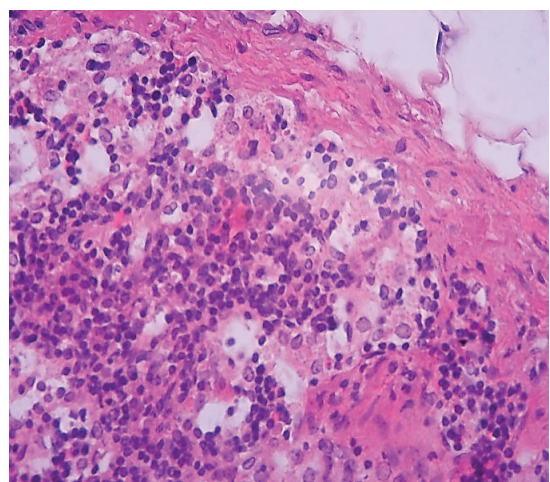


Рис. 3. Утолщение капсулы, ретикулез и склероз коры лимфоузла. Окраска гематоксилином и эозином. х: ок. 10, об. 40.

Литература

1. Авцын А.Л., Пархоменко Ю.Г., Емельяненко И.Н., Матюшков С.С. Септицемия на фоне иммунодефицита // Арх. пат. – 1887. – №6. – С. 54-58.
2. Белянин В.Л., Рыбакова М.Г. Сепсис. Патологическая анатомия. – СПб, 2004.
3. Самсыгина Г.А., Яцык Г.В. Сепсис новорожденных // Неонатология: Руководство по педиатрии. – М.: Династия, 2005. – С. 337-352.
4. Соболюк Н.В. и др. Иммунный статус доношенных и недоношенных новорожденных от матерей с неблагоприятно протекающей беременностью в онтогенезе // Морфология. – 2000. – Т. 118, №15. – С. 44-47.
5. Ткаченко Е.Г. Морфометрическое исследование лимфоузла детей при внутриутробном и постнатальном инфицировании // Материалы международного симпозиума. – Львов, 2000. – С. 10-12.
6. Чехович Г.И., Петухова Н.М., Шербаков Д.В. и др. Роль вилочковой железы в структуре заболеваемости неонатального периода // Астана медициналык журналы. – 2000. – №4. – С. 78-80.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС И МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Исроилов Р., Аллаберганов Д. Ш.

Цель: изучение клинко-анамнестических данных и морфологических и морфометрических изменений лимфатического узла у новорожденных, умерших в неонатальном

склерозированием посткапиллярных венул паракортикальной зоны лимфоузла.

4. Гистометрически корковый слой лимфатического узла коллабирован, толщина его 1164 ± 87 мкм, из них 497 ± 53 мкм приходилось на паракортикальную зону, 667 ± 71 мкм – на лимфоидные фолликулы. Строма утолщена до 288 ± 23 мкм, коэффициент соотношения стромы и паренхимы составляет $0,24 \pm 0,04$, что значительно выше нормы.

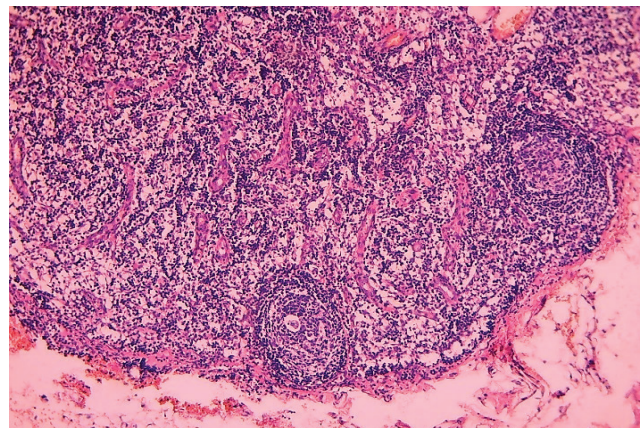


Рис. 2. Атрофия всех зон лимфатического узла. Окраска гематоксилином и эозином. х: ок. 10, об. 10.

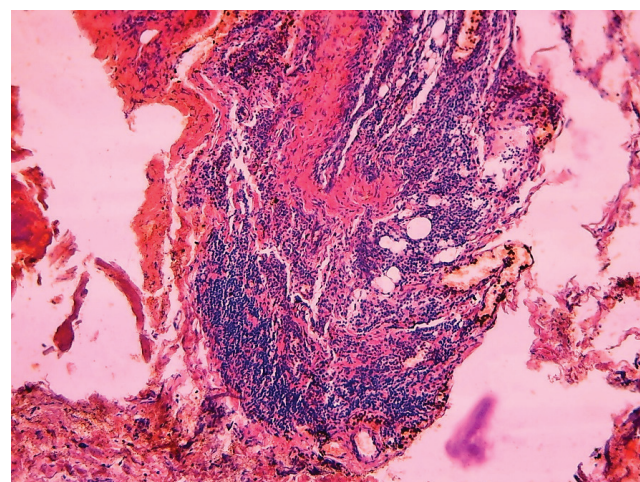


Рис. 4. Преждевременная инволюция лимфоузла. Окраска гематоксилином и эозином. х: ок. 10, об. 10.

периоде от различных форм сепсиса. **Материал и методы:** исследованы лимфатические узлы 36 новорожденных детей, умерших в неонатальном периоде от сепсиса. Во время вскрытия трупов выделяли лимфатические узлы, взвешивали и определяли весовой коэффициент лимфоузла. **Результаты:** неонатальный сепсис часто развивался у недоношенных (34,7%), гипотрофичных (64,3%) детей, при наличии премобидного фона (рахит, анемия) (51,5%). Сепсис детей неонатального возраста обусловлен преимущественно условно-патогенными микробами (75,7%), такими как *E. coli*, клебсиелла, синегнойная палочка, эпидермальный стафилококк, протей, при присоединении вирусной инфекции, дрожжеподобных и плесневых грибов. **Выводы:** отмечается преждевременная инволюция лимфатического узла с полной метаплазией ретикулоцитов в ретикулез и склероз, исчезновением из паракортикальной зоны лимфоцитов, нарушением ретикулярной стромы коры, облитерацией лимфатических синусов и сосудов, склерозированием посткапиллярных венул паракортикальной зоны лимфоузла.

Ключевые слова: сепсис, новорожденный, неонатальный период, лимфоузлы, недоношенность, иммунодефицит, морфология.

ПРЕЭКЛАМПСИЯДА ЛИМФА ТУГУНЛАР СИНУСОИДЛАРИДАГИ МОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАР

Исраилов Р., Шукуров Ў.Э.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СИНУСОИДОВ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Исраилов Р., Шукуров Ў.Э.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN LYMPH NODE SINUSOIDS DURING PREÉKLAMPSIS

Israilov R., Shukurov U.E.

Республика патологик анатомия Маркази,
Тошкент тиббиёт академияси

Цель: выявление особенностей патоморфологии лимфоузлов при преэклампсии. **Материал и методы:** патоморфологические были изучены лимфоузлы в микро- и макропрепаратах, взятых у беременных с преэклампсией. **Результаты:** при преэклампсии отмечается выраженный отек вокруг узлов, расширение синусоидов и атрофия паренхимы с исчезновением морфофункциональных зон, развитием коллапса, склероза и ретикулеза стромы. **Выводы:** лимфоузлы при преэклампсии характеризуются выраженным и расширением синусоидов.

Ключевые слова: преэклампсия, лимфоузел, патоморфология, отек, атрофия, склероз, ретикулез.

Purpose: to identify the features of pathomorphology of lymph nodes in preeclampsia. **Material and methods:** pathomorphological lymph nodes in micro- and macro-preparations taken from pregnant women with preeclampsia were studied. **Results:** with pre-eclampsia marked swelling around the nodes, widening sinusoids and atrophy of the parenchyma with disappearance of morphofunctional zones, development of collapse, sclerosis and reticulosis of the stroma. **Conclusion:** lymph nodes in pre-eclampsia are characterized by pronounced and widened sinusoids.

Key words: preeclampsia, lymph node, pathomorphology, edema, atrophy, sclerosis, reticulosis.

Преэклампсия – бу ҳомиладорликнинг учинчи три-местрида, ҳомиладорлик асорати сифатида ривожланадиган, тўқималар шиши, протеинурия, артериал гипертензия ва ҳаётий муҳим аъзолар иш фаолиятининг бузилиши билан давом этадиган касаллик ҳисобланади [1,3,5].

Преэклампсия таъсирида аёл организмида ривожланадиган ўзгаришлар, бу касалликнинг сабабларига нисбатан кўпроқ ўрганилган. Бу ўзгаришларнинг асосида қон томирлар спазми, қон ҳажмининг камайиши, қон ивиши ва микроциркулятор томирларда оқувчанлигининг бузилиши ётади. Натижада юрак иш фаолияти сусаяди, тўқима ва аъзоларнинг қон билан таъминланиши бузилиб, ишемияга сезувчан аъзолар: буйрак, жигар, ўпка ва бош миёда дистрофик ва деструктив ўзгаришлар ривожланади [2,4,6]. Бошқа аъзо ва тўқималар, жумладан иммун тизим аъзолари бўлган лимфа тугунларда ҳам дисциркуляция, шиш, дистрофия ва деструкция каби ўзгаришлар ривожланишига шубҳа йўқ. Маълумки, преэклампсиянинг ривожланиш давларига қараб, дастлаб барча тўқима ва аъзоларда шиш, кейинчалик гипопро테인емия оқибатида шишнинг кучайиши, охир оқибатда артерияларда гипертензия ривожланишидан вена ва лимфа томирларда стаз авж олади. Бу ўзгаришларда лимфа тугунлар ва лимфа томирларнинг дренаж тизим сифатида ўрни катта ҳисобланади.

Ишнинг мақсади

Бизга маълум илмий адабиётларда, преэклампсия касаллиги таъсирида лимфа тугунларда ривожланиши мумкин бўлган патоморфологик ўзгаришлар жуда камлиги аниқланди. Шунинг учун, ушбу ишда асосий мақсад қилиб, преэклампсиядан нобуд бўлган аёллар лимфа тугунларида ривожланадиган патоморфологик ўзгаришларнинг ўзига хослигини аниқлаш олинди.

Материал ва усуллар

Ишнинг материали сифатида преэклампсия асоратларидан нобуд бўлган 28та аёллар аутопсиясида параброн-

хиал, мезентериал, парааортал, жигар ва талоқости лимфа тугунлар ажратиб олинди. Лимфа тугунлар ташқи пардаси игна билан тешилиб, формалиннинг 10% фосфат буферли эритмасыда қотирилди. Лимфа тугунларга одатий ишлов берилгандан кейин, парафинга қуйилиб, 5 мкмли гистологик кесмалар тайёрланди ва гематоксиллин-эозинда бўялиб, микроскоп остида ўрганилди.

Натижалар ва муҳокама

Морфологик текширув натижалари шуни кўрсатдики, преэклампсия асоратларидан нобуд бўлган аёллар организмнинг бронхлар атрофидаги, мезентериал, жигарости, талоқости ва парааортал лимфа тугунлари меъёрга нисбатан катталашгани, айниқса мезентериал лимфа тугунларнинг айримлари диаметри 1,5-2 смгача катталашгани аниқланди. Бунда лимфа тугунлар ранги атроф тўқимадан фарқ қилиб, кўкиш-қизил рангга кирганлиги кузатилди.

Микроскоп остида текширилганда маълум бўлдики, деярлик барча лимфа тугунлар атрофидаги тўқималар кучли шишга учраганлиги, оралиқ тўқима суяқлиги кўпайиб, лимфостазага учраганлиги аниқланди. Шу ҳолат маълум бўлдики, лимфа тугунлар атрофидаги юмўқ тўқималар кучли шишга учрагани билан, бевосита лимфа тугуннинг хусусий пардаси шишмаганлиги, фақат унга туташган лимфа томирлар кенгайганлиги аниқланди. Лимфа тугуннинг хусусий пардаси асосан зич толалари тузилмалардан, уларнинг ташқи ва ички юзасида чўзинчоқ ядроли бириктирувчи тўқима хужайраларидан иборатлиги кузатилди. Шуни алоҳида таъкидлаш керакки, лимфа тугун хусусий пардасининг ташқи юзасида фиброцитлар, ички юзасида эса ретикуляр хужайралар жойлашганлиги аниқланди. Уларнинг орасидаги толалари тузилмалар бир бутин ҳолда зич парда пайдо қилганки, унда тешиklar, томирлар, хатто оралиқ суяқлик модда йўқлиги маълум бўлди. Лимфа тугун хусусий пардаси остида кенг тарқал-

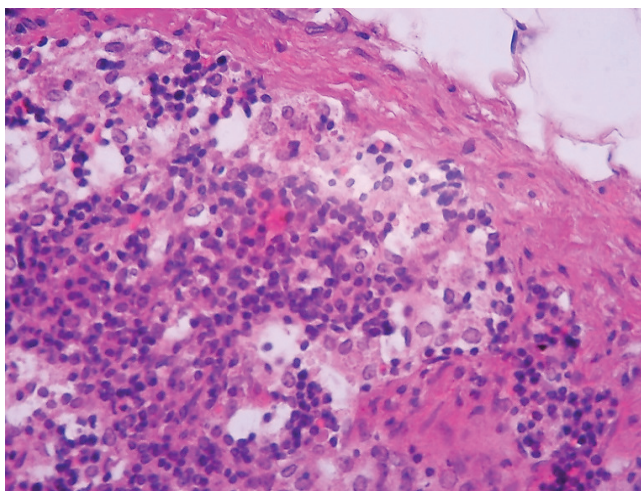
ган периферик синусоид бўшлиқ жойлашган, парданинг ретикуляр ҳужайралари синусоид бўшлиқ орқали алоҳида тутамлар пайдо қилиб, лимфа тугун паренхимасини юпқа ички парда кўринишида қоплаган. Преэклампсия таъсирида бўлса керак, бу ретикуляр ҳужайра ва толаларидан иборат тўр титилиб, орасидаги бўшлиқлар кенгайган ва лимфа суюқлиги билан тўлган. Суюқлик таркибида асосан лимфоцитлар, макрофаглар ва тўқима-ҳужайра бўлакчалари борлиги аниқланди (1-расм). Аниқландики, бу ҳужайралар шакл ва бўйлиш жиҳатидан ҳар хил тузилишга эга, айниқса макрофаглар ноаниқ шаклли, ядроси четга сурилган, цитоплазмасида майда ва кўп сонли тўқ бўйланган фагосомалар мавжудлиги кузатилди. Бу ҳолат преэклампсия оқибатида тўқималарда пайдо бўлган метаболитлар, тўқима-ҳужайра ажратмалари, тўқима суюқлигининг кўпайганлигидан далолат беради.

Лимфа тугунларнинг ҳар бири ташқи томондан бириктирувчи тўқимали парда билан ўралган. Бу пардадан лимфа тугун ичига қараб трабекулалар кириб тарқалиб боради ва лимфа тугун ичида улар бир-бири билан анастомозланади ва ретикуляр тўқимали строма билан, ҳам пўслоқ, ҳам мағз қаватида тутшиб кетади. Пўстлоқ қавати В-лимфоцитлар соҳа ҳисобланиб, унинг стромасида кам дифференциалланган дендритли ва типик ретикуляр ҳужайралар тўр пайдо қибил жойлашган. Лекин, преэклампсия таъсирида лимфа тугун умумий ҳолда атрофияланган, периферик ва мағиз қавати синусоидлари кенгайган, лимфа тугун паренхимасида, меъёрдаги учта майдон, яъни пўстлоқ лимфоид фолликулалар, паракортикал соҳа ва мағиз қавати синусоидлар оралиги тутамлари аниқланмайди (2-расм). Лимфа тугунларнинг ретикуляр тўқимали стромаси лимфоцитларнинг камлигидан очилиб қолган ва унинг таркибида макрофаглар сони кўпайган. В-майдонда асосан типик дендритли макрофаглар, Т-майдонда эса интердигитирловчи макрофаглар ўрин эгаллаган.

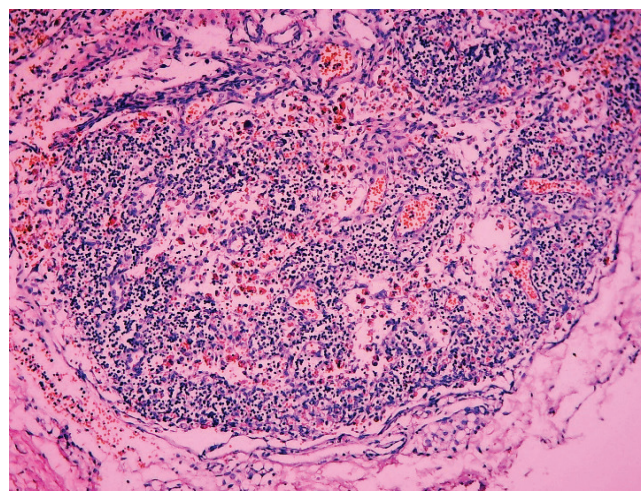
Меъёрда ҳар бир лимфа тугунда учта функционал майдонлар фарқ қилиниши керак эди: тўстлоқ қават – В-лимфоцитлар майдони, паракортикал майдон – Т-лимфоцитлар майдони, мағиз қавати – В-лимфоцитлар майдони. Пўстлоқ қаватида думалоқ шаклли, диаметри 0,5-1,0 мм бўлган лимфоид тугунлар мавжуд бўлиши керак эди ва лимфоид тугунлар тузилишига қараб, бирламчи, яъни таркибида ҳужайралар кўпайиш майдони йўқ ва

иккиламчи, марказида ҳужайралар кўпайиш майдони бор кўринишларда фарқ қилинади. Бирламчи лимфоид тугунлар бир текис жойлашган лимфоцитлардан иборат ва улар тинч ҳолатдаги лимфа тугунларга хос. Иккиламчи лимфоид тугунлар, жумладан преэклампсия пайтида ҳам пайдо бўлиши мумкин ва гистологик препаратларда оч бўйланган ҳужайралар кўпайиш маркази ва унинг атрофида тўқ бўйланган тож кўринишдаги лимфоцитлар тўпламидан иборат бўлиши керак эди. Ҳужайралар кўпайиш марказида интенсив ҳолда пролиферацияланаётган В-лимфоцитлар, лимфобластлар, макрофаглар, дендрит ҳужайралар ва лимфоцитлар жойлашади. Бундай тузилишга эга бўлган лимфа тугуни антиген таъсирида ўзгарган тугун ҳисобланади ва бу ҳолат организмга антигенлар тушишига қараб, ҳар 2-3 кунда ўзгариб туриши мумкин. Лекин, биз текширган лимфа тугунларнинг аксарияти атрофияланганлиги, лимфа тугун паренхимасида морфофункционал майдонлар фарқ қилинмаслиги, улар орасидаги чегаралар батомом бузилиб кетганлиги кузатилди (3-расм). Аслида, лимфа тугунларда кенг тарқалган каналлардан иборат синуслар тизими мавжуд бўлиши керак эди. Атроф тўқиманинг лимфа томирлари лимфа тугунларнинг ташқи пардаси орқали кириб, периферик синусга қуйилади ва ҳам пўстлоқ, ҳам мағиз қавати синуслари орқали, лимфа тугундан чиқиб кетувчи лимфа томирга айланади. Синуслар тизимида лимфа суюқлиги тўқималардан оқиб келган ҳар хил зарарли моддалар, микроорганизмлар, метаболитлар ва бошқа касаллик қўзғатувчи зарралардан тозаланади ва лимфа суюқлиги лимфоцитлар билан бойитилиб, умумий лимфа йўлига оқиб чиқарилади. Преэклампсия таъсирида ўзгаришга учраган лимфа тугунларнинг мағиз қавати ҳам фарқланмайди, унинг ўрнига кескин кенгайган, девори склерозланган синус бўшлиқлари аниқланади.

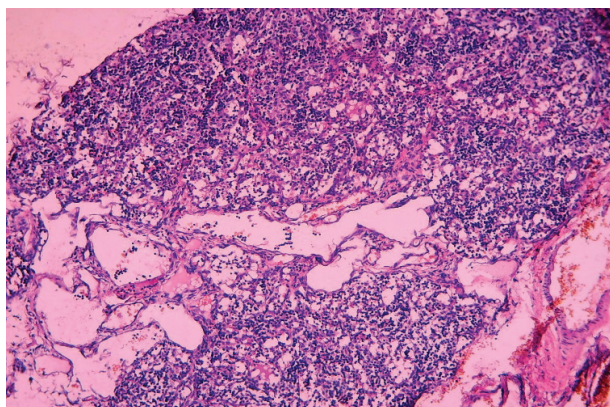
Меъёрда, лимфа тугунларда пўстлоқ ва мағиз қаватлари орасида паракортикал майдон жойлашган ва у асосан Т-лимфоцитлардан иборат бўлади. Бу майдонда Т-лимфоцитлар бластотрансформация реакциясига учраб, иш бажарувчи эффектор Т-лимфоцитларга айланади. Лекин, преэклампсиядан нобуд бўлган аёллар лимфа тугунлари ўрганилганда, аксарият ҳолларда паракортикал майдоннинг атрофияланиб кетганлиги, у соҳаларда лимфоцитлар батомом йўқолиб, ретикуляр стромаси ва қон томирлари бўжмайиб, бир-бутин тўқимага айланиб, склероз ва рулез тутамларини пайдо қилганлиги аниқланди (4-расм).



1-расм. Лимфа тугун пардаси қалинлашган, периферик синус ҳужайралар билан тўлган. Бўёқ: Г-Э. Х: ок.10, об.40.



2-расм. Лимфа тугуннинг умумий кўриниши: синусоидлар кенгайиб, паренхимаси атрофияланган. Бўёқ: Г-Э. Х: ок.10, об.10.



3-расм. Лимфа тугун паренхимаси бетартиб, синусоидлари кескин кенгайган. Бўёқ: Г-Э. X: ок.10, об.10.

Хулосалар

1.Презклампсияда лимфа тугунлар атрофида шиш кучайиб, синусоидлари кенгайиб, уларнинг ичида ҳужайралар ва тўқима бўлаклари кўпайиб, паренхимаси атрофияланади.

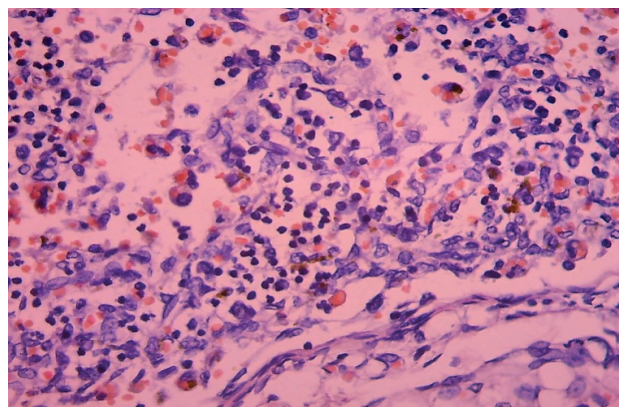
2. Лимфа тугунларнинг ҳам периферик, ҳам мағиз қавати синусоидлари кескин кенгайиб, девори склерозланган кистасимон бўшлиқларга айланади.

3. Лимфа тугунлар паренхимасида морфофункционал майдонлар фарқ қилинмайди, стромасининг коллапси ҳисобига бир бутун аралаш ҳужайралар тўпламига айланади.

4. Лимфа тугун атрофияси паренхимасининг йўқолиши, стромасининг склерозга ва ретикулезга учраши билан намоён бўлади.

Адабиётлар

1. Бобоев Х.Н. Презклампсияда йўлдошнинг морфологик ва морфометрик ўзгаришлари: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тошкент, 2011.
2. Гетман Р.А. Морфофункциональный анализ большой и средней вен сердца у новорожденных // Морфология. – 2009. – Т. 136, №4. – С. 38.
3. Кобулова Ф. К. Презклампсия: прогнозирование и профилактика ближайших отдаленных осложнений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2007. – 25 с.
4. Муратходжаева А.В., Турсунов А.М., Каратаева Л.А. Влияние ранних токсикозов беременных на иммунную систему плодов и новорожденных // Педиатрия (Узб.) – 2007. – №1-2. – С. 27-31.



4-расм. Лимфа тугунда лимфоцитлар йўқ, стромаси склероз ва ретикулезга айланган. Бўёқ: Г-Э. X: ок.10, об.40.

5. Репина М.А. Презклампсия и материнская смертность. – СПб, 2005.

6. Савченко А.А., Шевченко Ю.Н., Грицан Г.В. Особенности системы гемостаза и метаболизма тромбоцитов у беременных с гестозом для прогноза клинического состояния новорожденных: научное издание // Клин. лаб. диагностика. – 2011. – №6. – С. 33-35.

ПРЕЭКЛАМПСИЯДА ЛИМФА ТУГУНЛАР СИНУСОИДЛАРИДАГИ МОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАР

Исраилов Р., Шукуров Ў.Э.

Мақсад: презклампсия касаллиги таъсирида лимфа тугунларда ривожланиши мумкин бўлган патоморфологик ўзгаришларни аниқлаш. **Материал ва усуллар:** презклампсия касаллиги билан оғриган ҳомиладор беморлар лимфа тугунлари микро ва макро препаратлар ёрдамида патоморфологик ўрганилди. **Натижалар:** презклампсияда морфофункционал майдонлар фарқ қилинмайди, ва стромасининг ретикулез, коллапс, склерозга учраши ҳисобига беморнинг лимфа тугунлар атрофида шиш кучайиб, синусоидлари кенгайиб, паренхимаси атрофияланди. **Хулоса:** презклампсияда лимфа тугунлар атрофида шиш кучайиб, синусоидлари кенгайди.

Калит сўзлар: презклампсия, лимфа тугун, патоморфология, шиш, атрофия, склероз, ретикулез.



ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

Каюмов У.К., Якубджанов Р.Р., Каримов М.Ю., Ибадова М.У., Кабилов Н.Р.

МЕТАБОЛИК СИНДРОМИ ВА НАЙСИМОН СУЯКЛАРНИНГ СИНИШИ БЎЛГАН БЕМОЛЛАРДА УГЛЕВОД АЛМАШИНУВИНИНГ КЎРСАТКИЧЛАРИ

Каюмов У.К., Якубджанов Р.Р., Каримов М.Ю., Ибадова М.У., Кабилов Н.Р.

THE CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH TUBULAR BONES FRACTURES IN METABOLIC SYNDROME

Kayumov U.K., Yakubjanov R.R., Karimov M.Yu., Ibadova M.U., Kabilov N.R.

Ташкентская медицинская академия,
Ташкентский институт усовершенствования врачей

Мақсад: найсимон суяклардаги синиш бўлган беморлардаги углевод алмашинуви баҳолаш. **Материал ва усуллар:** 46 ёшли ва қари ёшли беморлар, шу жумладан 16 нафар эркак ва 30 та метабolik синдромли аёллар, узоқ муддатли суякларнинг синиши билан клиникага келган. Метаболик синдром таркибий қисмлари 2005-йилда қабул қилинган Халқаро Диабет Федерацияси (ИДФ) мезонлари асосида аниқланди. **Натижа:** метабolik синдромли беморларда найсимон суяклардаги синишларга хавф ошган. 87% беморда найсимон суяклардаги синишларга қандли диабет, глюкозага нисбатан турғунликни бузилиши сабаб бўлди. Кўпчилик беморларда найсимон суяклардаги синишлар борлиги метабolik синдром ва унинг таркибий қисмлари диабет, глюкозага нисбатан турғунликни бузилиши аниқланди. **Хулоса:** метабolik синдром бўлган беморларда, найсимон суякларнинг синишида, даволаш сифатини ва натижасини яхшилаш учун касалликларни эрта ташхислаш мақсадида, текшириш ишларини эртaroқ олиб бориш керак.

Калит сўзлар: метабolik синдром, узун найсимон суяк синиши, қандли диабет, жарроҳлик даволаш.

Objective: To assess the state of carbohydrate metabolism in patients with fractures of long tubular bones. **Materials and Methods:** 46 elderly and senile patients were examined, including 16 men and 30 women with metabolic syndrome, who entered the clinic with fractures of long tubular bones. Components of metabolic syndrome were identified based on the International Diabetes Federation (IDF) criteria, adopted in 2005. **Results:** In patients with metabolic syndrome, there is an increased risk of tubular bones fracture. In 87% of patients with tubular bones fractures, there were disorders of carbohydrate metabolism in the form of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. Among patients, who were prone to tubular bones fractures against the background of metabolic syndrome, there is an unfavorable situation regarding the awareness of the presence of diabetes and impaired glucose tolerance. **Conclusions:** To improve the quality of treatment and improve the prognosis for fractures of patients with metabolic syndrome predisposed to fractures, they should be examined for the early diagnosis of metabolic disorders.

Key words: metabolic syndrome, long tubular bones fractures, diabetes mellitus, surgical treatment.

В последние годы в различных областях медицины интенсивно обсуждается проблема метаболического синдрома (МС). Такой интерес к этому состоянию вызван тем, что у пациентов с МС смертность в 20 раз и выше, чем без МС. В России распространенность МС варьирует от 20 до 35%, причем у женщин он встречается в 2,5 раза чаще, с возрастом число больных увеличивается [2]. На показатели распространенности МС могут влиять показатели выявления этого синдрома, характер трудовой деятельности, а также этнические и возрастные характеристики популяции [4].

При сахарном диабете остеопения определяется в 58% случаев, остеопороз – в 30% [1]. Вместе с тем, МС приводит к значительной потере костной массы [7]. Женщины с МС имеют положительную связь с высоким риском переломов кости. Регрессионный анализ показал, что избыточная масса тела является важным фактором повышения риска разрушения кости у больных с МС [6]. Учитывая важность как МС и сахарного диабета 2-го типа (СД), так и переломов костей, а также то, что роль нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) у больных с переломами костей изучена недостаточно, необходимо изучение связи между переломами костей и некоторыми показателями углеводного обмена.

Цель исследования

Изучение углеводного обмена у больных с переломами длинных трубчатых костей.

Материал и методы

Под наблюдением находились 46 пациентов пожилого и старческого возраста, из них 16 (34,8%) мужчин и 30 (65,2%) женщин с МС, поступивших в клинику с переломами длинных трубчатых костей. Компоненты МС выявлялись на основании критериев Международной федерации диабета (IDF), принятых в 2005 г. Состояние толерантности к глюкозе определялось путём проведения стандартного перорального теста толерантности к глюкозе (ТТГ) с определением гликемии натощак, а также через 2 часа после приема обследуемым 75 г глюкозы. Уровень глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом.

Обследованные были разделены на группы: без НТГ – нормальные уровни гликемии натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой, гипергликемия натощак – уровень глюкозы натощак $>5,6$ ммоль/л при уровнях гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой $<7,8$ ммоль/л; гипергликемия через 2 часа после нагрузки глюкозой – уровень глюкозы $>7,8$ ммоль/л и $<11,1$ ммоль/л при нормальном уровне гликемии натощак; СД 2-го типа – уровень гликемии натощак $>5,6$ ммоль/л и через 2 часа после нагрузки – $<11,1$ ммоль/л. Кроме того, определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA1) по критериям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA): HbA1 $\leq 5,6\%$ – нормальная гликемия; HbA1 5,7-6,4% – риск развития СД (НТГ); HbA1 $\geq 6,5\%$ – СД [3].

При оценке артериального давления (АД) применялась классификация ВОЗ по артериальной гипертензии (АГ) (WHO,1999) и критерии экспертов ВНОК РФ (2-й пере-смотр, 2004). В группу с АГ были включены лица с уровнями САД ≥ 140 мм рт. ст. и (или) ДАД ≥ 90 мм рт. ст. В группу пациен-тов с АГ были отнесены также лица с нормальными пока-зателями АД, но принимавшие гипотензивные препараты в течение 2-х недель перед обследованием. Абдоминальное ожирение (АО) выявлялось у лиц с окружностью талии у мужчин >94 см, у женщин >80 см. Определяли также индекс массы тела (ИМТ), на основании которого выделяли лиц с ожирением. При ИМТ от 30 до 34,9 определяли ожирение I ст.; при ИМТ от 35 до 39,9 – ожирение II ст.; при ИМТ 40 и бо-лее – III ст. Дислипидемия изучалась по уровню триглице-ридов (ГТГ), за гипертриглицеридемию (ГТГ) принимались значения ТГ в крови $>1,7$ ммоль/л.

Цифровой материал обработан методом вариацион-ной статистики.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что все обсле-дованные больные были гипертензиками, у 43 (93,5%) из них была выявлена АГ, при этом у 42 имелась наслед-ственная предрасположенность, у 27 пациентов АГ стра-дали оба родители. 16 пациентов принимали гипотен-зивные препараты только при повышении АД, остальные лечились курсами. О наличии ожирения были информиро-ваны 45 больных, из них у 39 выявлена наследствен-ная предрасположенность, причем ожирение у обоих ро-дителей имело место у 4 обследованных. Только 2 (4,3%) из 46 пациентов знали о наличии у них гиперлипидемии, 6 (13%) пациентов знали о наличии гипергликемии. У 24 (52,2%) больных была наследственная предрасположен-ность к развитию СД. У 36 (78,3%) отмечался кожный зуд, 5 (10,9%) больных жаловались на боли в костях, 43 (93,5%) пациентов ранее перенесли переломы, о наличии остеопо-роза знал только 1 больной, о наличии остеоартроза – 9.

Согласно полученным данным (табл. 1), из числа 46 пациентов с МС при поступлении в клинику по поводу пе-реломов трубчатых костей только у 3 (6,5%) были нор-мальные уровни HbA1c, а у остальных 43 (93,5%) уровни HbA1c свидетельствовали о наличии явного СД или НТГ. Среди больных с переломами костей у 35 (76,1%) был вы-явлен СД, при этом только 5 (14,3%) знали о наличии у себя этого заболевания. В то же время 87% больных, стра-дающих СД, не были информированы о своём заболева-нии, и СД был выявлен у них впервые. Ещё более удручаю-щая картина наблюдается в группе лиц с высоким риском развития СД (или НТГ). Все эти пациенты считали, что у них уровень гликемии нормальный.

Таблица 1

Информированность больных с МС с переломами трубча-тых костей о наличии у себя нарушений углеводного обме-на по показателю гликированного гемоглобина, абс. (%)

Состояние по HbA1c	Информирован	Не информирован	Всего
Нормальная гликемия	-	3 (100)	3 (100)
Риск развития СД	1 (12,5)	7 (87,5) ^б	8 (100)
СД	5 (14,3)	30 (85,7) ^а	35 (100)
Итого	6 (13,0)	40 (87,0) ^б	46 (100)

Примечание. а, б – достоверность различий между пока-зателями в группах, информированных и не информирован-ных о наличии гипергликемии.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у большинства больных, поступивших в клинику по поводу переломов трубчатых костей и страдающих МС, имеет ме-сто гипергликемия и инсулинорезистентность в виде СД или НТГ (предиабета). Лишь незначительное число боль-

ных были информированы о наличии у себя нарушений углеводного обмена.

При обследовании больных были выявлены высо-кие значения САД (135-180 мм рт. ст.), ДАД (85-120 мм рт. ст.), увеличение объема груди (106-145 см), талии (118-145 см) и бедер (118-167 см), их соотношения, масса тела колебалась от 90 кг до 112 кг, ИМТ (30,3-46,05) (табл. 2). Биохимические исследования выявили высокие значения тощаковой и постпрандальной гликемии, а также глики-рованного гемоглобина, что свидетельствовало о наличии МС, которому больные не придавали значения, а многим из них этот диагноз был поставлен впервые. Содержание общего кальция, щелочной фосфатазы сохранялось в пре-делах контрольных значений, уровень фибриногена имел тенденцию к увеличению.

Таблица 2

Некоторые показатели метаболического синдрома у больных с переломами длинных трубчатых костей

Показатель	Группа	
	практически здоровые	с МС
САД, мм рт. ст.	112,24 $\pm$ 7,77	149,85 $\pm$ 11,6*
ДАД, мм рт. ст.	71,63 $\pm$ 4,87	95,85 $\pm$ 6,83*
Окружность талии, см	74,81 $\pm$ 5,88	119,69 $\pm$ 10,11*
Окружность бедер	95,11 $\pm$ 5,56	133,70 $\pm$ 10,73*
ИМТ, кг/м ²	23,44 $\pm$ 1,78	38,22 $\pm$ 2,44*
Глюкоза тощаковая, ммоль/л	5,12 $\pm$ 0,43	6,75 $\pm$ 0,23*
Глюкоза после нагрузки, ммоль/л	7,32 $\pm$ 0,65	11,20 $\pm$ 0,68*
Гликированный гемоглобин, %	5,12 $\pm$ 0,34	8,69 $\pm$ 0,41*

Примечание. * – различия между показателями нормы и патологии достоверны.

Следует отметить, что после операции, несмотря на проводимую гипотензивную терапию, САД сохранялось в пределах 130-150 мм рт. ст. даже при выписке (125-150 мм рт. ст.). Подтверждением этому были высокие значения ДАД: 82-100 мм рт. ст. после операции, 80-100 мм рт. ст. – при выписке. При этом тощаковая гликемия после опера-ции сохранялась у 11 оперированных после операции и у 12 – перед выпиской, уровень гликированного гемоглоби-на оставался высоким у всех оперированных больных с СД.

Такая ситуация существенно ухудшает течение патоло-гического процесса при переломе трубчатых костей и усу-губляет прогноз. Вместе с тем, возникают сложности в ле-чении, в которое приходится вносить коррективы. Поэтому у лиц с повышенным риском переломов костей следует проводить обследование, направленное на раннее выявле-ние метаболического синдрома и его основных компонен-тов, среди которых особое место занимает СД и НТГ.

Выводы

1. У больных с метаболическим синдромом имеет ме-сто повышенный риск переломов трубчатых костей.
2. 87% больных с переломами трубчатых костей име-ют нарушения углеводного обмена в виде сахарного диа-бета и нарушенной толерантности к глюкозе.
3. Среди больных, подверженных переломам трубча-тых костей на фоне метаболического синдрома, имеет ме-сто неблагоприятная ситуация в отношении информиро-ванности о наличии у них сахарного диабета и НТГ.
4. Для повышения качества лечения и улучшения про-гноза при переломах больных с МС, предрасположенных к переломам, следует обследовать на предмет ранней диа-гностики метаболического синдрома.

Литература

1. Литовченко В.И. Факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани и возникновения остеопоротических переломов // Радиология - практика. – 2004. – №3.
2. Рекомендации по ведению больных с метаболическим син-дромом. – Москва, 2013. – С. 43.
3. Станкевич Л.И. HbA1c: современный подход к диагностике и

ведению пациентов с сахарным диабетом // Современная лабораторная медицина: Фундаментальные основы, инновационные и передовые технологии, импортозамещение: Науч.-практ. образоват. форум. – Астрахань, 2017.

4. Чигисова А.Н., Огарков М.Ю. Распространенность компонентов метаболического синдрома у работников металлургического предприятия // Вестн. соврем. клин. медицины. – 2017. – Т. 10, вып. 1. – С. 78-82.

5. Chia-Ying Yu. et al. Association between metabolic syndrome and bone fracture risk. A community-based study using a fracture risk assessment tool // Medicine. – 2017. – Vol. 96, Is. 50. – P. 9180.

6. Wong S.K. Osteoporosis is associated with metabolic syndrome induced by high-carbohydrate high-fat diet in a rat model // Biomed. Pharmacother. – 2018. – Vol. 98. – P. 191-200.

ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С ПЕРЕЛОМАМИ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Каюмов У.К., Якубджанов Р.Р., Каримов М.Ю., Ибадова М.У., Кабилов Н.Р.

Цель: оценка состояния углеводного обмена у больных с переломами длинных трубчатых костей. **Материал и методы:** обследованы 46 пациентов пожилого и старческого

возраста, из них 16 мужчин и 30 женщин, с метаболическим синдромом, поступивших в клинику с переломами длинных трубчатых костей. Компоненты метаболического синдрома выявлялись на основании критериев Международной федерации диабета (IDF), принятых в 2005 г. **Результаты:** у больных с метаболическим синдромом имеет место повышенный риск переломов трубчатых костей. У 87% больных с переломами трубчатых костей были нарушения углеводного обмена в виде сахарного диабета и нарушенной толерантности к глюкозе. Среди больных, подверженных переломам трубчатых костей на фоне метаболического синдрома, наблюдается неблагоприятная ситуация в отношении информированности о наличии у них сахарного диабета и нарушенной толерантности к глюкозе. **Выводы:** для повышения качества лечения и улучшения прогноза при переломах больных с метаболическим синдромом, предрасположенных к переломам, следует обследовать с целью ранней диагностики метаболических нарушений.

Ключевые слова: метаболический синдром, переломы длинных трубчатых костей, сахарный диабет, хирургическое лечение.



ТРИХОМОНИАЗ ВА ГАРДНЕРЕЛЛЕЗ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ АЁЛЛАРДА ҚИН МИКРОФЛОРА ҲОЛАТИ

Курбанова С.Ю., Эргашева З.Н., Шомуратова Р.К.

СОСТОЯНИЕ МИКРОФЛОРЫ ВЛАГАЛИЩА ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ИНФИЦИРОВАННЫЕ ТРИХОМОНИАЗОМ И ГАРДНЕРЕЛЛЕЗОМ

Курбанова С.Ю., Эргашева З.Н., Шомуратова Р.К.

THE STATE OF VAGINAL MICROFLORA OF REPRODUCTIVE WOMEN INFECTED BY TRICHOMONIASIS AND GARDNELLELOSIS

Kurbanova S.Yu., Ergasheva Z.N., Shomuratova R.K.

Ташкентский государственный стоматологический институт,
Ташкентская медицинская академия

Цель: изучение состояния микрофлоры влагалища у женщин репродуктивного возраста с трихомониазом и гарднереллезом. **Материал и методы:** под наблюдением были 22 женщины репродуктивного возраста с микст-инфекцией и 15 практически здоровых женщин (контрольная гр.). Материалом для исследования служили выделения из влагалища. **Результаты:** у всех обследованных были обнаружены клинические признаки вагинального дисбактериоза. Пациентки жаловались на выделения из влагалища, боли, жжение. Выявлено уменьшение количества *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, являющихся главными представителями микробиотоза влагалища. При этом количество грибов рода *Candida* было увеличено в 4-5 раз, *Gardnerella vaginalis* – в 3 раза. **Выводы:** в микробиотозе влагалища женщин с трихомониазом и гарднереллезом изменение дисбиотического состояния приводит к уменьшению количества индигенной микрофлоры и, как следствие, увеличению условно-патогенных микроорганизмов.

Ключевые слова: микроорганизмы, трихомониаз, гарднереллез, нормальная микрофлора, дисбиоз.

Objective: To study the state of vaginal microflora in women of reproductive age with trichomoniasis and gardenellose.

Materials and Methods: 22 women of reproductive age with mixed infection and 15 practically healthy women were under observation (control group). The material for the study was vaginal discharge. **Results:** In all examined patients, clinical signs of vaginal dysbacteriosis were found. Patients complained about discharge from the vagina, pain, burning. A decrease in the amount of *Lactobacillus spp.* and *Bifidobacterium spp.*, which are the main representatives of the vaginal microbiocenosis. At the same time, the number of *Candida* fungi was increased in 4-5 times, *Gardnerella vaginalis* – in 3 times. **Conclusions:** In the microbiocenosis of the vagina of women with trichomoniasis and gardenellose, a change in the dysbiotic state leads to the decrease in the amount of indigenous microflora and, consequently, the increase in conditionally pathogenic microorganisms.

Одам организмдаги эволюцион шаклланган микробиотозга ҳозирги даврдаги экологик муаммолар, антибиотикларнинг ҳар бир соҳада кенг қўлланиши, контрацептик воситалар турининг кенгайиши ва бошқа омилларни макроорганизм имун тизимига салбий таъсир ва оқибатларини ҳисобга олган ҳолда, клиницист ва микробиологлар томонидан юқоридаги патологик ҳолатларни бартараф қилиш чора-тадбирлари ишлаб чиқилмоқда [1,3].

Жинсий аъзолар микрофлораси аёлларнинг бутун ҳаёт даврида саломатлигини меъёрда сақлаб туришда муҳим аҳамият касб этади. Қин нормал микрофлорасининг аутохтон ва аллахтон флораси вакиллари организмнинг метаболлик жараёнларини назорат қилиб, жинсий аъзоларнинг колонизацион резистентлигини таъминлайди.

Илмий манбалар асосида ҳозирги кунда маълумки, нормал қин микрофлораси таркибини назорат қилувчи бир қатор омиллар мавжуддир [2,4].

Аёллар ҳаётининг маълум босқичларида гормонга боғлиқ вагинал физиологик ўзгаришлар ва шунга боғлиқ ҳар ойдаги цикл жараёнлар вагинал микрофлоранинг сифат ва миқдорий таркибининг ўзгаришларини келтириб чиқаради. Вагинал микрофлора грам (+) ва грам (-) аэроб, факультатив анаэроб ва қатъий анаэроб микроорганизмларни ўз ичига олади. Улар вагинал эпителийга адгезия бўлиш ва муҳит учун курашиш каби хусусиятларга эга [7,8].

Дисбиотик жараёнлар қиндан ажралмаларнинг кўп ажралиши билан намоён бўлади, бу эса аёлларнинг яшаш тарзи сифатига таъсир кўрсатади ва гинекологик касалликлар ичида етакчи ўринларни эгаллайди [5, 6, 11].

Шунинг учун ҳам вагинал биотопга патологик жараёнларнинг потенциал қўзғатувчиларини сақловчи биотоп сифатида қараш мумкин. Чунки доимий микрофлоранинг баъзи вакиллари шифокорлар учун ҳам, беморлар учун ҳам катта муаммо туғдиради [10,12]. Бу муаммоларнинг асосий сабаби соғлом аёллар вагинал микробиотозининг миқдорий ва сифатий кўрсаткичларининг тўлиқ аниқланмаганлигидир.

Микробиологик таъхисга инновацион технологияларнинг тадбиқ этилиши муносабати билан тиббий микроеккология соҳасидаги билимлар анча кенгайди [9].

Мақсад

Трихомониаз ва гарднереллез билан касалланган микст инфекцияли репродуктив ёшдаги аёлларда қин микрофлора ҳолатини ўрганишдан иборат бўлди.

Материал ва усуллар

Текширишлар Тошкент давлат стоматология институти ва Тошкент тиббиёт академиясида жойлашган микробиология муаммовий лабораторияларида ўтказилди. Тадқиқот объекти сифатида ушбу лабораторияларга мурожаат қилган 28 нафар репродуктив ёшдаги бемор аёл ва 15 нафар амалий соғлом аёллар назорат гуруҳи сифатида танлаб олинди.

Трихомониаз таъхисини қўйиш учун бемор пешобидан натив препарат тайёрланиб микроскопикда аниқланди. Гарднереллез таъхисида эса қиндан суртма тайёрланиб “калит хужайралар”ни топиш таъхис қўйишга асос бўлди. Вагинал микробиотозни текшириш учун аёллардан вагинал ажралма олинди ва серияли султириш усулини қўлаб, озиқ муҳитларга секторларга бўлиб экилди.

Лабораторияда 1:10 суюлтирилган ажралмадан 0,1%ли агарли буфер эритма ёрдамда 1010 сигага суюлтирилган эритмалар тайёрланиб, Петри косачасидаги озик муҳитларга 0,1 мл миқдорида экилди. Бифидобактериялар бифидобактериялар учун агарда, лактобактериялар MRS муҳитида, гарднереллалар шокаладли агарда, стрептококклар қонли агарда, стафилококклар тухумли-тузли ва маннитол-салиттол агарларда, энтеробактериялар, эшерихийлар Эндо муҳитида, замбуруғлар Сабуро муҳитида, протей янги тайёрланган агарда (Шукевич бўйича), энтерококклар ўтли-эскулинли агарда ўстирилди. Аэроб микроорганизмлар оддий шароитда, яъни термостатда 18-24 соат ўстирилди. Анаэроб бактериялар эса анаэроустатда ўстирилди. Озик муҳитлардаги колониялар сони саналиб, 1 мл ажралмадаги микроблар миқдори аниқланди ва Ig КХБ/мл га айланттирилди. Микроорганизмлар тургача идентификация қилинди.

Натижа

Барча текширилганларнинг анамнезида вагинал дисбиоз клиник белгилари аниқланди. Беморлар асосан вагинадан ажралма келиши, оғриқ, қичишиш белгиларига шикоят қилган. Бактериологик текширишларда олинган натижаларга трихомоноз ва гарднереллезли беморларда қинда микробиоценознинг асосий вакиллари бўлган *Lactobacillus* spp. ва *Bifidobacterium* spp. ларнинг камайиши (мос равишда 5,46 ± 0,33 ва 4,60 ± 0,47 дан 1,34 ± 0,11 гача) қайд этилди.

Факультатив бактерияларнинг қинда кўпайиши, асосан шартли-патоген бактерияларнинг миқдорий жиҳатдан кўпайиши ҳисобига рўй берди, яъни назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан микст инфекцияли аёллар вагинал микрофлорасида аэроб бактериялардан *St. aureus*, лактозанегатив *E.coli* миқдори 2 бараварга ошганлиги кузатилди. Кандида авлодига мансуб замбуруғлар сони 4-5 маротабага, *Gardnerella vaginalis* миқдори 3 маротабага ошганлиги аниқланди. 1-жадвалда гарднереллез билан касалланган аёллар қинидан ажратиб олинган микроорганизмларнинг учраш фоизи келтирилган.

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, гарднереллез билан касалланганларда қинда лакто- ва бифидобактериялар камайиб (мос равишда 95,0% дан 51,6% ва 85% дан 48,4% гача), пептострептококклар ва, айниқса, бактероидлар каби анаэробларнинг учраш фоизи ортган (мос равишда 25,0% ва 15,0% дан 38,7% гача). Индиген микроорганизмларнинг қинда меърдан кам бўлиши дисбиотик ўзгаришлар борлигини билдиради. Бу эса, ўз навбатида факультатив шартли патоген микроорганизмларнинг учраш кўрсаткичларининг кўпайишига олиб келди. Қинда факультатив, шартли патоген бактерияларнинг вакиллари (ЛН *E. coli*, *Staphylococcus haemolyticus* ва *Candida albicans*) меъёр кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 3,87; 2,4 ва 1,75 маротаба ошган. Гарднереллез ва трихомониаз билан касалланган аёллар қин флорасидаги индиген ва факультатив бактериялар ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши натижасида, қинда соғлом аёлларда ажратиб олинмаган патоген *Staphylococcus aureus* ва *Streptococcus A* гуруҳи вакиллари пайдо бўлишига олиб келди (мос равишда 22,6%, 19,3%). *G.vaginalis* ва *Trichomonas vaginalis* ни ажратиб олиш даражаси эса, кескин даражада ортган (100,0% гача). Этиотроп даволаш давомида (14 кундан сўнг) ушбу беморларда вагинал микробиоценоз қайтадан текширилганда лакто- ва бифидобактериялар миқдори янада камайганлиги аниқланди (мос равишда 5,46 ± 0,33 ва 4,60 ± 0,47 дан 1,13 ± 0,007 ва 1,85 ± 0,13 гача). Кандида авлодига мансуб замбуруғлар сони 5-5,5 маротабага кўтарилганлиги кузатилиб, 85% беморларда сузмасимон вагинал ажралма, қичишиш белгиларининг кучайганлиги қайд этилди. Факультатив бактерияларнинг миқдорий жиҳатдан ўзгариши эса шартли патоген микро-

организмларнинг камайиши ҳисобига рўй берди, яъни назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ушбу беморлар қин микрофлорасида *St.aureus*, лактонегатив *E.coli* миқдорининг 1,2 бараварга ошганлиги, яъни даволашдан олдинги нисбатан камайганлиги аниқланди. *Gardnerella vaginalis* ва *Trichomonas vaginalis* миқдори меъёрга нисбатан 1,6 маротабага ошганлиги аниқланди.

жадвал 1.

Гарднереллез ва трихомониаз билан касалланган аёллар қинида микроорганизмларнинг учраш даражаси

Микроорганизмлар номи	Микроорганизмларнинг учраши, %	
	Назорат гуруҳи	Микст инфекция (гарднереллез ва трихомониаз)
<i>Lactobacillus</i> spp.	95,0	51,6
<i>Bifidobacterium</i> spp.	85,0	48,4
<i>Bacteroides</i> spp.	15,0	38,7
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	25,0	38,7
<i>E. coli</i> ЛП	25,0	25,8
<i>E. coli</i> ЛН	10,0	38,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	22,6
<i>St.epidermidis</i>	55,0	35,5
<i>St.haemolyticus</i>	20,0	48,3
<i>Streptococcus</i> gr.A	-	19,3
<i>Streptococcus</i> gr.D	50,0	25,8
<i>Candida albicans</i>	35,0	61,3
<i>Gardnerella vaginalis</i>	5,0	100,0
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0	100,0

Қин индиген микроорганизмлари вакили бўлган лактобактериялар сонининг ўта камайиши даволашнинг биринчи кунидан про- ёки пребиотикларни тавсия қилиш лозимлигини кўрсатади. Факультатив бактериялар миқдорининг даволаш давомида даволашдан олдинги миқдори нисбатан камайса-да, меъёрий кўрсаткичларга нисбатан юқори кўрсаткичга эгалиги сақланиб қолмоқда, бу эса трихомоноз ва гарднереллез ташхиси қўйилган аёлларда вагинал ажралманинг бактериологик текширувдан ўтказилиши ва антибиотикларга сезгирлик текширувларининг олиб борилиши лозимлигини кўрсатмоқда.

Хулоса

1. Трихомониаз ва гарднереллез билан касалланган аёллар қин микробиоценозида дисбиоз ҳолати мажуд бўлиб, дисбиоз ҳолатининг ўзгаришлари индиген микрофлоранинг камайиб кетишига ва бунинг натижасида шартли патоген микроорганизмларнинг учраш фоизининг ошишига ва уларнинг миқдор жиҳатдан кўпайишига олиб келади.

2. Трихомонада ва гарднереллез таъсирида маҳаллий зарарланган жинсий аъзоларда яллиғланиш жараёнларини бошқа шартли патоген бактериялар таъсирида янада кучайишига сабабчи бўлади ва асорат сифатида даволаш жараёнларининг самарадорлигига салбий таъсир кўрсатади.

Адабиётлар

1. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Опыт микробиологической диагностики оппортунистических инфекций влагалища // Клин. Микробиология и Антимикробная Химиотерапия – 2001. –Т.3, №2. – С.190-194.
2. Бережной В.В., Крамарев С.А., Шунько Е.Е. Микрофлора человека и роль современных пробиотиков в её регуляции // Здоровье женщины. –2004. –№1 (17). – С.134-139.
3. Драник Г.Н. Клінічна імунологія і алергологія: Навчальний посібник. – Одеса: Астропринт, 1999. – 604 с.
4. Значение лактобактерий в организме человека и тактика правильного выбора зубиотика /И.Б.Ершова и др. //Журнал «Здоровье ребенка» –2008. –№1 (10). – С.15-19.
5. Коршунов В.М., Володин Н.Н., Агафонова С.А. и др. Влияние пробиотиков и биотерапевтических препаратов на иммунную систему организма хозяина // Педиатрия. –2002. –№5. – С.92-100.

6. Микроэкология влагалища: коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: учеб. пособие / В.М. Коршунов и др.; Рос. гос. мед. ун-т, Моск. ин-т мед.-социальной реабилитации и др. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. – 80 с.

7. Назарова Е.К., Гиммельфарб Е.И., Созаева Л.Г. Микробиоценоз влагалища и его нарушения. Этиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – Т.47, №4. – С.34-42.

8. Хужаева Ш.А. Айрим TORCH-инфекцияларида кин, ичак микрофлораси ва махаллий иммунитет тизим ҳолати, уларни коррекциялаш йўллари // Тиб. фанлари номз. дисс. – Тошкент, 2008.

9. Bonte C., Hertel C., Hammes W.P. Monitoring and survival of *Lactobacillus paracasei* LTH 2579 in food and the human intestinal tract // System. Appl. Microbiol. – 2000. № 23. – P. 260-266.

10. Gill H.S., Rutherford K.J., Cross M.L. et al. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019 // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. – Vol. 74, №6. – P. 833-839.

11. Pessi T., Sutas Y., Marttinen A. et al. Probiotics reinforce mucosal degradation of antigens in rats: Implications for therapeutic use of probiotics // Am. Soc. Nutr. Sci. – 2001. – P. 2313-2318.

12. Stebbins C.E., Galan J.E. Structural mimicry in bacterial virulence // Nature. – 2001. – Vol. 412. – P. 701-705. микроорганизмлар, трихомониаз, гарднереллез, нормальная микрофлора ва дисбиоз ва микрофлора ҳолати

ТРИХОМОНИАЗ ВА ГАРДНЕРЕЛЛЕЗ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ АЁЛЛАРДА ҚИН МИКРОФЛОРА ҲОЛАТИ

Курбанова С.Ю., Эргашева З.Н., Шомуратова Р.К.

Мақсад: трихомониаз ва гарднереллез билан касаллан-

ган микст инфекцияли репродуктив ёшдаги аёлларда қин микрофлора ҳолатини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** тадқиқот объекти сифатида ушбу лабораторияларга мурожат қилган 28 нафар репродуктив ёшдаги бемор аёл ва 15 нафар амалий соғлом аёллар назорат гуруҳи сифатида танлаб олинди. Текширилувчи материал қин биологик ажралмаси, текшириш усули микробиологик.

Натижа: барча текширилганларнинг анамнезида вагинал дисбиоз клиник белгилари аниқланди. Беморлар асосан вагинадан ажралма келиши, оғриқ, қичишиш белгиларига шикоят қилган. Бактериологик текширишларда олинган натижаларга трихомоноз ва гарднереллез билан беморларда қинда микробиоценознинг асосий вакиллари бўлган *Lactobacillus* spp. ва *Bifidobacterium* spp. ларнинг камайиши мос равишда қайд этилди. Кандида авлодига мансуб замбуруғлар сони 4-5 мартабага, *Gardnerella vaginalis* миқдори 3 мартабага ошганлиги аниқланди. **Хулоса:** трихомониаз ва гарднереллез билан касалланган аёллар қин микробиоценозида дисбиоз ҳолати мажуд бўлиб, дисбиоз ҳолатининг ўзгаришлари индиген микрофлоранинг камайиб кетишига ва бунинг натижасида шартли патоген микроорганизмларнинг учраш фойзининг ошишига ва уларнинг миқдор жиҳатдан кўпайишига олиб келади.

Калит сўзлар: микроорганизмлар, трихомониаз, гарднереллез, нормал микрофлора, дисбиоз.



НАРУШЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ, ВЫЗВАННЫХ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ ФЛОРОЙ, И ПУТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

Максудова Л.И.

ШАРТЛИ ПАТОГЕН БАКТЕРИЯЛАР ҚЎЗҒАТАДИГАН ЎТКИР ИЧАК ИНФЕКЦИЯЛАР ТАЪСИРИДА НОРМАЛ ИЧАК МИКРОФЛОРАСИНИ БУЗИЛИШИ ВА КОРРЕКЦИЯЛАШ ЙЎЛЛАРИ

Максудова Л.И.

DISTURBANCES OF THE STATE OF INTESTINAL MICROFLORA IN ACUTE INTESTINAL INFECTIONS CAUSED BY OPPORTUNISTIC FLORA AND THE WAYS OF THEIR CORRECTION

Maksudova L.I.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Мақсад: шартли патоген бактериялар қўзғатадиган ўткир ичак инфекциялар таъсирида нормал ичак микрофлорасини бузилиши ва коррекциялаш йўллари ишлаб чиқиш. **Материал ва усуллар:** кузатувда шартли патоген қўзғатадиган ўткир ичак инфекцияси билан касалланган 1 дан 7 гача ёшдаги 72 нафар бемор бўлган. Ўткир ичак инфекцияси касаллиги диагнози комплекс клинко-лаборатор усуллар ва эпидемиологик кўрсаткичлар асосида қўйилган. **Натижа:** олинган натижалар шуни кўрсатдики, шартли патоген инфекциялар қўзғатадиган ўткир ичак инфекциялари билан касалланган беморларни даволаш комплекс равишда олиб борилиши керак. Унда, қўзғатувчи микороорганизмларни зарарлантириш ва микрофлорага йўналтирилган равишда таъсир этиш, ҳамда ичак тизимини етишмаётган флора билан бойитиш (бифидо-, лакто-, колибактерии) мақсадга мувофиқдир. Даволашда энтерофурил, пробиотик энтерол, бундан кейин бифидумбактерин ва лактобактерин қўлланилганда барча ўрганилаётган кўрсаткичлар соғлом болаларникига яқинлаштиради. **Хулоса:** ичак антисептиги бўлмиш энтерофурил ва энтерол пробиотик патологик жараёни ўткир даврини қисқартиради. Касалликнинг ўрта оғир шаклида ичак тизимида нормал флорани ривожланиши учун тирик монокультуралардан (бифидумбактерин ва лактобактерин) пробиотикларни беморга буюрилади.

Калит сўзлар: болалар, ошқозон-ичак тизими, ўткир ичак инфекция, шартли патоген бактериялар, пробиотиклар.

Objective: To evaluate the intestinal microbiocenosis in children with acute intestinal infections caused by opportunistic bacteria, and to develop the principles of corrective therapy. **Materials and Methods:** 72 children with acute intestinal infections caused by conditionally pathogenic bacteria, aged from 1 to 7 years, were under observation. The diagnosis was established based on the results of complex clinical and laboratory and epidemiological studies. **Results:** Treatment of acute intestinal infections caused by opportunistic bacteria must necessarily be complex. It is necessary to purposefully influence the microflora with the destruction of undesirable microorganisms and the colonization of the intestine by the missing representatives of the flora (bifido-, lacto-, colibacteria). With the use of enterofuril and probiotics enterol, and subsequently bifidumbacterin and lactobacterin, all the indicators studied were approaching the values in healthy children. **Conclusions:** For the rapid development of normal intestinal flora with an average form of the disease, it is necessary to administer probiotics from living monocultures (bifidumbacterin and lactobacterin).

Key words: children, gastrointestinal tract, acute intestinal infections, conditionally pathogenic bacteria, probiotics.

В настоящее время отмечается рост острых кишечных инфекций (ОКИ), вызванных условно-патогенными бактериями (УПБ), которые занимают одно из первых мест в патологии детского возраста и являются самой частой причиной обращения за медицинской помощью. Заболевания характеризуются симптомами интоксикации и обезвоживания различной степени. От своевременности и адекватности лечебных мероприятий зависит исход заболевания, так как прослеживается тенденция к увеличению частоты септических заболеваний, вызванные такими возбудителями, как стафилококк, клебсиелла, протей, эшерихии [1,5]. Это можно связать с нерационально проводимой антибиотикотерапией и множественной лекарственной устойчивостью бактерий [2,6].

ОКИ, вызванные УПБ, приводят к формированию вторичных иммунодефицитных состояний. Знакомство с литературой по вопросам микробиоценоза кишечника (МК) у детей с ОКИ, вызванными УПБ, показало, что сведения о состоянии МК и его коррекции лекарственными препаратами у данных больных разноречивы.

Цель исследования

Оценка микробиоценоза кишечника у детей с ОКИ, вызванными УПБ, и разработка принципов корригирующей терапии.

Материал и методы

Под наблюдением находились 72 ребенка с ОКИ, вызванными УПБ, в возрасте от 1-го года до 7 лет. Детей от 1-го года до 3-х лет было 42 (59%), от 3-х до 7 лет – 30 (41%). Во всех группах отмечалась среднетяжелая форма заболевания. Диагноз ОКИ устанавливали на основании результатов клинко-лабораторных и эпидемиологических исследований. Преобладание УПБ кишечника было длительным или возникало периодически. При этом в патологический процесс вовлекается нервный аппарат кишечника, что приводило к нарушению его двигательной и секреторной функции. Основным методом диагностики явились клиническое, бактериологическое исследования кала и копрологическое исследование. Материалом служили фекальные массы, взятые от больных детей. Изучали качественный и количественный состав МК по методике Р.В. Эпштейна – Литвак и Ф.Л. Вильшанской с определением анаэробов в день поступления, на 5-7-й и 14-й день от начала лечения. При бактериологическом исследовании в кишечной группе патогенная флора не выявлена.

Традиционное лечение ОКИ предполагает устранение избыточного бактериального обсеменения тонкой и толстой кишки, восстановление нормальной микробной флоры, улучшение кишечного пищеварения и всасывания, восстановление нарушенной моторики кишечника и

повышение реактивности организма. Восстановление МК осуществляется с помощью антибактериальных препаратов, специфических фагов и пробиотиков, пребиотиков, симбиотиков [3,4].

Одна из задач исследования – оценка эффективности кишечного антисептика энтерофурила, его совместного применения с пробиотиком энтеролом в комплексе с базисной терапией на клиническое течение болезни и МК.

Больные со среднетяжёлой формой ОКИ, вызванные УПБ, в зависимости от применяемого метода лечения были разделены на группы: 25 детей 1-й группы с 1-го дня в комплексе с базисной терапией получали энтерофурил в течение 5-7 дней; 32 ребенка 2-й группа принимали энтерофурил и пробиотик энтерол в течение 5-7 дней; 15 детей 3-й группы с 5-7 дня после лечения энтерофурилом и энтеролом получали бифидумбактерин и лактобактерин в течение 10 дней. Энтерофурил детям до 3-х лет назначали в виде суспензии по 2,5 мл 3 раза в день, с 3-7 лет – по 1 капсуле (200 мг) 3 раза. Нитрофураны – эффективные и безопасные антибактериальные препараты, обладающие иммуногенным эффектом. После перорального применения энтерофурил практически не всасывается из пищеварительного тракта, антибактериальное действие его происходит исключительно в просвете кишечника. Препарат полностью выводится через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), обладает безопасностью, сохраняет нормальную микрофлору кишечника, препятствует развитию бактериальных осложнений, не оказывает гепатотоксического эффекта. В препарате энтерол содержится активное вещество *Saccharomyces boulardii*, которое не разрушается под воздействием кислой среды желудка и обладает генетически обусловленной устойчивостью к антибиотикам. Это позволяет назначать энтерол одновременно с антибактериальной терапией для профилактики дисбактериоза и диареи.

Результаты исследований были подвергнуты статистической обработке методом вариационной статистики по Стьюденту на персональном компьютере IBM PC/AT с использованием пакета прикладных программ статистики.

Результаты и обсуждение

Проведённые исследования показали, что клинические варианты течения ОКИ, вызванных УПБ, у детей разнообразны. Однако следует отметить некоторые общие черты заболевания: острое начало, температура до 38°C отмечалась у 42 (56%), вздутие живота – у 54 (75%), рвота – у 26 (36%), вялость – у всех пациентов (100%), схваткообразные боли в животе – у 45 (63%). Для разгара заболевания были характерны сухость и бледность кожных покровов, понижение их эластичности и тургора. Наблюдалось учащение стула до 8-12 раз (86%). Стул был жидким у 28 (38%) детей, кашицеобразным – у 44 (61%), примесь слизи в кале, которая сохранялась в течение длительного времени, – у 37 (43%).

Основная роль в развитии наблюдаемых нарушений принадлежит изменению состава кишечной микрофлоры, и в первую очередь избыточному бактериальному росту в тонкой кишке. Продукты метаболизма и токсины, продуцируемые УПБ, подавляют регенерацию слизистой оболочки и пролонгируют диспепсический синдром.

При поступлении дисбактериоз кишечника (ДК) диагностирован у 87% больных, в том числе II-III степень ДК отмечалась у 48 (76%) детей, IV степень – у 15 (23%). Бактериологический метод исследования с выделением чистой культуры выявил энтеропатогенные эшерихии у 21 (29%) больных, протеи – у 41 (56%), клебсиеллы – у 4 (5,6%), цитробактер – у 6 (8,3%). Наблюдалось уменьшение бифидофлоры и лактобактерий (100%) (рисунок).

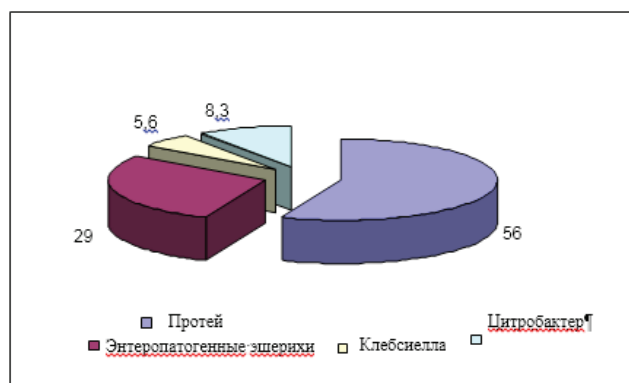


Рисунок. Частота выделения чистой культуры у детей с ОКИ, %.

При копрологическом исследовании в кале обнаруживались непереваренные мышечные и растительные волокна, нейтральный жир и зёрна крахмала, что свидетельствовало о нарушениях кишечного пищеварения и всасывания.

Лечение больных с ОКИ включало рациональное питание и ступенчатую схему применения лекарственных препаратов: первый этап – удаление УПБ (энтерофурил и пробиотик энтерол), второй – заселение представителями нормальной микрофлоры из живых монокультур (бифидумбактерин и лактобактерин) в течение 10 дней после проведённой терапии энтерофурилом и энтеролом.

Клинические наблюдения показали, что включение энтерофурила в комплексное лечение больных с ОКИ положительно влияло на основные проявления болезни, и в первую очередь на продолжительность и выраженность синдрома интоксикации. У детей 1-й группы отмечалось улучшение общего состояния, температура тела в среднем нормализовалась на 2-е сутки. Боли в животе уменьшались уже на 2-е сутки, исчезали к концу 2-3-х суток. В то же время симптомы поражения ЖКТ (метеоризм, урчание, диарея) оставались более длительное время (табл.). При совместном применении энтерофурила и энтерола средняя продолжительность диареи сокращалась (во 2-й группе 3,4±0,48 дня, в 1-й 6,2±1,3 дня, $p<0,05$). Полученные данные подтверждают о корригировании нарушенного микробиоценоза энтеролом, что объясняется ингибирующим действием препарата на представителей УПБ. Дети, получающие энтерофурил, находились в стационаре дольше (6,8±0,72 дня), чем дети, получающие энтерофурил и энтерол (4,4±0,53 дня). Однако восстановления МК не достигало защитного уровня. Кишечный дисбактериоз, выявленный перед выпиской, сохранялся у 37 (43%) реконвалесцентов. В 3-й группе в течение 1-й недели болезни стул нормализовался у 87% пациентов. К 10-120-му дню МК приблизился к норме. Вероятно, это связано с участием в его формировании и в процессах пищеварения нормальной экологии ЖКТ (табл.).

Таблица

Продолжительность (дни) основных симптомов у больных в зависимости от метода лечения, $M \pm m$

Клинический симптом	Энтерофурил, n=25	Энтерофурил+ энтерол, n=32	Бифидумбактерин+ лактобактерин, n=15
Повышение температуры	2,2±0,6	1,8±0,71	-
Рвота	2,1±0,44	1,6±0,57	-
Боли в животе	3,1±0,6	2,2±0,6*	-
Метеоризм	5,4±1,4	2,6±0,8	-
Диарея	6,2±1,3	3,4±0,48	-

Примечание: * $p<0,05$ по сравнению со 2-й группой.

Таким образом, лечение ОКИ, вызванных УПБ, обязательно должно быть комплексным. С целью коррекции дисбактериоза необходимо целенаправленное воздействие на микрофлору с уничтожением нежелательных микроорганизмов и заселение кишечника недостающими представителями флоры (бифидо-, лакто-, колибактерии). При применении энтерофурила и пробиотика энтерол, а в последующем бифидумбактерина и лактобактерина, все изучаемые показатели приближаются к таковым у здоровых детей.

Выводы

1. Острые кишечные инфекции у детей, вызванные условно-патогенной флорой, характеризуются доминированием среднетяжелых форм с более выраженными симптомами поражения желудочно-кишечного тракта.

2. Кишечный антисептик энтерофурил и пробиотик энтерол существенно укорачивают продолжительность острой фазы патологического процесса.

3. Для быстрого развития нормальной флоры кишечника при среднетяжелой форме заболевания необходимо назначение приёма пробиотиков из живых монокультур (бифидумбактерин и лактобактерин).

Литература

1. Гастроэнтерология: Учеб. пособие для студентов мед. вузов; Под ред. Д.И. Трухан, И.А. Викторова. – СПб: Спец. лит.-ра, 2013. – С. 255-273.
2. Иванько О.Г. Клинические аспекты антибиотик-ассоциированной диареи у детей // Соврем. педиатр. – 2014. – № 1. – С. 52-54.
3. Камилова А.Т., Султанходжаева Ш.С., Ахмедова И.М. Частота встречаемости и клинические особенности антибиотик-ассоциированных диарей // Педиатрия. – 2017. – №4. – С. 36-38.
4. Касымов И.А., Агзамова Т.А., Шоджалилова М.С. Синдромальная диагностика инфекционных болезней: Учеб. пособие. – Ташкент, 2014. – С. 48-56.
5. Миралимова Ш.М. Роль пробиотиков в лечении некоторых желудочно-кишечных заболеваний // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2014. – №5. – С. 993-100.

6. Мирзаева М.А., Тургунова Х.З., Атаходжаева Д.Р. Современное состояние этиологии острых кишечных заболеваний у детей // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2015. – №3. – С. 193-196.

НАРУШЕНИЯ СОСТОЯНИЯ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ, ВЫЗВАННЫХ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ ФЛОРОЙ, И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

Максудова Л.И.

Цель: оценка микробиоценоза кишечника у детей с острыми кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенными бактериями, и разработка принципов корректирующей терапии. **Материал и методы:** под наблюдением были 72 ребенка с острыми кишечными инфекциями, вызванными условно-патогенными бактериями, в возрасте от 1-го года до 7 лет. Диагноз устанавливали на основании результатов комплексных клинико-лабораторных и эпидемиологических исследований. **Результаты:** лечение острых кишечных инфекций, вызванных условно-патогенными бактериями, обязательно должно быть комплексным. Необходимо целенаправленное воздействие на микрофлору с уничтожением нежелательных микроорганизмов и заселение кишечника недостающими представителями флоры (бифидо-, лакто-, колибактерии). При применении энтерофурила и пробиотика энтерол, а в последующем бифидумбактерина и лактобактерина все изучаемые показатели приближались к значениям у здоровых детей. **Выводы:** для быстрого развития нормальной флоры кишечника при среднетяжелой форме заболевания необходимо назначение пробиотиков из живых монокультур (бифидумбактерин и лактобактерин).

Ключевые слова: дети, желудочно-кишечный тракт, острые кишечные инфекции, условно-патогенные бактерии, пробиотики.

ВЫСОКАЯ АМПУТАЦИЯ КОНЕЧНОСТИ: РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ

Матмуротов К.Ж.

ОЁҚЛАР ЮҚОРИ АМПУТАЦИЯСИ: КРИТИК ИШЕМИЯНИ ДАВОЛАШНИНГ ЕЧИМИМИ

Матмуротов К.Ж.

HIGH AMPUTATION OF LIMB: THE SOLUTION OF THE PROBLEM OF TREATMENT FOR CRITICAL ISCHEMIA

Matmurotov K.J.

Ташкентская медицинская академия

Мақсад: оёқлар критик ишемияси натижасида ампутация (болдир, сон) қилинган беморлар ҳаёт тарзига таъсир қилувчи омилларни ўрганиш. **Материал ва усуллар:** Республика йирингли жарроҳлик ва қандли диабетнинг жарроҳлик асоратлари марказида оёқлар критик ишемияси бўлган стационар даволанган ва ампутация қилинган 885 та бемор натижалари таҳлил қилинди. **Натижа:** бажарилган ампутациядан кейин дастлабки бир йил ичида ўлим кўрсаткичи: асосий гуруҳда – 52,7%, назорат гуруҳида – 68,2%, ($p < 0,05$). 2 йилдан сўнг ўлган беморлар асосий гуруҳда 19,8%, назорат гуруҳида – 49,3%. Охириги 3 йилликда асосий гуруҳда ўлим даражаси – 13,4% га тенг бўлди, назорат гуруҳида эса 26,7% ни ташкил қилди. **Хулоса:** оёқлар юқори ампутацияси бажарилган беморларда яллиғланишга қарши статусни баҳолаш бевосита амалиётдан кейинги даврда ва узоқ даврларда катта аҳамиятга эга. SIRSнинг балларига қараб оёқлар критик ишемиясида ампутация қилинган беморларда клиник натижани аниқлаш мумкин.

Калит сўзлар: критик ишемия, ампутация, қандли диабет, йирингли-некротик жароҳат.

Objective: To study the factors affecting the quality of life of patients with critical ischemia of lower limbs after high amputation (shin, thigh). **Materials and Methods:** There were analyzed the results of treatment of 885 patients with critical ischemia of lower limbs, who had received inpatient treatment at the Republican Center for Purulent Surgery and Surgical Complications of Diabetes Mellitus at the 2nd Clinic of the Tashkent Medical Academy for 2002-2017. **Results:** Mortality at the end of 1 year after amputation of the limb in the groups was as follows: in the patients of main group - 52.7%, in control group - 68.2% ($P < 0.05$). After 2 years, the number of deaths in the group of patients in the main group was 19.8%, and in the control group - 49.3% ($P < 0.05$); while after 3-year follow-up, it was 13.4% and 26.7%, respectively. **Conclusions:** Evaluation of anti-inflammatory status during the treatment of patients after high limb amputation is a significant prognostic sign that determines both immediate and long-term results of treatment. Based on the scoring of SIRS signs, a clinical outcome can be predicted in patients with critical ischemia of lower limbs, who underwent high amputation.

Key words: critical ischemia, amputation, diabetic mellitus, purulent-necrotic process.

Актуальность лечения критической ишемии нижних конечностей (КИНК) обусловлена неуклонно растущей заболеваемостью окклюзирующими заболеваниями сосудов, в основном – периферических артерий нижних конечностей [1,16]. По данным литературы, развитие критической ишемии, свидетельствующей о полной декомпенсации кровообращения на стопе и голени, наблюдается с частотой 400-1000 на 1 млн населения в год, или у 15-20% больных с окклюзирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей [2,7]. Согласно прогнозам ВОЗ, в ближайшие годы этот показатель будет возрастать на 5-7% [1,14]. Ожидаемая смертность пациентов с КИНК увеличивается с 25% [3] в течение первого года развития синдрома до 60-70% [4,6,11]. Согласно сведениям TASCII [12], критическая ишемия нижних конечностей развивается с частотой до 250-500 случаев в год на 1 млн населения, а частота ампутаций за последние 25 лет не уменьшается [8,13,15]. Основной причиной ампутаций нижних конечностей являются диабетическая микроангиопатия на фоне синдрома диабетической стопы [2,9,10].

Несмотря на развитие современной сосудистой хирургии, разработку и появление новых методов консервативного и оперативного лечения, частота ампутаций при хронической критической ишемии нижних конечностей не имеет тенденции к снижению. Эти операции выполняются у 25% больных с облитерирующими заболеваниями периферических сосудов [4,12].

Как показывает анализ литературы, нуждаемость в высокой ампутации (голени, бедра) достигает 52-95% в

течение 3-х лет от начала развития КИНК [12] и сопровождается общей смертностью от 10-40 до 71% в течение ближайших 2-3-х лет [16].

По данным ряда авторов, летальность в послеоперационном периоде после ампутаций колеблется от 15 до 43,7%, а в некоторых возрастных категориях превышает 50% [4,11]. Высокая смертность обусловлена, в первую очередь, гнойно-септическими и сердечно-сосудистыми осложнениями, возникающими после высоких ампутаций выше коленного сустава [8]. Так, количество послеоперационных гнойно-некротических осложнений со стороны ампутационной культы конечности достигает угрожающих размеров – 20-65% [1,7]. Даже высокая ампутация на уровне верхней или средней трети бедра сопровождается чрезвычайно высоким уровнем гнойно-некротических осложнений, которые, в свою очередь, существенно увеличивают послеоперационную летальность, длительность стационарного и последующего амбулаторного лечения и связанные с этим материальные затраты [11].

Все чаще многие авторы развитие КИНК рассматривается с позиции системного воспаления, так как синдром системного воспалительного ответа (SIRS) представляет собой универсальный генерализованный ответ организма на различные повреждающие воздействия (хирургические вмешательства, критическая ишемия, гнойные осложнения культы).

В отделении гнойной хирургии и хирургических осложнений сахарного диабета при 2-й клинике ТМА в течение многих лет обсуждается практическое применение концепции о возможности прогнозирования клинических

исходов у пациентов с критической ишемией на основании SIRS. Разработаны схемы прогнозирования и лечения больных с КИНК на фоне сахарного диабета.

Несмотря на многовековую историю хирургии, эффективные методы лечения больных с критической ишемией конечностей, подвергшихся высокой ампутации, не разработаны, что ставит эту проблему в ряд наиболее актуальных не только с медицинской, но и с социальной точки зрения [5,9].

Цель исследования

Изучение факторов, влияющие на качество жизни пациентов с критической ишемией нижних конечностей в отдаленные сроки после высокых ампутаций (голени, бедра).

Материал и методы

Проанализированы результаты лечения 885 пациентов с критической ишемией нижних конечностей, находившихся на лечении в отделении гнойной хирургии и хирургических осложнений сахарного диабета при 2-й клинике Ташкентской медицинской академии в 2002-2017 г., которым была выполнена высокая ампутация (на уровне бедра, голени). Степень ишемии у пациентов определяли по классификации стадий хронической артериальной недостаточности нижних конечностей по R. Fontaine (1954) в модификации А.В. Покровского. Среди больных было 632 (71,4%) мужчины и 253 (28,6%) женщины. Средний возраст пациентов 65,8±3,6 года (от 37 лет до 91 года). Длительность основного заболевания – от 1-го года до 19 лет. Причиной, приведшей к развитию терминальной стадии КИНК, в большинстве случаев явилась диабетическая микроангиопатия на фоне синдрома диабетической стопы (СДС). В то же время у ряда больных был выявлен облитерирующий атеросклероз и облитерирующий атеросклероз (макроангиопатия).

Первичная высокая ампутация (первая операция по поводу данного заболевания: без предшествующих артериальных реконструктивных вмешательств) выполнена 196 (22,1%) больным с критической ишемией нижних конечностей. Вторичная ампутация (после открытых реконструктивных оперативных вмешательств и предварительно перенесенной реваскуляризации периферического артериального русла) произведена 689 (77,9%) пациентам. У 237 (26,8%) больных вторичная ампутация конечности выполнена без выписки их из стационара.

Для определения уровня ампутации проводили ультразвуковое дуплексное ангиосканирование, мультиспиральную компьютерную ангиографию сосудов нижних конечностей.

Наряду с классическими признаками R.C. Bone (лейкоцитоз, гипертермия, тахипноэ, тахикардия), хорошо известны и другие клинические проявления системного и локального воспаления: повышение уровня С-реактивного белка, фибриногена, лактата и др. Эти «второстепенные» проявления были проанализированы и определены как «малые» признаки SIRS. Классические же признаки вносили больший вклад в системное воспаление и определены как «большие» (табл 1).

Таблица 1

Унифицированная диагностика ССВР у больных с КИНК

«Большие» признаки	«Малые» признаки	
1 балл	0,5 балла	0,2 балла
- Температура тела (>38°С или <36°С) - Тахикардия - Тахипноэ - Количество лейкоцитов (>12-109/л или <4-109/л)	- Лихорадка (37,0-38,0°С) - Лейкоцитоз (9-12-109/л) - Лейкоцитарный сдвиг (>6% молодых форм) - Наличие трофических изменений - Наличие СРБ - Повышение уровня фибриногена	- Боли в покое в голени и стопе - Отек голени и стопы - Гиперемия кожных покровов голени и стопы - Гиперлактатемия

Таким образом, все признаки были разделены на три качественные группы с нарастающей балльной оценкой, на основании которых была сформирована унифицированная диагностическая таблица. Принцип использова-

ния прогностической таблицы заключается в суммировании баллов имеющихся признаков. Оценка результатов производилась в день госпитализации и на 3-й и 7-й дни наблюдения в стационаре. Каждому из признаков в зависимости от степени их значимости присваивается балльная оценка. Для больших признаков – 1 балл. Для «малых» признаков – 0,5 или 0,2 балла. По данным унифицированной таблицы были вычислены клинические исходы у пациентов с КИНК, а также степень их вероятности (табл. 2):

- если суммированный оценочный балл больного находится в пределах 5,2-8,5 балла, то с вероятностью в 70% можно утверждать, что больного ожидает выздоровление;
- если суммированный оценочный балл больного находится в пределах 8,6-13,5 балла, то с вероятностью в 70% можно утверждать, что у больного разовьются осложнения;
- если суммированный оценочный балл больше 13,55 балла, то можно сказать, что с вероятностью более 70% больного ожидает летальный исход.

Пациенты с КИНК, перенесшие высокую ампутацию, были разделены на 2 группы: контрольную и основную. У 531 больного основной группы в послеоперационном периоде рассчитывали клинический исход на основании вышеуказанной прогностической модели (табл. 2).

Таблица 2

Клинические исходы у пациентов с КИНК

Клинический исход	Сумма баллов	Степень вероятности, %
Выздоровление	5,2-8,6	70
Осложнения	8,6-13,5	70
Летальный исход	≥13,5	70

В зависимости от прогноза рассчитывался лечебный алгоритм. В контрольной группе 354 больных получали базисную терапию без определения прогностического алгоритма.

Все пациенты основной группы были оценены по унифицированной таблице (подсчет суммы баллов) перед операцией (в день операции) и в динамике (на 3-й и 7-е сут после высокой ампутации). В результате подсчета баллов были получены индивидуализированные суммы баллов, специфичные для каждого больного. При вычислении суммы баллов по унифицированной таблице по выраженности ССВР пациенты были разделены на 3 различные прогностические группы (табл. 3).

Таблица 3

Степень риска у пациентов, перенесших высокую ампутацию

Степень риска	Клинический исход	Сумма баллов	Степень вероятности, %
Низкий	Выздоровление	5,2-8,6	70
Повышенный	Осложнения	8,6-13,5	70
Высокий	Летальный исход	≥13,5	70

Больные были разделены на 3 группы в зависимости от результата лечения: выздоровление, осложнения и гибель. В группу с низким риском осложнения вошли пациенты с 5,2 по 8,6 балла, высокая вероятность осложнений наблюдалась у больных с количеством баллов свыше 13,5, что чаще всего приводило к гибели пациента.

В зависимости от принадлежности к какой-либо группе возможно с 70% долей вероятности прогнозировать клинический исход. Все пациенты в послеоперационном периоде получали базисную консервативную терапию.

Полученные результаты

Распределение пациентов в зависимости от степени риска пациенты основной группы показано в таблице 4. Из таблицы видно, что наибольшее число пациентов, выздоровевших без осложнений, отмечалось среди лиц с низ-

ким риском (25%), среди пациентов с повышенным риском осложнения имели место у 21%. В группе высокого риска (выраженные параметры ССВР) летальный исход наступил у 16% пациентов.

Как показал анализ полученных результатов, частота осложнений при повышенном риске достигала 21%, реконвалесценция ССВР наиболее часто наблюдалась у пациентов с низкой степенью риска.

Таблица 4
Распределение пациентов основной группы в зависимости от клинического исхода, абс. (%)

Всего больных, n=531	Низкий риск	Повышенный риск	Высокий риск	p
Выздоровление без осложнений	133 (25)	37 (7)	21 (4)	<0,05
Осложнения	21 (4)	112 (21)	69 (13)	<0,05
Летальный исход	11 (2)	42 (8)	85 (16)	<0,05

Все наблюдаемые нами пациенты в зависимости от выраженности признаков ССВР и схемы базисного лечения были разделены на две группы: основную и контрольную. Как видно из таблицы 5, выздоровление с первичным натяжением культи в основной группе наблюдалось у 38,7% больных, в контрольной – у 22,9%. Гнойно-септические локальные признаки наблюдались в контрольной группе – у 37,4%.

Таблица 5
Распределение пациентов в зависимости от клинического исхода, абс. (%)

Исход	Основная группа, n=531	Контрольная группа, n=354	p
Выздоровление без осложнения	205 (38,7)	81 (22,9)	<0,05
Осложнения	155 (29,1)	132 (37,4)	<0,05
Летальный исход	171 (32,2)	141 (39,7)	<0,05

Необходимо отметить, что у пациентов после высоких ампутаций наблюдался ряд осложнений как местного, так и системного характера. В момент у большинства больных с критической ишемией и/или гангреной конечности имелись сопутствующие заболевания, которые ухудшали результаты лечения и затрудняли как подготовку к операции, так и ведение послеоперационного периода. При этом отмечалось достоверное уменьшение частоты осложнений, которые относились к разряду гнойно-некротических: нагноения культи имели место у 13,6%; некроз культи – у 8,3%. Полиорганная недостаточность отмечалась у 7,1% пациентов, тромбоэмболия легочной артерии – у 6,8%;

Следует отметить, что у наших пациентов часто наблюдались осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые в основной группе имели место у 25%, в контрольной – у 28,2% (табл 6).

Таблица 6
Осложнения после высокой ампутации у наблюдаемых больных, %

Осложнение	Основная группа	Контрольная группа	p
Нагноение культи	11,7	24,1	<0,05
Некроз культи	9,2	17,5	<0,05
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	25	28,2	>0,05
Острый инфаркт миокарда	10,2	9,8	>0,05
Острая почечная недостаточность	4,8	5,1	>0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения	11,4	10,6	>0,05
Полиорганная недостаточность	19,2	26,1	<0,05
Пневмония	9,5	9,7	>0,05
ТЭЛА	18,5	25,3	<0,05

Данные о причинах летальных исходов в сравниваемых группах приведены в таблице 7. Основной причиной смерти непосредственно после ампутации служили

гнойные осложнения с исходом в сепсис с полиорганной недостаточностью и прогрессирующая сердечно-сосудистая недостаточность (разница при этом составила 8%). Тромбоэмболические осложнения в контрольной группе встречались у 26,8% больных, в основной – у 19,3%. Острое нарушение мозгового кровообращения в двух группах отмечалось почти с одинаковой частотой – соответственно у 17,4 и 19,2% больных.

Таблица 7
Причины летальных исходов у наблюдаемых больных, %

Причина смерти	Основная группа	Контрольная группа	p
Сепсис и полиорганная недостаточность	19,5	27,9	<0,05
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	21,4	29,5	<0,05
Острый инфаркт миокарда	19,2	21,4	>0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения	17,4	19,2	>0,05
ТЭЛА	19,3	26,8	<0,05
Мезентериальный тромбоз	5,3	8,2	>0,05

После выписки из стационара контроль за состоянием пациентов и результатами лечения осуществлялся посредством телефонных опросов и периодических проводимых консультативных осмотров в амбулаторных условиях.

Обсуждение

Исходы лечения удалось проследить в сроки от 1-го до 36 месяцев. Для оценки вероятности наступления летального исхода после проведенной операции в разные периоды использовали таблицы времени жизни, метод оценки Каплана – Мейера. Наблюдения делили на полные и неполные (цензурированные). Наблюдения от момента операции до летального исхода считали полными. Наблюдения, когда исход неизвестен, но известен интервал времени от момента операции и до включения пациента в исследование или пациент жизнеспособен до настоящего времени, могли быть отнесены к неполным, или цензурированным.

Данная функция выживания состояла из произведения нескольких сомножителей. Для удобства интерпретации на графике полные наблюдения помечены точками, неполные отмечены пустыми квадратиками.

По оси ординат обозначена кумулятивная выживаемость в процентах, а по оси абсцисс – время жизни пациентов в месяцах (рисунок).



Рисунок. Общая выживаемость больных с КИНК (по Каплану - Мейеру) после ампутации в сроки наблюдения до 36 мес.

Изучение смертности в общей выборке пациентов показало, что со временем наблюдается неуклонный рост летальности. К концу 1-го года после выполненной ампутации конечности смертность среди больных основной группы составляла 52,7%, контрольной – 68,2% (p<0,05).

Через 2 года число умерших в основной группе составило 19,8%, в контрольной – 49,3% ($p<0,05$). На 36-м месяце наблюдения в основной группе умерли 13,4% больных, в контрольной группе на последнем 29-м месяцев наблюдения летальность составила 26,7%.

Таким образом, можно говорить о том, что применение прогностического и индивидуального лечебного алгоритма способствовало достоверному снижению количества осложнений и летальных исходов в основной группе пациентов как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде.

Выводы

1. Оценка противовоспалительного статуса в ходе лечения пациентов, перенесших высокую ампутацию конечности, является значимым прогностическим признаком, определяющим как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения. На основании балльной оценки признаков SIRS можно прогнозировать клинический исход у пациентов с КИНК, перенесших высокую ампутацию.

2. Для более детальной оценки противовоспалительного статуса проведен глубокий анализ признаков SIRS, результатом которого стало формирование трех групп риска: низкого, повышенного и высокого.

3. Применение предложенного лечебно-прогностического алгоритма позволило снизить частоту гнойно-некротических осложнений на 13,6%, а также летальность на 8,6% по сравнению с больными, которые получали стандартную «базисную» терапию. После 1-го года летальность по сравнению с контролем снизилась на 8,6%, после 2-го года на 5,2%.

4. Отдаленные результаты подтверждают правильность выбранной индивидуальной тактики лечения у пациентов с КИНК на фоне сахарного диабета после перенесенной высокой ампутации, что позволило улучшить их качество жизни.

Литература

1. Абышов Н.С., Закирджаяв Э.Д. Ближайшие результаты «больших» ампутаций у больных с окклюзионными заболеваниями артерий нижних конечностей // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. – 2005. – №11. – С. 15-19.
2. Багненко С.Ф. и др. Лечение критической ишемии нижних конечностей методом целевой малообъемной гемоперфузии: Метод. рекомендации. – СПб, 2013. – 7 с.
3. Гавриленко А.В. и др. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения больных «молодого» и «старшего» возраста с поражением артерий в инфраингвинальном сегменте // Сердечно-сосуд. заболевания. – 2012. – Т. 3, №11. – С.1 38.
4. Бурлева Е.П. Значение клинко-эпидемиологического и экономического анализа для организации помощи пациентам с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей // Ангиол. и сосуд. хирургия. – 2011. – №4. – С. 15-19.
5. Гаинов А.Д., Гаинов А.Д., Камолов А.Н. Ампутации нижних конечностей при их хронической критической ишемии // Кардиол. и сердечно-сосуд. хирургия. – 2009. – №2. – С. 40-46.
6. Ерюхин И.А., Светухин А.М., Шляпников С.А. Сепсис в хирургической клинике // Инфекции и антимикроб. терапия. – 2014. – Т. 4, №1. – С. 7-11.

7. Золотов Г.К. Облитерирующие заболевания артерий. Хирургическое лечение и реабилитация больных с утратой конечности. – М.: Медицина, 2016. – 432 с.

8. Калмыков Е.Л. Ампутации нижних конечностей у больных с облитерирующими заболеваниями сосудов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Душанбе, 2011. – 22 с.

9. Покровский А.В., Зотиков А.Е. Перспективы и действительность в лечении атеросклеротических поражений аорты. – М.: Медицина, 2008. – 192 с.

10. Савельев В.С., Кошкин В.С., Каралкин А.В. Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. – М.: МИА, 2010. – 214 с.

11. Ткаченко А.Н. и др. Прогностические критерии летальных исходов при проведении ампутаций нижней конечности у больных пожилого и старческого возраста // Medical Sci. – 2015. – №9. – С. 304-308.

12. Biamino G. et al. Critical limb ischemia: new techniques for complex interventions. – HMP Communication, 2014. – P. 72.

13. Castelli G. et al. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction // Crit. Care. – 2013. – Vol. 8. – P. 234-242.

14. Dormandy J.A. et al. Major amputations // Semin Vasc. Surg. – 2009. – Vol. 73. – P. 321.

15. Eskelinen E. et al. Major amputation incidence decreases both in non-diabetic and in diabetic patients in Helsinki // Scand. J. Surg. – 2016. – Vol. 95. – P. 185-189.

16. Johannesson A. et al. Incidence of lower-limb amputation in the diabetic and nondiabetic general population // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 32, №2. – P. 275-280.

ВЫСОКАЯ АМПУТАЦИЯ КОНЕЧНОСТИ: РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ

Матмуротов К.Ж.

Цель: оценка факторов, влияющие на качество жизни пациентов с критической ишемией нижних конечностей после высокой ампутации (голена, бедра). **Материал и методы:** проанализированы результаты лечения 885 больных с критической ишемией нижних конечностей, находившихся на стационарном лечении в Республиканском центре гнойной хирургии и хирургических осложнений сахарного диабета при 2-й клинике Ташкентской медицинской академии. **Результаты:** к концу 1-го года после выполненной ампутации конечности смертность среди больных основной группы составила 52,7%, контрольной группы – 68,2% ($p<0,05$), через 2 года – соответственно 19,8 и 49,3% ($p<0,05$), через 3 года – 13,4 и 26,7%. **Выводы:** оценка противовоспалительного статуса, проводимая в ходе лечения пациентов, перенесших высокую ампутацию конечности, является значимым прогностическим признаком, определяющим как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения. На основании балльной оценки признаков SIRS можно прогнозировать клинический исход у пациентов с критической ишемией нижних конечностей, перенесших высокую ампутацию.

Ключевые слова: критическая ишемия, ампутация, сахарный диабет, гнойно-некротическое поражение.

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Машарипов А.С.

ОҒИР КРАНИО ЦЕРЕБРАЛ ЖАРОҲАТДА ЖИГАР ВА БУЙРАКЛАРДАГИ МОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАРНИНГ ЎЗИГА ХОСЛИГИ

Машарипов А.С.

FEATURES OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER AND KIDNEYS AFTER SEVERE HEAD INJURY

Masharipov A.S.

Ташкентская медицинская академия

Мақсад: жароҳатларни олган вақтини аниқлаш мақсадида жигар ва буйраклардаги морфологик ўзгаришлар ўрганиб чиқилган. **Материал ва усуллар:** ўрганиш жараёнида 140 та ўлим билан яқунланган оғир бош мия жароҳатлари билан кечган ҳолатлар таҳлил қилинган. Травма ва ўлимнинг бошланиши маълум бўлганлиги сабабли, шикастлангандан сўнг ички органлардаги морфологик ўзгаришларни ўрганишдаги асосий мезонлар қурбонларнинг ҳаёт давомийлиги эди. **Натижа:** бош мия жароҳатидан кейинги даврдаги жигардаги ўткир дисциркулятор ва геморрагик ўзгаришлар жароҳатдан кейинги тез ўлимдан дарак беришини, бўлакчалар марказидаги модда алмашинув-дистрофик ва некробиотик ўзгаришларнинг ўсиб бориши 24 чи соатларга тўғри келишини, бўлакчалар марказидаги массив қон қуйилишлар, центрлобуляр некроз кўринишидаги “шокли жигар” манзараси жароҳат 3-4 – ҳафталик эканлигини кўрсатди. Бош мия жароҳатидан кейин биринчи соатларда буйракларда яққол ифодаланган дисциркулятор ва геморрагик ўзгаришлар, 24 соатдан кейин буйрак эгри-бугри каналчалари эпителийсидаги ишемик модда алмашинув-дистрофик ва некротик ўзгаришлар ортиб боради. 3-4 кунга келиб эса шокли буйрак кортикал некрозининг морфологик манзараси ривожланади. **Хулоса:** бош мия жароҳатидан кейин жигар ва буйраклар, шу жумладан бошқа аъзолардаги патоморфологик ўзгаришларни маълум кетма-кетликда ривожланиши, бош мия жароҳатини етказилиш вақтини аниқлаш имконини беради. **Калит сўзлар:** жиддий бош мия жароҳати, травма, жигар жароҳатининг даврийлиги, деярли патоморфологик ўзгаришлар.

Objective: To study the morphological changes in the internal organs to determine the prescription of craniocerebral trauma.

Materials and Methods: 140 cases of severe craniocerebral trauma with fatal outcome were included in the study, when the time of trauma and the onset of death was known, as the main criterion in the study of morphological changes in internal organs after trauma was the life expectancy of the victims. **Results:** The prevalence of acute dyscirculatory and hemorrhagic changes in the liver testifies to the rapid death of craniocerebral trauma, the increase in metabolic-dystrophic and necrobiotic phenomena in the center of the lobules corresponds to 24 hours, the picture of “shock liver” in the form of massive hemorrhages, centrolobular necrosis and diffuse disorganization of the stroma -Vascular components indicate a 3-4-day old injury. **Conclusions:** Pathomorphological changes that develop in a certain sequence after a craniocerebral trauma in the liver and kidneys, as well as in other organs, allow to establish the prescription of its application.

Key words: severe craniocerebral injury, prescription of injury, liver, almost, pathomorphological changes.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) – один из наиболее частых видов травматизма, который приводит к летальному исходу. В среднем вследствие ЧМТ погибают 13-21% от общего числа лиц, умерших насильственной смертью. Повреждения черепа и головного мозга наблюдаются преимущественно среди лиц в возрасте 20-50 лет, то есть у наиболее социально активной категории населения. У мужчин данный вид травмы встречается в 3 раза чаще, чем у женщин [6].

В общей структуре травматизма повреждения центральной нервной системы составляет до 30-40%, а среди причин инвалидизации населения, наступившей вследствие всех травм, они выходят на первое место, составляя 25-30%. В связи с этим данная проблема приобретает все большую актуальность как в медицине, так и в обществе в целом [2].

Черепно-мозговая травма оказывает генерализованное воздействие на организм, вызывая общую адаптационную реакцию, проявляющуюся комплексом патофизиологических, биохимических и морфологических изменений не только в зоне непосредственного механического повреждения, но и в различных системах организма [3-5]. Для судебно-медицинской экспертизы большое научное и практическое значение имеет определение времени, прошедшего с момента нанесения ЧМТ, то есть. давности получения травмы [1,7].

Цель исследования

Изучение морфологических изменений внутренних органов для определения давности получения травмы.

Материал и методы

В исследование были включены лишь те случаи ЧМТ, когда было известно время травмы и наступления смерти, так как основным критерием при изучении морфологических изменений во внутренних органах после получения тяжелой ЧМТ служила продолжительность жизни пострадавших.

Проанализировано 140 случаев тяжелой ЧМТ со смертельным исходом. В 53 (37,86%) случаях смерть наступила быстро, на месте травмы, в 11 (7,86%) смерть зарегистрирована при поступлении в стационар, в остальных 76 (54,28%) смерть наступила в стационаре в различные сроки после получения ЧМТ. Закрытые ЧМТ встречались в 98 (70%) случаях, открытые, но не проникающие – в 33 (24%), открытые проникающие, то есть с нарушением целостности твердой мозговой оболочки, – в остальных 9 (6,4%).

Так как наиболее уязвимыми при ЧМТ являются так называемые «шоковые» органы (печень, почки и др.), в первую очередь морфологические изменения были изучены в этих органах в зависимости от времени их переживания после получения тяжелой ЧМТ. Непосредственной причиной смерти в 75,6% случаев явились тяжелые ЧМТ

в виде тотальной контузии и компрессии головного мозга, в 14,3% смерть наступила от кровоизлияния в желудочки мозга, в 10% случаев причиной смерти явился травматический шок.

В большинстве случаев смерть наступала от тяжёлой ЧМТ в результате дорожно-транспортных происшествий (ДТП) – 57 (40,71%), бытовые травмы имели место в 40 (28,5%) случаях, падения с высоты – в 30 (21,4%), железнодорожные происшествия – в 8 (5,7%). В 5 (3,6%) случаях обстоятельства травмы были неизвестны. Из числа пострадавших с ЧМТ было 96 мужчин и 44 женщины.

Судебно-медицинское вскрытие трупов производили обычно в первые часы после наступления смерти, но не позднее чем через сутки. Кусочки внутренних органов фиксировали в 12% нейтральном формалине, срезы парафиновых блоков окрашивали гематоксилином и эозином по Ван-Гизону и Маллори.

Результаты

Основной акцент в работе был сделан на оценку морфологических изменений во внутренних (печень и почки) органах в динамике в зависимости от срока продолжительности жизни больных после черепно-мозговой травмы, поэтому весь материал был разделён на 6 групп (табл.).

Таблица

Распределение потерпевших от ЧМТ в зависимости от продолжительности жизни после получения ЧМТ

Группа	Число случаев, абс. (%)		Время, прошедшее после получения ЧМТ (до наступления смерти)
1-я	52	37,14	«Смерть на месте»
2-я	11	7,8	Смерть через 2 ч
3-я	11	7,8	Смерть через 12 ч
4-я	13	9,29	Смерть через 24 ч
5-я	12	8,57	Смерть через 48 ч
6-я	41	29,28	Смерть через 72 ч и более
Всего	140	100	

При изучении динамики морфологических изменений внутренних органов в качестве исходных данных служили случаи быстрой смерти («смерть на месте») после ЧМТ, при которой ещё не проявляются патологические изменения во внутренних органах.

В печени первоначально развиваются дисциркуляторные изменения в виде расширения и полнокровия центральных вен и синусоидов, в последующем наблюдается повышение проницаемости стенки их, далее присоединя-

ется мукоидное и фибриноидное набухание соединительнотканых структур с развитием фибриноидного некроза и появлением очагов массивного кровоизлияния (рис. 1). Присоединение деструктивных явлений со стороны строма-сосудистых компонентов сопровождалось инфильтрацией их нейтрофильными лейкоцитами, лимфоидными клетками и макрофагами. Дисциркуляторные и деструктивные изменения стромы печени сопровождалось оголением и отделением гепатоцитов от стромы, которые подвергались выраженным дистрофическим изменениям в виде вакуолярной, гиалиново-капельной дистрофии и холестаза. Разрушение балочного расположения гепатоцитов, разделение их на отдельные клетки сопровождалось развитием «шокового органа» или «шоковой печени» в виде разбросанных гепатоцитов, кариопикноза и кариолизиса ядер с появлением очагов некроза (рис. 2).

При смертельной ЧМТ в печени со временем развиваются патоморфологические изменения в виде дисциркуляторных, обменно-дистрофических, и деструктивно-некротических явлений. В ранние сроки после ЧМТ в печени в центре долек наблюдаются дисциркуляторные процессы в виде венозного полнокровия, диапедезного и васкулорексисного кровоизлияния. Через 12 часов к ним присоединяются дистрофические и некротические изменения в гепатоцитах, которые нарастают в последующие сроки и к 48 и 72 часам занимают основную площадь общепатологических изменений.

В почках первоначально развиваются дезорганизации соединительнотканых структур в виде мукоидного и фибриноидного набухания, затем присоединяется пролиферативные изменения соединительнотканых клеток и утолщение базальной мембраны и выраженное полнокровие капилляров (рис. 3) капиллярной сети клубочков. Базальная мембрана становится извилистой и неровной за счет появления утолщенных гематоксилиновых очагов. Мезангиальные и эндотелиальные клетки пролиферируются и гипертрофируются с увеличением количества фибриллярных структур в эктоплазме и вокруг базальной мембраны. Так, в начальных сроках исследования определяется развитие очаговой пролиферативной интракапиллярной регенерации клубочков, в последующем процесс переходит в диффузный пролиферативно-мембранозный регенерат с появлением в межтубулярной ткани лимфоидной инфильтрации. В относительно длительные сроки эксперимента под действием травмы головного мозга вышеописанные патоморфологические изменения заканчиваются с развитием хронического токсического интерстициального пиелонефрита.

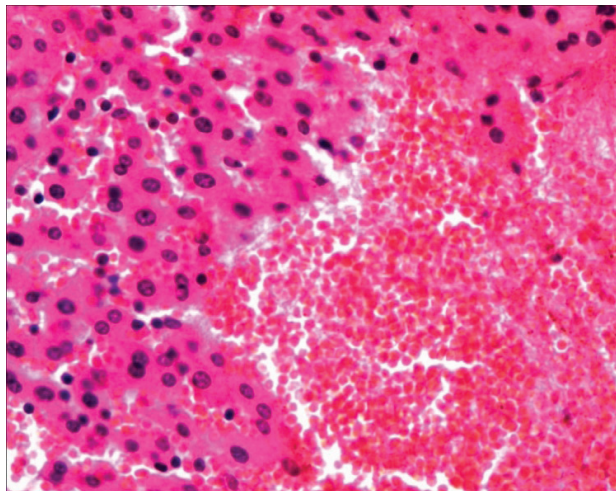


Рис. 1. Через 12 ч после ЧМТ. Появление очагов кровоизлияния. Окраска гематоксилином и эозином. х: ок. 10, об. 20.

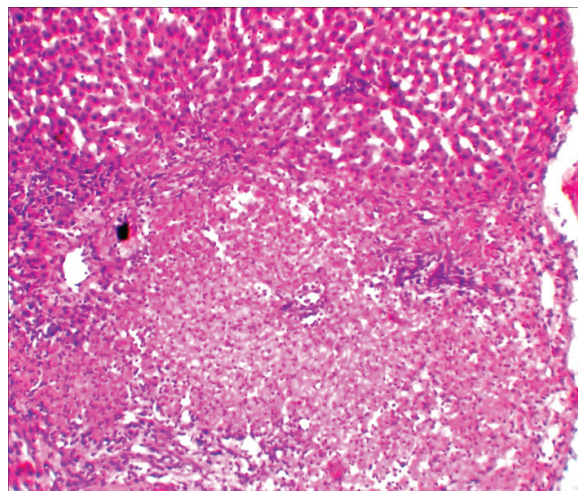


Рис. 2. Через 48 ч после ЧМТ. Появление очагов некроза. Окраска гематоксилином и эозином. х: ок. 10, об. 10.

После ЧМТ в почках в динамике первоначально развиваются также дисциркуляторные изменения в виде кратковременного спазма артерий и артериол, венозного полнокровия и диапедезных кровоизлияний, особенно на границе слоев почки. Через 12 часов в корковом слое почки развиваются обменно-дистрофические и некротические изменения за счет ишемического нарушения кро-

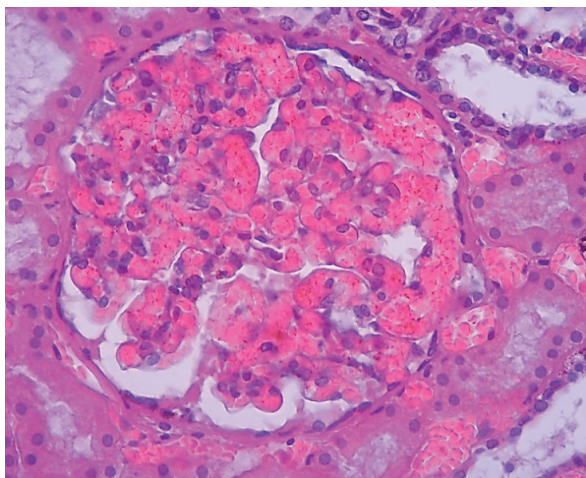


Рис. 3. Через 12 ч после ЧМТ. Выраженное полнокровие капилляров клубочек. Окраска гематоксилином и эозином. х: ок. 10, об. 20.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что в терминальном периоде после тяжелой ЧМТ морфологические изменения во внутренних органах зависят от времени переживания организма. При быстрой смерти существенных патологических изменений при световой микроскопии не наблюдается, в дальнейшем развивается морфологическая картина в виде дистрофических и некротических изменений в гепатоцитах и ишемического некроза эпителия извитых канальцев, интерстициального отека, дезорганизации соединительной ткани, острого венозного полнокровия и диапедезных кровоизлияний на границе слоев и в мозговом слое почек.

Выводы

1. Преобладание в печени острых дисциркуляторных и геморрагических изменений свидетельствует о быстрой смерти при ЧМТ; нарастание обменно-дистрофических и некробиотических явлений в центре долек соответствует 24 часам, картина “шоковой печени” в виде массивных кровоизлияний, центрлобулярного некроза и диффузной дезорганизации строма-сосудистых компонентов указывает на 3-4-дневную давность ЧМТ.

2. В почках в первые часы после ЧМТ наблюдаются выраженные дисциркуляторные и геморрагические изменения, через 24 часа нарастают ишемические обменно-дистрофические и некротические явления эпителия извитых канальцев, а к 3-4-дневному сроку развивается морфологическая картина шокового кортикального некроза почки.

3. Патоморфологические изменения, развивающиеся в определенной последовательности после получения ЧМТ в печени и почках, а также в других органах, позволяют установить давность нанесения тяжелой ЧМТ.

Литература

1. Бадмаева Л.Н. Лабораторные методы установления давности черепно-мозговой травмы в судебной медицине // Суд.-мед. экспертиза. – 2003. – №1. – С. 37-39.
2. Боева Е.М., Гришина Л.П. Врачебно-трудовая экспертиза, социально-трудовая реабилитация инвалидов вследствие черепно-мозговой травмы: Метод. рекомендации. – М., 1991. – 22 с.
3. Ермаков Ж.М. Иммунология при черепно-мозговой травме // Вопр. нейрохир. – 1997. – №2. – С. 23-25.

вообращения. Основными патоморфологическими критериями почечной ткани при ЧМТ являются ишемический некроз эпителия извитых канальцев (рис. 4), интерстициальный отек и дезорганизация соединительной ткани, а также острое венозное полнокровие и диапедезные кровоизлияния на границе слоев и в мозговом слое почки.

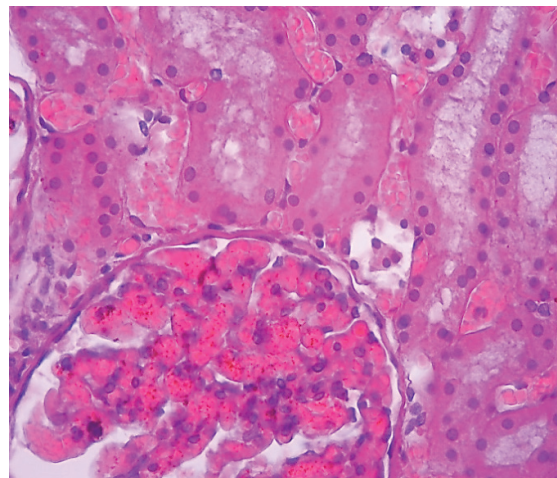


Рис. 4. Через 48 ч после ЧМТ. Некроз эпителия извитых канальцев. Окраска гематоксилином и эозином. х: ок. 10, об. 20.

4. Еселев М.М., Романова Т.П. О морфологических изменениях печени экспериментальных животных при некоторых экспериментальных состояниях // Инфекционная и неинфекционная гастроэнтерология. – Саратов, 1989. – С. 159-163.

5. Иванов Д.Е., Пучиньян Д.М., Нинель В.Г. и др. Особенности изменений активности оксидоредуктаз, содержания малонового диальдегида и молекул средней массы крови больных с черепно-мозговой травмой различной степени тяжести // Клин. лаб. диагностика. – 2001. – №5. – С. 40-41.

6. Прошина Ю.В., Папков В.Г. Структура гипоталамических ядер при тяжелой черепно-мозговой травме // Суд.-мед. экспертиза. – 2007. – №1. – С. 13-15.

7. Челноков В.С., Ильина Е.В. Патоморфологические изменения при черепно-мозговой травме // Суд.-мед. экспертиза. – 2001. – №1. – С. 7-9.

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Машарипов А.С.

Цель: изучение морфологических изменений внутренних органов для определения давности получения черепно-мозговой травмы. **Материал и методы:** в исследование включены 140 случаев тяжелой черепно-мозговой травмы со смертельным исходом, когда было известно время травмы и наступления смерти, так как основным критерием при изучении морфологических изменений во внутренних органах после травмы служила продолжительность жизни пострадавших. **Результаты:** преобладание в печени острых дисциркуляторных и геморрагических изменений свидетельствует о быстрой смерти при черепно-мозговой травме, нарастание обменно-дистрофических и некробиотических явлений в центре долек соответствует 24 часам, картина “шоковой печени” в виде массивных кровоизлияний, центрлобулярного некроза и диффузной дезорганизации строма-сосудистых компонентов указывает на 3-4-дневную давность травмы. **Выводы:** патоморфологические изменения, развивающиеся в определенной последовательности после получения черепно-мозговой травмы в печени и почках, а также в других органах позволяют установить давность ее нанесения.

Ключевые слова: тяжелая черепно-мозговая травма, давность травмы, печень, почки, патоморфологические изменения.

РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНОГО ТАНАТОГЕНЕЗА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Машарипов А.С., Исраилов Р.

БОШ-МИЯНИНГ ОҒИР ЖАРОҲАТИДА ЮРАК ТАНАТОГЕНЕЗИНИНГ РИВОЖЛАНИШИ

Машарипов А.С., Исраилов Р.

DEVELOPMENT OF CARDIAC THANATOGENESIS IN SEVERE CRANIOCEREBRAL TRAUMA

Masharipov A.S., Israilov R.

Ташкентская медицинская академия

Мақсад: оғир бош-мия жароҳатларидан кейинги даврлардаги миокард интерстициясини морфологик ўзгаришлари, уларнинг патогенез ва морфогенезлари ўрганилган. **Материал ва усуллар:** вафот этганларнинг оғир бош-мия жароҳатлари травмадан кейинги турли вақтларда ўрганилди. Жами мияда 16 та дори текширилди. **Натижа:** оғир бош-мия жароҳатларидан кейинги эрта даврларда миокард стромасида шишли-деструктив ўзгаришлар қузатилиб, кейинги даврларда юрак миокардининг строма-томирли компонентларининг, томирлар девори ва бириктирувчи тўқима дезорганизацияси билан ифодаланган диффуз ва тарқоқ жароҳатлар билан кечади. **Хулоса:** оғир бош-мия жароҳатидан кейинги кеч даврларда юқорида санаб ўтилган ўзгаришларга асосан миокарднинг субэпикардиял зоналарида жойлашган некроз, лейкоцитар инфильтрация, кардиомиолиз билан ифодаланган иккиламчи ўзгаришлар қўшилиши қузатилган.

Калит сўзлар: танатогенез, бош-мия жароҳати, юрак миокарди, кардиомиолизис.

Objective: To study the pathogenesis, morphogenesis and evaluation of morphological changes in myocardial interstitium at various times after severe craniocerebral trauma. **Materials and Methods:** The autopsy material of the deceased was analyzed at different times after receiving severe craniocerebral trauma. In total, 16 drugs of the brain were examined. **Results:** In the early stages after severe craniocerebral trauma, edematous-destructive changes develop in the stroma of the myocardium, at later periods there is a diffuse and widespread lesion of the stroma – vascular components of the myocardium of the heart in the form of disorganization of the connective tissue and the wall of the vessels. In the long term after a severe craniocerebral trauma, secondary changes are added to these changes in the form of necrosis, leukocyte infiltration, cardiomyolysis, which are localized mainly in subepicardial zones of the myocardium. **Conclusions:** The defeat of stroma-structural components in severe craniocerebral trauma is characterized mainly by the damage of microvessels in the form of endoarteritis, endotheliosis and thrombosis.

Key words: thanatogenesis, severe craniocerebral trauma, myocardium of the heart, cardiomyolysis.

Тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ), занимающая первое место в структуре нейротравматизма, сопровождается высокой летальностью и глубокой инвалидизацией пострадавших. Различные аспекты тяжелой черепно-мозговой травмы достаточно полно освещены в многочисленных публикациях, монографиях, диссертационных исследованиях, журнальных статьях в нашей стране и за рубежом [3]. При ТЧМТ наиболее часто (в 80% случаев), страдает ствол на мезенцефало-бульбарном, реже – на диэнцефальном уровне [1].

Под тяжелой черепно-мозговой травмой в настоящее время понимают такие повреждения, которые клинически проявляются длительным и глубоким нарушением сознания, расстройством дыхания и сердечно-сосудистой деятельности, нарушением гемостаза, обусловленными первичным или вторичным повреждением ствола мозга, а также множественными очагами ушиба-размозжения мозговой ткани, преимущественно базальных отделов полушарий, внутречерепными кровоизлияниями, отеком мозга [4,5].

Однако последовательность возникновения разнообразных этапов протекания патологических процессов во внутренних органах при тяжелой ЧМТ (ТЧМТ) и механизмы развития отдельных осложнений при ТЧМТ до конца не изучены [8]. До настоящего времени в экспертной практике остается еще немало нерешенных проблем в оценке значения патоморфологических изменений внутренних органов в развитии танатогенеза при ТЧМТ, в том числе и морфологические изменения со стороны интерстиция и сосудов сердца в зависимости от времени наступления смерти. Этот вопрос имеет важное судебно-медицинское значение как для обоснования танатогенеза и выяснения динамики причин смерти при различных вариантах ТЧМТ, так и

для получения объективных сведений о причинах летальных исходов ТЧМТ в отдаленном посттравматическом периоде [2].

До настоящего времени остается малоизученным морфофункциональное состояние сердца при тяжелой черепно-мозговой травмы. Особенно мало данных о морфологических изменениях собственной сосудистой системы сердца. До конца не определены патоморфологические изменения, происходящие в сосудах микроциркуляторного русла миокарда. Вместе с этим знания о морфофункциональном состоянии эндотелия, базальной мембраны, интрамурального слоя и адвентиции стенки сосудов миокарда сердца при смертельной тяжелой мозговой травмы позволит раскрыть патогенетические и морфогенетические механизмы повреждения клеточно-тканевых структур как сосудистого, так и мышечного компонента сердца [6,7].

Цель исследования

Изучение морфологических изменений как в стенке сосудов микроциркуляторного русла, так и в стромальных компонентах миокарда при различных вариантах ТЧМТ.

Материал и методы

Нами был проанализирован аутопсийный материал умерших в различные сроки после получения тяжелой черепно-мозговой травмы. Всего исследовано 16 препаратов головного мозга. После тщательного анатомического осмотра из различных отделов головного мозга вырезали кусочки для гистологического исследования, которые фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 48 часов. После промывки в проточной воде в течение 4-х часов образцы обезжизнили в спиртах возрастающей концентрации и в хлороформе и заливали в парафин с воском. Из парафиновых блоков готовили гистологические срезы толщиной 5-8 мкм, которые после депарафинизации

окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Ниссля, коллагеновые волокна стенок сосудов и интерстиции сердца выявляли методом окраски Ван-Гизона. Препараты тщательно изучались под световым микроскопом под увеличением 20, 40, 90, информативные участки объекта фотографировали цифровым фотоаппаратом.

Результаты морфологического исследования гистологических препаратов, изготовленных из кусочков сердца, показали, что патоморфологические изменения, происходящие в строма-сосудистых структурах сердца, имеют некоторые особенности, которые зависят от временных периодов после смерти больных. В ранние сроки после получения ТЧМТ крупные артерии внутримышечной локализации деформированы, несколько расширены и полнокровны. В стенке их отмечается отторжение эндотелия, утолщение базальной мембраны и разрыхление мышечного слоя. В адвентиции обнаруживается выраженный отек, миксаматоз и единичная лейкоцитарная инфильтрация. Артериолы миокарда несколько сужены за счет утолщения их стенок. В стенке артериол отечные и дезорганизационные явления имеют диффузный характер. Отек распространен, начиная с базальной мембраны до адвентиции, с глубокой дезорганизацией волокнистых структур в виде мукоидного и фибриноидного набухания.

В данный срок после получения ТЧМТ сосуды микроциркуляторного русла расширены, полнокровны, с диапедезным кровоизлиянием в межмышечное пространство. Периваскулярная и интерстициальная межучасточная ткань также подвергнута отеку (рис. 1), миксаматозу, местами определяются очаги лейкоцитарной инфильтрации и миолиза.

В случаях смерти после ТЧМТ на 2-е сутки, в отличие от предыдущего срока, патоморфологические изменения, характерные для травматического процесса, имеют диффуз-

ный характер. Со стороны сосудов сердца больше всего поражены артериолы и сосуды микроциркуляторного русла. В стенке артериол отмечается выраженный эндотелиоз в виде гипертрофии и десквамации эндотелиальных клеток с микротромбообразованием в просвете некоторых из них. Базальная мембрана и адвентиция стенки артериол в состоянии мукоидного и фибриноидного набухания, местами до фибриноидного некроза. Кроме этих изменений в адвентиции обнаруживается лейкоцитарная и лимфоидная инфильтрация (рис. 2).

Прекапилляры, капилляры и посткапиллярные венулы паралитически расширены, часто полнокровны с истончением стенки и диапедезным кровоизлиянием в периваскулярное пространство. В стенке посткапиллярных венул отмечается гипертрофия эндотелия и наличие межэндотелиальных клеток полинуклеарного и моноклеарного происхождения (рис. 3). В интерстиции миокарда имеет место диффузный отек, разрыхление волокнистых структур в виде мукоидного и фибриноидного набухания.

На 4-е сутки после получения ТЧМТ в миокарде патоморфологические изменения, характерные для травматического процесса, приобретали еще более распространенный характер. Были обнаружены вакуолизированные очаги в интерстиции миокарда, в периваскулярной зоне развивались отек, миксаматоз, разрыхление волокнистых структур, появлялись очаги очаговой лейкоцитарной инфильтрации, которые в основном располагались в субэпикардиальных зонах миокарда. Такие деструктивно-инфильтративные очаги характеризовались поражением сосуда в виде острого васкулита и тромбообразованием, вокруг лейкоцитарной инфильтрации со стороны мышечных волокон отмечались небольшие очаги миолиза и деструкции кардиомиоцитов (рис. 4).

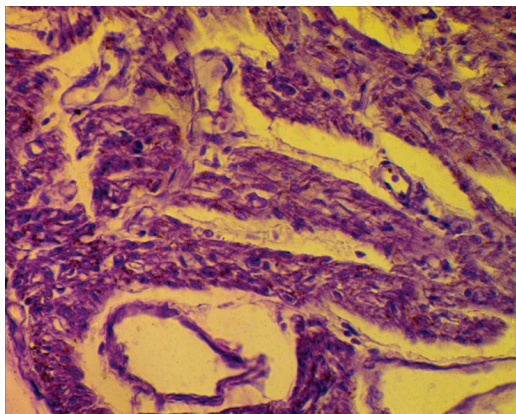


Рис. 1. Отек интерстиции миокарда, разрыхление мышечных волокон. Окраска гематоксилином и эозином. х: Ок. 10, об. 20.

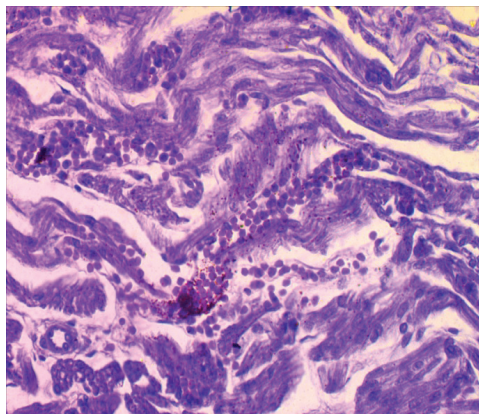


Рис. 2. Лейкоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация интерстиции миокарда. Окраска гематоксилином и эозином. х: Ок. 10, об. 20.

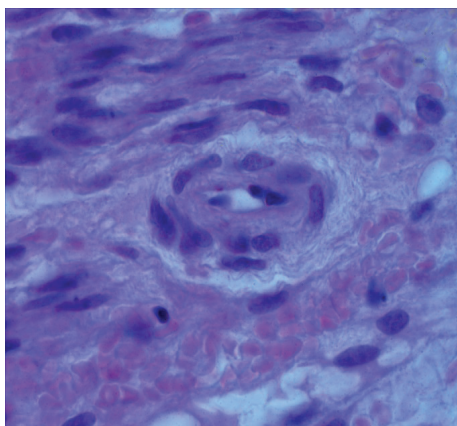


Рис. 3. Васкулит и периваскулярная инфильтрация миокарда. Окраска гематоксилином и эозином. х: ок. 10, об. 40.

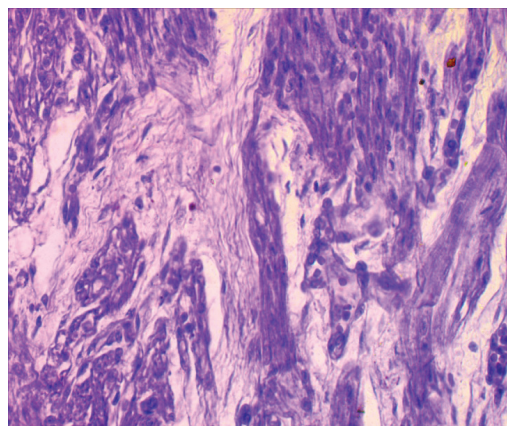


Рис. 4. Миолиз кардиомиоцитов, интерстициальный склероз миокарда. Окраска гематоксилином и эозином. х: ок. 10, об. 20.

Таким образом, поражение строма-сосудистых структур миокарда при ТЧМТ имело своеобразный характер для каждого срока после наступления травмы. В ранние сроки после ТЧМТ патоморфологические изменения, характерные для травматического процесса, имели очаговый характер. В последующие сроки после ТЧМТ поражение строма-сосудистых компонентов сердца приобретало более диффузный характер и характеризовалось в основном поражением микрососудов в виде эндоартериита, эндотелиоза и тромбообразования. В более отдаленные сроки после ТЧМТ патоморфологические изменения со стороны сосудов и интерстиции сердца имели диффузный характер, проявляясь формированием очагов дезорганизации, деструкции соединительной ткани с появлением в них лейкоцитарной инфильтрации в виде диффузного травматического васкулита и деструкции кардиомиоцитов.

Выводы

1. В ранние сроки после получения ТЧМТ в строма-сосудистых компонентах сердца развивались патоморфологические изменения в виде очагового и периваскулярного отека, поверхностной дезорганизации соединительной ткани.

2. В более поздние сроки после ТЧМТ отечно-деструктивные изменения строма-сосудистых компонентов сердца приобретали более диффузный и распространенный характер, проявляясь проявились эндотелиозом и тромбообразованием, а также мукоидным, фибриноидным набуханием и миксаматозом базальной мембраны, эластических мембран и адвентиции стенок сосудов.

3. В отдаленные сроки после ТЧМТ к отечно-деструктивным изменениям присоединялись очаговые патоморфологические изменения в виде формирования некроза, лейкоцитарной инфильтрации, кардиомиолиза, которые локализовались преимущественно в субэпикардиальных зонах миокарда.

Литература

1. Гусейнов Г.К. и др. Судебно-медицинская оценка танатогенеза при переживании черепно-мозговой травмы // Суд.-мед. экспертиза. – 2010. – №4. – С. 8-11.

2. Долгова О.Б. Морфологические изменения сердца у лиц, скончавшихся в лечебных учреждениях от закрытой черепно-мозговой травмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ижевск, 2004.

3. Искандаров А.И., Тошбоев С.М., Кулдашев Д.Р., Дальжанов Б.М. Анализ летальности пострадавших с черепно-мозговой травмой у детей // 4-й съезд нейрохирургов Украины: Тез. докл. – Днепропетровск, 2008. – С. 129.

4. Коновалов А.Н., Потапов А.А., Лихтерман Л.Б. и др. Хирургия последствий черепно-мозговой травмы. – М., 2006. – 156 с.

5. Лихтерман Л.Б. Черепно-мозговая травма. – М., 2003. – 186 с.

6. Панченко А.К. Судебно-гистологическая диагностика ранних сроков давности ушиба мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 21 с.

7. Потапов А.А. Основные звенья патогенеза черепно-мозговой травмы // Клиническое руководство по черепно-мозговой травме; Под ред. Коновалова и др. – М., 1998. – Т. 1. – С. 157-165.

8. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Зельман В.Л. и др. Доказательная нейротравматология. – М., 2003. – 234 с.

РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНОГО ТАНАТОГЕНЕЗА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Машарипов А.С., Исраилов Р.

Цель: изучение патогенеза, морфогенеза и оценка морфологических изменений в интерстиции миокарда в различные сроки после тяжелой черепно-мозговой травмы. **Материал и методы:** проанализирован аутопсийный материал умерших в различные сроки после получения тяжелой черепно-мозговой травмы. Всего было исследовано 16 препаратов головного мозга. **Результаты:** в ранние сроки после тяжелой черепно-мозговой травмы в строма миокарда развиваются отечно-деструктивные изменения, в более поздние сроки наблюдается диффузное и распространенное поражение строма-сосудистых компонентов миокарда сердца в виде дезорганизации соединительной ткани и стенки сосудов. В отдаленные сроки после тяжелой черепно-мозговой травмы к этим изменениям присоединяются вторичные в виде формирования некроза, лейкоцитарной инфильтрации, кардиомиолиза, которые локализуются преимущественно в субэпикардиальных зонах миокарда. **Выводы:** поражение строма-структурных компонентов при тяжелой черепно-мозговой травме характеризуется в основном поражением микрососудов в виде эндоартериита, эндотелиоза и тромбообразования.

Ключевые слова: танатогенез, тяжелая черепно-мозговая травма, миокард сердца, кардиомиолизис.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА ФЛАНОРИН, 50 МГ ПРОИЗВОДСТВА ДХО «NIKA PHARM», РАЗРАБОТАННОГО В ИХРВ АН РУЗ

Мусабаев Э.И., Абдушукуров А.А., Абдуллабаева Н.Т., Шарахмедов Ш.К., Эгамова И.Н., Бакиева Ш.Р., Мадримов З.Х., Махмудов У.У., Свечникова Э., Каримджанова В.Х.

«NIKA PHARM» КОМПАНИЯСИДА ИШЛАБ ЧИҚАРИЛГАН, УЗРФА УМКИ ТОМОНИДАН ҚАЙТА ИШЛАНГАН «ФЛАНОРИН, 50 МГ» ПРЕПАРАТИНИНГ ГЕПАТОПРОТЕКТОРЛИК ТАЪСИРИНИ ҚИЁСИЙ БАҲОЛАШ

Мусабаев Э.И., Абдушукуров А.А., Абдуллабаева Н.Т., Шарахмедов Ш.К., Эгамова И.Н., Бакиева Ш.Р., Мадримов З.Х., Махмудов У.У., Свечникова Э., Каримджанова В.Х.

A COMPARATIVE ASSESSMENT OF HEPATOPROTECTIVE EFFICACY AND TOLERABILITY OF PREPARATION FLANORIN 50 MG PRODUCED BY "NIKA PHARM", DEVELOPED IN THE INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES OF THE ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

Musabaev E.I., Abdushukurov A.A., Abdullabayeva N.T., Sharakhmedov Sh.K., Egamova I.N., Bakieva Sh.R., Madimov Z.H., Makhmudov U.U., Svechnikova E., Karimdzhanova V.Kh.

Научно-исследовательский институт вирусологии, Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний, Городская клиническая инфекционная больница №5

Мақсад: «NIKA PHARM» ШХЖ томонидан ишлаб чиқарилган «Фланорин» препаратининг 50 мг гепатопротектив таъсири ва толерантлиги жиҳатидан «Софарма» АО Болгариянинг «Карсил» препаратининг 22,5 мг таблеткаси билан таққослаш. **Материал ва усулар:** назорат остида турли вирус этиологияли сурункали гепатитлар билан касалланган 180 нафар, жумладан 102 (56,7%) эркак ва 78 (43,3%) аёллар бўлди. Ҳар икки гуруҳни ёши, жинси, касалликни клиник тури ва оғирлиги билан қийёслашган. **Натижа:** фланорин препаратининг гепатопротектив, мембранастаблаштирувчи ва антиоксидант таъсири инobatга олиб, касалликнинг клиник ва биокимёвий кўрсаткичларни яхшилашга ёрдам беради. Ўтказилган тадқиқотлар сурункали гепатитли беморларга карсил препарати берилишини мақсадга мувофиқлиги ҳақида далолат беради. **Хулоса:** фланорин препарати ўзини эффектив гепатопротектор восита сифатида кўрсатиб, унинг таъсири остида беморлардаги ҳам клиник белгилар, ҳам лаборатор кўрсаткичлар яхшиланди. Бу препаратни организмга таъсири ва толерантлиги жиҳатидан карсил препарати билан таққослаш мумкин. **Калит сўзлар:** вирусли гепатитлар, фланорин, карсил, гепатопротектив таъсири, клиник кўрсаткичлар.

Objective: A comparative study of hepatoprotective effect and tolerability of preparations flonorin 50 mg ("Nika Pharm", Uzbekistan) and carsil 22.5 mg ("Sofarma", Bulgaria). **Materials and Methods:** There were examined 180 patients with chronic viral hepatitis of different etiology, of them, 102 (56.7%) men and 78 (43.3%) women. The groups were comparable in age, sex, severity and clinical form of the disease. **Results:** Flonorin, which possesses hepatoprotective, membrane stabilizing and antioxidant actions, contributes to the improvement of clinical and biochemical parameters. The studies carried out testify about expediency of prescription of carsil to the patients with chronic hepatitis. **Conclusions:** Based on the data obtained, it can be concluded that flonorin has a positive effect on clinical and biochemical indices in patients with chronic viral hepatitis comparable to the effect of carsil.

Key words: viral hepatitis, flonorin, carsil, hepatoprotective action, clinical indices.

Вирусные гепатиты – одна из наиболее актуальных проблем инфектологии и основная причина развития хронических поражений печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Заболевание чаще развивается в молодом трудоспособном возрасте, что приносит огромный экономический ущерб государству. Следовательно, при всех формах как острого, так и хронического вирусного гепатита назначение лекарственных препаратов, направленных на стабилизацию клеточных мембран и восстановление пассажа желчи, является патогенетически обоснованным. Одной из групп лекарственных средств для патогенетической терапии являются гепатопротекторы.

Гепатопротекторы поддерживают функцию «биохимической лаборатории организма» и способствуют ее восстановлению. Экспериментально, а в ряде случаев и клинически, установлено, что соединения различных классов природных веществ, особенно растительного происхождения, представляют значительный интерес в качестве гепатопротективных средств. Это алкалоиды, экистероиды, по-

лимерные проантоцианидины, лактоны, фосфолипидные субстанции, иридоиды и др. Однако в практической гепатологии наиболее широкое применение в качестве специальных гепатопротекторных средств получили лишь некоторые препараты флавоноидной структуры (легалон, силибор, карсил и др.), а также препараты лекарственных растений с их высоким содержанием (Лив-52, гепабене, гепарсил, хофитол, бонджигар и др.).

Цель исследования

Сравнительное изучение гепатопротекторного эффекта и переносимости препаратов фланорин 50 мг (производство ДХО «NIKA PHARM») и карсил 22,5 мг (производство Софарма АО, Болгария).

Материал и методы

Под наблюдением были 180 больных хроническими вирусными гепатитами разной этиологии, из них 102 (56,7%) мужчины и 78 (43,3%) женщин. Распределение по полу в группах было одинаковым, соотношение мужчин к женщинам – 1,3:1. Этиологию гепатитов опреде-

ляли методами ИФА и ПЦР. Группы сопоставимы по возрасту, полу, тяжести и клинической форме заболевания. Эффективность лечения оценивали на основании динамики клинических и биохимических показателей.

Наше исследование представляет собой многоцентровую сравнительную клиническую оценку использования отечественного гепатопротективного препарата в лечении вирусных гепатитов общеизвестного препарата с доказанной эффективностью. Объем выборки, а также разнообразие клинических форм заболеваний печени позволяют быть уверенным в репрезентативности выборки и достоверности полученных результатов, а использование нескольких медицинских центров позволяет избежать влияния различных подходов к оказанию медицинской помощи и получению различных исходов лечения. Кроме того, многоцентровой подход позволяет снизить до минимума влияние распределения пациентов с различной степенью тяжести заболевания в зависимости от профиля медицинского центра (табл. 1).

Исследование проводилось на трех клинических базах: в НИИ вирусологии (стационар 1), НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний (стационар 2) и в 3-й городской клинической инфекционной больнице №5 (стационар 3).

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Опытная группа, фланорин	Контрольная группа, карсил	p
Всего пациентов	90	90	
Стационар 1	30	30	
Стационар 2	30	30	
Стационар 3	30	30	
Средний возраст, лет, M±m	37,7±1,4	44,6±1,5	0,01
Диагноз			
Вирусный гепатит С	35	49	>0,05
Вирусный гепатит В	33	30	>0,05
Вирусный гепатит А	12	10	>0,05
Вирусный гепатит В+С	16	9	>0,05
Ко-инфекция	74	81	>0,05

90 больных 1-й группы вместе с общепринятой базисной и дезинтоксикационной терапией получали фланорин перорально по 2 таб. 3 раза в день в течение одного месяца. 90 пациентов 2-й группы, наряду с базисной и дезинтоксикационной терапией, принимали карсил перорально по 2 драже 3 раза в день в течение одного месяца.

Результаты и обсуждение

У всех больных определяли клинико-лабораторные показатели, выясняли частоту встречаемости жалоб и симптомов, а также оценивали эффективность и переносимость препаратов. Изученные показатели сравнивали как между группами, так и в динамике, до и после лечения.

Таблица 2

Клинические показатели больных основной и контрольной группы до (числитель) и после (знаменатель) лечения

Показатель	Опытная группа, фланорин	Контрольная группа, карсил
САД	111,6 (103,6-119,5) 115,9 (112,9-118,8)	115,0 (111,5-118,4) 117,7 (115,2-120,2)
ДАД	72,3 (69,3-75,2) 75,3 (72,9-77,6)	74,0 (71,3-76,6) 75,8 (74,5-78,1)
ЧСС	77,4 (75,3-79,4) 79,0 (77,3-80,6)	77,2 (75,1-79,2) 77,9 (76,6-79,1)
Нарушение аппетита	1,1 (0,9-1,4)	1,0 (0,8-1,2)
Тошнота	0,9 (0,7-1,1)	0,8 (0,6-1,0)
Дисфункция кишечника	1,0 (0,9-1,1)	0,9 (0,8-1,2)
Зуд кожи	0,4 (0,3-0,5)	0,4 (0,3-0,5)
Недомогание	1,7 (1,5-1,9) 0,2 (0,1-0,3)	1,8 (1,7-1,9) 0,2 (0,1-0,3)
Астеновегетативный синдром	0,6 (0,5-0,7)	0,7 (0,6-0,8)
Боль в правом подреберье	1,2 (1,0-1,4)	1,5 (1,3-1,6)

Как видно из таблицы 2, в динамике лечения у всех пациентов отмечались положительные изменения. Так, почти все жалобы и симптомы, отмечавшиеся перед началом лечения, после лечения отсутствовали. После лечения лишь немногие пациенты отмечали незначительное недомогание и незначительные боли в правом подреберье. Необходимо отметить, что до лечения частота различных жалоб и симптомов у больных опытной и контрольной групп достоверно не различалась, такая же картина наблюдалась и после лечения. Статистически значимо не различалась и динамика симптомов и жалоб во время лечения.

На боль или ощущение тяжести в правом подреберье жаловались 52 (86,6%) пациента, на общее недомогание – 56 (93,3%), на дисфункцию кишечника – 53 (88,3%), на астенический синдром – 37 (61,6%), на тошноту – 36 (60%) пациента. Реже наблюдались горечь во рту, головная боль, желтушность кожи, ахолия, сыпь и зуд кожи.

Таким образом, в клинической картине у больных доминировали проявления диспепсического (88,3%), абдоминально-болевого (86,6%), астеновегетативного (77,5%) синдромов, несколько реже встречались желтушный и лихорадочный синдромы. К концу исследования клинические проявления заболевания исчезли практически у всех пациентов.

Таблица 3

Лабораторные показатели крови пациентов до (числитель) и после (знаменатель) лечения, M±m

Показатель	Опытная группа, n=12	Контрольная группа, n=10
Вирусный гепатит А		
АЛТ	1,11±0,23 0,71±0,01	0,75±0,03 0,71±0,01
АСТ	0,57±0,12 0,35±0,01	0,37±0,01 0,35±0,01
Билирубин общий	39,09±17,25 19,21±0,44	21,1±0,91 18,6±0,5
Билирубин непрямо	24,03±7,28 16,38±0,44	16,3±0,75 15,0±0,49
Билирубин прямо	15,1±10,02 3,0±0,11	4,5±0,45 3,7±0,4
Щелочная фосфатаза	244,92±12,18 208,08±22,95	239,7±16,69 221,3±21,62
Альбумин	36,33±2,27 40,42±1,75	39,29±2,32 40,1±2,4
у -ГТ	38±4,42 25,75±2,24	33,23±2,98 24,9±2,27
Фибриноген	392,25±7,8 383,92±12,65	378,1±17,93 373,1±13,96
Вирусный гепатит В, D, В+С		
Показатель	опытная группа, n=43	контрольная группа, n=31
АЛТ	100,75±30,96 32,66±3,1	77,43±23,34 29,53±3,47
АСТ	81,63±24,09 28,32±2,82	50,25±11,77 24,95±2,88
Билирубин общий	22,16±1,4 18,08±0,22	23,45±2,57 18,16±0,33
Билирубин непрямо	11,43±1,61 8,76±1,33	12,41±2,49 10,08±1,59
Билирубин прямо	10,72±1,26 9,35±1,26	11,04±1,42 7,74±1,46
Щелочная фосфатаза	194,5±9,86 187,4±26,46	213,93±11,48 167,36±7,8
Альбумин	32,59±1,02 33,98±1,29	34,7±1,12 35,88±1,31
у -ГТ	59,95±4,49 52,85±4,51	64,92±5,47 48,24±4,04
Фибриноген	181,91±21,19 292,94±11,63	187,53±28,19 307,3±14,84
Вирусный гепатит С		
Показатель	опытная группа, n=35	контрольная группа, n=49
АЛТ	73,05±20,46 33,67±5,27	102,65±26,53 35,31±3,96
АСТ	61,03±16,93 28,34±3,96	76,31±18,19 29,83±2,67
Билирубин общий	20,53±0,77 18,1±0,39	23,41±1,79 19,34±1,05
Билирубин непрямо	13,64±1,4 12,83±1,32	13,12±1,49 10,96±1,27
Билирубин прямо	6,89±1,24 5,35±1,19	9,47±1,41 7,22±1,16
Щелочная фосфатаза	219,98±12,5 172,99±8,25	219,89±8,22 181,08±6,22
Альбумин	35,74±1,16 37,84±1,52	34,34±0,9 35,98±1,01
у -ГТ	56,38±4,22 44,51±3,2	56,77±3,91 46,52±2,98
Фибриноген	153,69±27,49 324,49±11,53	172,62±22,28 305,3±10,26

Примечание. p>0,05.

Таблица 4

Лабораторные показатели у пациентов опытной (числитель) и контрольной (знаменатель) групп

Показатель	Парные разности			p
	M±m	95% доверительный интервал для разности		
		нижняя	верхняя	
Вирусный гепатит А				
АЛТ	0.40±0.81 0,04±0,12	-0.11 -0.05	0.91 0.13	0.11 0.36
АСТ	0.22±0.43 0,02±0,05	-0.06 -0.02	0.49 0.05	0.11 0.32
Билирубин общий	19.88±60.08 2.50±2.59	-18.29 0.65	58.05 4.35	0.28 0.01
Билирубин непрямой	7.65±25.72 1,30±1,49	-8.69 0.23	23.99 2.37	0.32 0.02
Билирубин прямой	12.10±34.72 0,80±1,55	-9.96 -0.31	34.16 1.91	0.25 0.14
Щелочная фосфатаза	36.83±66.26 18,40±30,12	-5.27 -3.15	78.93 39.95	0.08 0.09
Альбумин	-4.08±4.74 -0.81±2,54	-7.09 -2.63	-1.07 1.01	0.01 0.34
у - ГТ	12.25±14.12 8,33±6,12	3.28 3.95	21.22 12,71	0.01 0.00
Фибриноген	8.33±34.23 5,00±63,30	-13.42 -40.28	30.08 50.28	0.42 0.81
Вирусный гепатит В, D, В+С				
АЛТ	68.09±192.50 47,90±118,97	8.84 3.47	127.33 92.32	0.03 0.04
АСТ	53.30±151.99 25,30±56,34	6.53 4.27	100.08 46,34	0.03 0.02
Билирубин общий	4.07±9.66 5,29±14,24	1.10 -0.03	7.04 10,61	0.01 0.05
Билирубин непрямой	2.68±8.14 2,33±12,83	0.17 -2.46	5.18 7,12	0.04 0.33
Билирубин прямой	1.37±4.47 3,30±6,75	0.00 0.77	2.75 5.82	0.05 0.01
Щелочная фосфатаза	7.09±177.26 46,57±49,66	-47.46 28.03	61.65 65,12	0.79 0.00
Альбумин	-1.39±5.29 -1,18±2,55	-3.02 -2.14	0.24 -0.23	0.09 0.02
у - ГТ	7.10±15.54 16,68±24,18	2.32 7.65	11.89 25,71	0.00 0.00
Фибриноген	-111.03±156.96 -119,77±160,75	-159.33 -179.80	-62.72 -59.74	0.00 0.00
Вирусный гепатит С				
АЛТ	39.38±95.03 67,34±170,35	6.74 18.93	72.03 115,76	0.02 0.01
АСТ	32.69±81.39 46,48±120,49	4.74 12.23	60.65 80,72	0.02 0.01
Билирубин общий	2.43±4.67 4,07±11,68	0.82 0.75	4.03 7,39	0.00 0.02
Билирубин непрямой	0.81±1.77 2,16±8,82	0.20 -0.35	1.42 4,67	0.01 0.09
Билирубин прямой	1.54±4.71 2,25±5,91	-0.08 0.57	3.16 3.93	0.06 0.01
Щелочная фосфатаза	46.99±48.05 38,81±43,11	30.48 26.56	63.49 51,06	0.00 0.00
Альбумин	-2.10±4.63 -1,64±1,86	-3.69 -2.17	-0.51 -1.11	0.01 0.00
у - ГТ	11.88±14.43 10,26±17,02	6.92 5.42	16.83 15,09	0.00 0.00
Фибриноген	-170.80±174.88 -132.68±167.95	-230.87 180.42	-110.72 -84.95	0.00 0.00

Таблица 5

Показатель переносимости препаратов у пациентов опытной (числитель) и контрольной (знаменатель) групп

Вирусный гепатит	Число больных	M±m
А	12	4,00±0,000
	10	4,00±0,000
В, D, В+С	43	3,81±0,060
	30	3,77±0,079
С	35	3,94±0,040
	50	3,78±0,059
Всего	90	3,89±0,033
	90	3,80±0,042

Примечание. p=0,066 по сравнению с контролем.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о позитивном влиянии препарата фланорин на клинические и биохимические показатели у больных хроническими вирусными гепатитами, сопоставимом с эффектом карсила. Фланорин, обладающий гепатопротекторным, мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием, способствует улучшению клинических и биохимических показателей. Проведенные ис-

Лабораторные показатели после лечения также практически не различались в опытной и контрольной группах, что подтверждает сопоставимую роль изучаемых препаратов. Некоторые показатели, характеризовавшие патологические изменения в организме и имевшие определенную статистически незначимую разницу до лечения, после лечения были на одинаковом уровне. Так, у больных опытной группы с вирусным гепатитом А уровень билирубина был несколько выше, а после лечения уровень был одинаковым в обеих группах. У пациентов с вирусным гепатитом В, D и В+С опытной группы содержание АЛТ и АСТ до лечения были повышены, а после лечения сравнялись. У больных вирусным гепатитом С контрольной группы, напротив, отмечался повышенный уровень АСТ, который также оказался одинаковым после лечения (табл. 3). Так, при вирусном гепатите А у пациентов опытной группы статистически значимая динамика отмечалась в показателях альбумина – увеличение на 4 единицы (p=0,01), у-ГТ – снижение на 12,2 единицы (p=0,01). Также выраженная, но статистически незначимая динамика регистрировалась и в показателях билирубина.

У пациентов опытной группы с вирусным гепатитом А аналогичная динамика отмечалась для у-ГТ (p<0,001). В отличие от опытной группы, статистически значимая динамика отмечалась в показателях билирубина, однако клинически данная динамика не имела особого значения.

Основные значимые изменения в динамике клинико-лабораторных показателей зарегистрированы у пациентов с парентеральными гепатитами. Все показатели претерпели статистически значимые изменения (табл. 4). Однако темпы изменения различались как между группами, так и в группах у пациентов с различными диагнозами.

Так, при вирусных гепатитах В, В+С и D динамика изменения уровня печеночных ферментов в опытной группе была выше, чем в контрольной, а при вирусном гепатите С, напротив, динамика была выше в контрольной группе. В опытной группе при вирусном гепатите С уровень простота фибриногена также был выше, чем в контрольной. Необходимо отметить различную динамику в изменении показателя щелочной фосфатазы. В контрольной группе этот показатель был выше, чем в опытной группе почти в 7 раз.

Результаты лабораторных исследований свидетельствуют об улучшении биохимических проб печени у больных, принимающих в комплексной терапии как препарат фланорин, так и карсил.

На основании инструментальных исследований (УЗД) значимых изменений у пациентов обеих групп не выявлено из-за недостаточной длительности приема препарата, так как исследование проводилось в течение 30 дней.

По показателю переносимости препаратов (табл. 5) отмечались высокие баллы, в среднем 3,8, что оценивается как «При объективном осмотре и/или лабораторных исследованиях в динамике не выявляются какие-либо патологические изменения или клинически значимые отклонения и/или пациент не отмечает побочных реакций». Также при вирусном гепатите А у всех пациентов переносимость оценивалась на уровне 4 баллов, при парентеральных гепатитах средний показатель не снижался ниже 3,7 баллов. В опытной группе средний показатель переносимости при парентеральном гепатите был несколько выше (3,81-3,94), тогда как в контрольной группе – немного ниже (3,77-3,78). Но наблюдаемая разница также была статистически незначимой.

следования свидетельствуют о целесообразности назначения препарата карсил больным хроническими гепатитами.

Выводы

Препарат фланорин, таблетки 50 мг (производство ДХО «NIKA PHARM», Узбекистан) показал себя как эффективное гепатопротекторное средство, что проявлялось нивелированием как клинических симптомов, так и лабораторных показателей. Он хорошо переносится пациентами и практически не вызывает побочных реакций и сопоставим по эффективности и переносимости с карсилом, таблетки 22,5 мг (производство «Софарма» АО, Болгария).

Литература

1. Козько В.Н., Бондаренко А.В., Юрко К.В., Шульпекова Ю.О. Препараты на основе силимарина в лечении болезней печени // Новости медицины и фармации. – 2012. – №3. – С.14-17.
2. Amato A., Caldara G.F., Nuzzo D. et al. NAFLD and Atherosclerosis Are Prevented by a Natural Dietary Supplement Containing Curcumin, Silymarin, Guggul, Chlorogenic Acid and Inulin in Mice Fed a High-Fat Diet // Nutrients. – 2017. – Vol. 9, №5.
3. Chatterjee A., Smith P. F., Perelson A. S. Hepatitis C viral kinetics: the past, present, and future // Clin. Liver Dis. – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 13-26.
4. El-Nahas A.E., Allam A.N., Abdelmonsif D.A., El-Kamel A.H. Silymarin-Loaded Eudragit Nanoparticles: Formulation, Characterization, and Hepatoprotective and Toxicity Evaluation // AAPS Pharm. Sci. Tech. – 2017.
5. Federico A., Dallio M., Loguercio C. Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years // Molecules. – 2017. – Vol. 22, №2.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА ФЛАНОРИН, 50 МГ ПРОИЗВОДСТВА ДХО «NIKA PHARM», РАЗРАБОТАННОГО В ИХРВ АН РУЗ

Мусабаев Э.И., Абдушукуров А.А., Абдуллабаева Н.Т., Шарахмедов Ш.К., Эгамова И.Н., Бакиева Ш.Р., Мадримов З.Х., Махмудов У.У., Свечникова Э., Каримджанова В.Х.

Цель: сравнительное изучение гепатопротекторного эффекта и переносимости препаратов фланорин 50 мг (производство ДХО «NIKA PHARM») и карсил 22,5 мг (производство Софарма АО, Болгария). **Материал и методы:** под наблюдением были 180 больных хроническими вирусными гепатитами разной этиологии, из них 102 (56,7%) мужчины и 78 (43,3%) женщины. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести и клинической форме заболевания.

Результаты: фланорин, обладающий гепатопротекторным, мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием, способствует улучшению клинических и биохимических показателей. Проведенные исследования свидетельствуют о целесообразности назначения препарата карсил больным хроническими гепатитами. **Выводы:** на основании полученных данных можно сделать вывод о позитивном влиянии препарата фланорин на клинические и биохимические показатели у больных хроническими вирусными гепатитами, сопоставимом эффектом карсила.

Ключевые слова: вирусные гепатиты, фланорин, карсил, гепатопротекторное действие, клинические показатели.



META-ANALYSIS OF STROKE EPIDEMIOLOGY IN ASIA

Rasulova Kh.A., Nishonov Sh.Yu.

МЕТА-АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ИНСУЛЬТА В СТРАНАХ АЗИИ

Расулова Х.А., Нишонов Ш.Ю.

ОСИЁ МАМЛАКАТЛАРИДА ИНСУЛЬТ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСИНИНГ МЕТА-ТАҲЛИЛИ

Расулова Х.А., Нишонов Ш.Ю.

*Tashkent Pediatric Medical Institute, Andijan branch
of Republican Scientific Center of Emergency Medicine, Uzbekistan*

Цель: мета-анализ обзора эпидемиологии инсульта в некоторых азиатских странах за последние годы, включая бремя, регистр, смертность, заболеваемость, распространенность, подтипы инсульта и факторы риска. **Материал и методы:** проанализированы все публикации в базе данных PubMed, Medline, Scopus, ScienceDirect, Web of Science, EBSCO, Google Scholar с момента поступления в базу данных до марта 2018 г. **Результаты:** на основании данных ВОЗ, исследований «Глобальное бремя болезней», последних публикаций из стран Азии и наших собственных исследований мы обобщили и сравнили основные эпидемиологические данные об инсульте в Азии, в том числе в Узбекистане. При экономическом переходе этих стран к достижению статуса «развитой страны» факторы риска, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, ожирение и курение сигарет, станут более распространенными, что увеличит частоту инсульта. Однако из-за нехватки медицинских учреждений в этих развивающихся странах смертность будет высокой, будет расти число выживших инвалидов. **Выводы:** по мере увеличения продолжительности жизни в связи со старением азиатского населения и снижением смертности от инфекционных заболеваний, а также ростом распространенности сосудистых факторов риска в странах с переходной экономикой бремя инсульта в Азии, несомненно, возрастет. Чтобы остановить эту растущую эпидемию правительствам и медикам необходимо объединить усилия.

Ключевые слова: страны Азии, Узбекистан, инсульт, бремя, регистр, смертность, заболеваемость, распространенность, подтипы инсульта, факторы риска.

Мақсад: баъзи Осиё мамлакатларида инсульт эпидемиологияси бўйича сўнги йиллардаги маълумотлар шарҳи, шу жумладан, долзарблиги (юк бўлиши), регистри, ўлим ҳолатлари, тарқалганлиги, турлари ва хавф омилларининг мета-таҳлилини ўтказиш. **Материал ва усуллар:** PubMed, Medline, Scopus, ScienceDirect, Web of Science, EBSCO, Google Scholar маълумотлар базасида барча адабиётлар базага киритилган кундан бошлаб 2018 йилнинг март ойига қадар таҳлил қилинди. **Натижа:** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти, “Касалликларнинг глобал юки” маълумотлари, Осиё мамлакатларининг сўнги мақолалари ва ўзимизнинг тадқиқотлар асосида Осиёда, шу жумладан, Ўзбекистонда инсульт ҳақида асосий эпидемиологик маълумотлар умумлаштирилди ва қиёсий ўрганилди. Бу мамлакатларнинг “ривожланган мамлакат” статусига эришиш мақсадида иқтисодий ўтиши натижасида артериал гипертензия, қандли диабет, гиперхолестеринемия, семизлик ва тамаки чекиш каби хавф омиллар кенг тарқалади ва инсульт хавфи ошади. Бироқ, ушбу ривожланаётган мамлакатларда тиббиёт муассасаларининг етарли эмаслиги сабабли, ўлим ҳолатлари ҳамда тирик қолган ногиронлар сони кўпаяди. **Хулоса:** инсультнинг глобал юки даражаси Осиё учун энг юқоридир. Осиё аҳолисининг қариши ва юқумли касалликлардан ўлим ҳолатларининг камайиши туфайли умрнинг узайиши, шунингдек, васкуляр хавф омилларнинг тарқалишининг кўпайиши натижасида ўтиш иқтисодиётига эга Осиё мамлакатларида инсульт юки шубҳасиз ортади. Ҳукуматлар ва соғлиқни сақлаш вакиллари ушбу ортиб бораётган эпидемияни тўхтатиш учун хабардор жамоа билан биргаликда ҳаракат қилиши зарур.

Калит сўзлар: Осиё мамлакатлари, Ўзбекистон, инсульт, юк, регистр, ўлим, касалланиш, тарқалганлиги, инсульт турлари, хавф омиллари.

Introduction. Stroke is an especially serious problem in Asia, which has more than 60% of the world's population, and many of its countries are “developing” economies [3]. Stroke mortality is higher in Asia than in Western Europe, the Americas or Australasia, except in the case of some countries such as Japan [5]. Objective of this study is review of the recent epidemiology of stroke in some Asian countries, including burden, registry, mortality, incidence, prevalence, stroke subtypes and risk factors, based on data from the World Health Organization (WHO), Global Burden of Disease (GBD) study, and recent publications from Asian countries. A deeper understanding of the stroke burden in this part of the world could assist in the appreciation of the magnitude of stroke and its diversity, and help in healthcare planning and resource allocation [3].

Materials and Methods

We analyzed all the publications in the PubMed, Medline, Scopus, ScienceDirect, Web of Science, EBSCO, Google Scholar databases, from the time of entry into the database until March

2018. The WHO website, World Health Rankings, World Life Expectancy and specific countries journals were consulted. The search was limited to papers published in English, Russian, or Uzbek languages. The search terms used were “stroke” with the operator “and”, along with any (“or”) of the following terms: “burden”, “epidemiology”, “registry”, “mortality”, “incidence”, “prevalence”, “subtype”, and “risk factors”. The operator “and” was then used with the name of each Asian country. Data from European countries were excluded. The abstracts were reviewed for relevance, and data on stroke epidemiology were extracted. Where possible, the original papers were also obtained and reviewed. The most recent studies or review papers from each country, were preferred over older publications. Data on incidence and prevalence were obtained from community-based studies with wide age ranges and no upper limit. Data on the stroke subtypes and vascular risk factors among stroke patients were preferably from multi-center hospital collaborations with high brain scan

rates. Data on stroke mortality and morbidity were obtained from the GBD study, and vascular risk factors in the community were obtained from the WHO database. The data were then tabulated, stratified according to geographical regions.

Results and Discussion

The definition of stroke and its types. The WHO definition of stroke is: "rapidly developing clinical signs of focal (or global) disturbance of cerebral function, with symptoms lasting 24 hours or longer or leading to death, with no apparent cause other than of vascular origin". By applying this definition transient ischemic attack (TIA), which is defined to last less than 24 hours, and patients with stroke symptoms caused by subdural hemorrhage, tumors, poisoning, or trauma are excluded. The pathological background for stroke may either be ischemic or hemorrhagic disturbances of the cerebral blood circulation.

Stroke burden. The best measure of stroke burden is the number of disability-adjusted life years (DALYs) lost because of stroke. Based on data from the GBD study, there was a wide range of age- and sex-standardized stroke DALYs lost in Asia, in 2010 [5]. The lowest rates are in Japan (706.6/100,000 people) and Singapore (804.2/100,000 people), with low rates also observed in Bangladesh and Bhutan. The highest rates are in Mongolia (4,409.8/100,000 people) and Indonesia (3,382.2/100,000 people), with high rates also observed in Myanmar, Lao PDR, North Korea, and Cambodia. As in the case of mortality, a range of the rates of DALYs lost are observed in all three regions, but the DALYs lost tend to be lower in high-income countries in East and South-East Asia. The DALYs lost reflect the net effects of mortality, incidence, and disability among prevalent cases, and the latter possibly indicates the effects of stroke severity and rehabilitative services [3, 9, 13, 28, 29].

Incidence and Prevalence. Stroke incidence data are available for most Asian countries, but only for some in the other regions. The lowest rate is observed in Malaysia (67/100,000 person-years). The highest rates are in Japan (422/100,000 person-years among men and 212/100,000 person-years among women) and Taiwan (330/100,000 person-years). Data on stroke prevalence are more readily-available than those on incidence [3, 23].

Variations in stroke epidemiology have been found within many countries. Studies in China have shown that the stroke incidence is higher in the northern regions compared to the south [20], with double the incidence along the stroke belt [27]. In India, on the contrary, the incidence is higher in rural areas [15]. In Thailand, the stroke prevalence is highest in the cities, and then, in a decreasing fashion, in the central, south, north, and northeast regions of the country [22]. Similarly, stroke prevalence was found to be higher in cities and urban areas than in rural regions, in Indonesia [13]. These differences have been attributed to the differences in the risk factors between various regions in the same country. However, there is no difference in the age-standardized stroke mortality between the metropolitan cities of Korea and the other regions in the country [9].

The problem of stroke is very urgent for Central Asia with population over 70 million. In Kazakhstan, over 49 thousand people suffer stroke annually, 80% of them became fully or partly disabled [4]. Kyrgyzstan is the sixth in mortality from CVD in Eurasia, following Russia, Belarus, Ukraine, Kazakhstan and Moldova. In the Eurasian region, Kyrgyzstan ranks first in the standardized parameter of stroke mortality index of 88.5/100,000 population. The prevalence of stroke in Kyrgyzstan in 2014, according to the WHO Atlas of cerebrovascular diseases, was 139.1/100,000 population [24].

In Uzbekistan, the annual number of new stroke cases is about 209/100,000 people, among men stroke cases is about 1.95, while in women is 3.15/1000 people [2, 16, 17]. Gafurov B.G. (2009) reported 44.6% of deaths from stroke, of them

5.1% at early hospitalization (first 6 hours) that is 3-fold lesser than in late stages (14.7%). Disability affects 42.2% of stroke survivors, and no more 10.2% stroke patients could save their employability [7, 17, 19].

However, comparison of the results is difficult, as different study methods were used for case-finding, which were performed at different time points, and different age bands were studied. However, the observed variations may reflect differences in the risk-factor prevalence, screening/detection method and level of control.

According to the WHO database (DALYs/1000 capita, 2004), in Uzbekistan, the country rate of cardiovascular diseases, including stroke, was 4.9 per year, after diarrhoea (12), respiratory infections (6.6), other unintentional injuries (5.2), while the world's highest country rate rank was 14 (Table 1).

TABLE 1

Stroke registry. The objectives of a stroke population-based register is to (a) evaluate the frequency, distribution and prognosis of the disease providing indicators such as attack rate, incidence rate, prevalence and case fatality; (b) compare trends in different countries; (c) evaluate trends and changing pattern, outcomes and treatment effectiveness; and (d) monitor disease prevention programmes. Focusing on the general population, a stroke registry may provide a comprehensive picture of stroke in the community, highlight problem areas and suggest where there are population groups at high risk and where treatment facilities are most in need of improvement. It may provide information needed to plan healthcare services and to develop and test which methods are most useful as a basis for preventive action (The EUROCISS Project, 2007).

The WHO Stroke Register was the first attempt to collect data on stroke in the community in a uniform manner from countries with different social, cultural, and environmental background. It lasted from May 1971 to September 1974 and was a joint undertaking of WHO and 15 collaborating centres in 10 countries from Asia, Africa and Europe. About 2 million people were under surveillance and data was obtained from 6,395 new cases of stroke (3,270 men and 3,125 women) (EUROCISS Project, 2000).

Besides existing registries in America (GWTG, CSR/CCP, PCNASR, RCSN et al.) and Europe (WHO MONICA, EUROCISS, EROS, ECHIM, HDR, ASTRAL, PERFECT, ESO, SITS, GP's register et al.), including National, Regional Population- or Hospital-based registers, there are several Asian stroke registries: Khorasan Stroke registry (KSR), Khorasan posterior circulation stroke registry (KPCSR), Khorasan Pediatric Stroke registry (KPSR), Khorasan stroke in young adults registry (KSYAR), Chinese acute ischemic stroke treatment outcome registry (CASTOR), Kyoto Stroke Registry, Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry, Japan Standard Stroke Registry Study (JSSRS), Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC), Yonsei Stroke Registry and many others.

The registry includes all cases in a defined population, whether treated at home or in hospital, in whichever season of the year or time of the day they may occur, and would also include rapidly fatal cases unable to reach the medical service.

Mortality. As per the GBD study, the age- and sex-standardized mortality in Asia has a wide range [5]. The lowest rates are observed in Japan (43.4/1,000,000 person-years and Singapore (47.9/100,000 person-years), followed by Bangladesh, Papua New Guinea, and Bhutan. The highest rates are observed in Mongolia (222.6/100,000 person-years) and Indonesia (193.3/100,000 person-years), followed by Myanmar and North Korea. All three regions show a range of

mortality values, although, in general, they are lower in South Asia and high-income countries in East Asia. These varying rates may reflect the differences in stroke incidence, disease severity, and quality of healthcare. Competing causes of death such as coronary artery disease may provide a falsely low mortality value attributable to stroke [3, 8, 9, 11, 13, 23, 28, 29].

According to the WHO (2017), stroke deaths in Afghanistan reached 18.204 or 7.78% of total deaths, while this rate is 14.315 (8.13) in Iraq, 109.165 (8.96%) in Pakistan, 890 (10.02%) in Kuwait, 130.159 (12.12%) in Japan, 42.356 (13.06%) in Iran, 8.809 (14.55%) in Azerbaijan, 3.385 (18.09%) in Mongolia, 2,098.609 (22.46%) in China, 49.241 (22.51%) in North Korea.

Among 33 Asian countries, the latest Stroke death rate rankings (2017) showed top 10 countries with high death rate (in decreasing order): Indonesia, Mongolia, North Korea, Turkmenistan, Russia, Myanmar, Afghanistan, Georgia, Tajikistan, and Kyrgyzstan. Among Asian countries, the lowest death rates were in South Korea, Japan and Singapore (WHO, Age Adjusted Death Rates Estimates: 2017).

In 2017, by the stroke death rate, Uzbekistan is on the 20th place after Kazakhstan among 33 Asian countries, having the lowest death rate among Central Asian countries. The highest rank had Turkmenistan, then Tajikistan and Kyrgyzstan. Uzbekistan is on the latest place in this ranking. In Uzbekistan, stroke deaths reached 16.641 or 9.85% of total deaths, while this rate is reached 14.871 (10.86%) in Kazakhstan, 5.012 (14.27%) in Kyrgyzstan, 5.347 (12.51%) in Tajikistan and 5.737 (15.06%) in Turkmenistan (Table 2).

TABLE 2

Comparative epidemiology. Heart disease and stroke are competing causes of mortality. Generally, stroke-associated mortality, as a percent of total mortality, is lower than ischemic heart disease-related mortality, in most parts of the world [10]. This could be explained by the higher prevalence of diabetes mellitus and hypercholesterolemia among those with ischemic heart disease, than stroke patients. However, in some countries, the converse is true, wherein the stroke-related mortality exceeds the mortality caused by ischemic heart disease (in China by 11.9%, Korea by 9.9%, Mongolia by 8.0%, Thailand by 6.6%, etc.). Yet, the stroke mortality in Asia is higher than in North America or Europe [11].

According to the DALYs lost, the stroke burden is lower than that associated with ischemic heart disease. However, in terms of mortality, the stroke burden exceeds the ischemic heart disease burden in the same countries in which an excess stroke mortality is observed – China, Mongolia, and Thailand. [14].

According to Age Standardized death rate, in 2010, the top 10 causes of death in Uzbekistan were: coronary heart disease (37.41%), stroke (9.85%), hypertension (6.05%), liver disease (4.70%), diabetes mellitus (3.34%), Influenza and pneumonia (4.35%), kidney disease (3.25%), low birth weight (3.12%), congenital anomalies (2.28%), and birth trauma (2.12%).

Ischemic stroke occurs more frequently (75-90%) than hemorrhagic stroke in much of the world. However, the incidence of hemorrhagic stroke (15-40%) is much higher in Asia, notably in China, than most developed countries in North America and Western Europe [12].

Stroke subtypes. Information on stroke subtypes is also available in most countries, as derived from hospital-based stroke registries. In general, ischemic stroke (75-90%) occurs more commonly than hemorrhagic stroke, except in India and Vietnam, where the converse is observed. Subarachnoid hemorrhage is uncommon. Cerebral venous sinus thrombosis may also cause stroke, especially among young women [3].

In Uzbekistan, using the TOAST classification, Vereschagin-Suslina's criteria and computed program of the Russian

National Stroke Center to determine subtypes of ischemic stroke [1, 21, 25], were determined the following most frequent ischemic stroke subtypes: atherothrombotic stroke (42%), lacunar stroke (41%), and cardioembolic stroke (17%) [17]. Later on, additionally using a new method of differential diagnosis of pathogenic subtypes of ischemic stroke (Invention Patent No.04956, 2014) [18], it has been possible to determine the frequency of the following stroke subtypes: 40.4% of atherothrombotic stroke, 39.1% of lacunar stroke, 12.3% of cardioembolic stroke, 3.6% of stroke of other determined or mixed etiology, and 4.6% of cryptogenic stroke.

Stroke subtyping can have different purposes, e.g. describing patients' characteristics in a clinical trial, grouping patients in an epidemiological study, careful phenotyping of patients in a genetic study, and classifying patients for therapeutic decision-making in daily practice. Regarding the 4 main categories of aetiologies of ischemic stroke (i.e. atherothrombotic, small vessel disease, cardioembolic, and other causes), the classification should reflect the most likely aetiology without neglecting the vascular conditions that are also found [16].

Vascular risk factors. Data on the vascular risk factors among stroke patients are available for a number of countries. These are derived from hospital-based stroke registries. Increasing age, sex (male), and genetics are non-modifiable risk factors for stroke. The modifiable stroke risk factors are well known and presented in the WHO database. These were derived from community-based cross-sectional surveys. Similar criteria were used for diagnosis, which makes the studies comparable.

Hypertension remains the most common medical risk factor for stroke, whereas current smoking and inactivity are the most predominant among lifestyle-related risk factors. In most countries, high or low frequencies of occurrence are observed consistently across all risk factors for that country, compared to other countries. There is a range of frequencies within each region. A high prevalence of hypertension is seen in Mongolia and Pakistan (low in Korea and Singapore); diabetes mellitus in Papua New Guinea, Pakistan, and Mongolia (low in Vietnam, Timor Leste, and DPR Korea); hypercholesterolemia in Japan, Singapore and Brunei (low in Nepal, Timor Leste, and DPR Korea); inactivity in Malaysia (low in Nepal and Lao PDR); obesity in Brunei, Papua New Guinea, and Mongolia (low in Timor Leste, Cambodia, and Bangladesh); tobacco smoking in Indonesia (low in India). In general, hypertension, diabetes mellitus and tobacco smoking tend to be more prevalent among men, whereas hypercholesterolemia, inactivity and obesity tend to be more prevalent among women [3, 9, 11, 13, 23, 28, 29].

According to Tashkent-hospital based studies, hypertension was the most prevalent risk factor for ischemic stroke (89%). The other most frequent aetiological factors were atherosclerosis in 73%, including their combinations in 36%, diabetes mellitus in 32%, and heart diseases in 36%. Physical inactivity was prevalent in 64% of patients. Stress was one of the main risk factors (67%), especially in men and in atherothrombotic (76.2%) and lacunar strokes (65.8%). Sleep disorders contributed to stroke in 49%, independently of sex [16, 17].

Trends. Globally, between 1990 and 2013, there was a rise in the number of deaths, survivors, and events associated with stroke. However, the significant increase in the associated deaths and DALYs lost were not significantly different between developing and developed countries [6]. Stroke-related mortality has been decreasing in East-Asian countries such as Japan, Korea, Taiwan, and the urbanized areas of China [11]. This may be due to the better risk factor control and stroke care in these countries. However, the age-standardized stroke incidence, in general, has remained relatively constant.

In Uzbekistan, according to the WHO (2014), cardiovascular diseases accounted 54% of total mortality 184,000, especially in males (Figure 1).

FIGURE 1

In South-Asian countries such as India, Pakistan, and Bangladesh, and in developing countries in South-East Asia, such as Cambodia, Indonesia, Lao PDR, and Malaysia, with the better control of infectious diseases, life expectancy will be prolonged. With the economic transition of these countries, towards achieving "developed country" status, risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia,

obesity, and cigarette smoking will become more prevalent, raising the incidence of stroke. However, due to insufficient healthcare facilities in these developing countries, the mortality will be high, and the number of disabled survivors will also rise [3]. The decrease in high mortality, incidence and morbidity, observed predominantly in high-income countries, reflects the significant impact of the economic status of a country on health. This pattern of high incidence and falling mortality is likely to raise the prevalence of stroke in those countries. This problem may be compounded by the presence of fewer caregivers, as these countries also have low birth rates [3].

Table 1.

Uzbekistan profiles of Environmental Burden of Disease (WHO).

Uzbekistan

Population	26.6 mio
GNI/capita	2 430 US\$
% urbanization	37%
% people living in cities greater than 100 000 inhabitants	21%
Population below the poverty line (national)	28% (2000)
Population below the poverty line (international, <\$1/day)	NA

Under age 5 mortality rate	44/1000 live births (2006)
Life expectancy	68 years (2006)

Environmental burden of disease for selected risk factors, per year

Estimates based on national exposure and WHO country health statistics 2004

Risk factor	Exposure	Deaths /year	DALYs /1000 cap /year
Water, sanitation and hygiene (diarrhoea only)	Improved water: 82%	8 600	12
	Improved sanitation: 67%		
Indoor air	SFU% households: 72%	6 200	7
Outdoor air	Mean urban PM10: 81 ug/m3	3 800	1.2
Main malaria vectors	No transmission		
Main other vectors	<i>Phlebotomus caucasi</i> ; <i>P. sergenti</i>		

Environmental burden of disease (preliminary), per year

Estimates based on Comparative Risk Assessment, evidence synthesis and expert evaluation for regional exposure and WHO country health statistics 2004

DALYs/1000 cap	(World - lowest: 13, highest: 289)	44
Deaths		43 000
% of total burden		22%

Environmental burden by disease category [DALYs/1000 capita], per year

Disease group	World's lowest country rate	Country rate	World's highest country rate
Diarrhoea	0.2	12	107
Respiratory infections	0.1	6.6	71
Malaria	0.0	0.0	34
Other vector-borne diseases	0.0	-	4.9
Lung cancer	0.0	0.2	2.6
Other cancers	0.3	1.0	4.1
Neuropsychiatric disorders	1.4	2.1	3.0
Cardiovascular disease	1.4	4.9	14
COPD	0.0	0.5	4.6
Asthma	0.3	0.9	2.8
Musculoskeletal diseases	0.5	0.7	1.5
Road traffic injuries	0.3	1.5	15
Other unintentional injuries	0.6	5.2	30
Intentional injuries	0.0	0.6	7.5

Other indicators

Use of leaded gasoline	No	(2008)
Overcrowding	NA	
Malnutrition (% stunting)	20%	(2006)

Table 2.
Stroke deaths ranking in Central Asia (WHO, 2017)

Country	Population	Deaths of strokes	%	The age adjusted death rate/100,000 population	World Rank
Uzbekistan	30,932,878	16,641	9.85	83.74	90
Kazakhstan	17,067,216	14,871	10.86	90.99	84
Tajikistan	8,628,742	5,347	12.51	140.11	21
Kyrgyzstan	5,940,743	5,012	14.27	137.56	25
Turkmenistan	5,817,285	5,737	15.06	170.80	6

Conclusions

Stroke remains a devastating disease in the world despite major improvements in management over recent decades, which has contributed to better outcomes in patients. Although the incidence has been stable or has decreased, the ageing population will lead to a dramatic increase in the absolute number of stroke cases.

The global burden of stroke has the largest contribution from Asia, as in these countries, there are disparities in the healthcare provisions, and this will continue to pose a challenge to disease control. As life expectancy increases, with the aging of Asian populations and reduction in mortality due to infectious diseases, and the rise in the prevalence of vascular risk factors among economies in transition, the stroke burden in Asia will surely rise. Governments and healthcare workers need to work together, with an informed public, to stem this growing epidemic.

Based on the up-to-date reliable data from the excellently-performed GBD study and WHO, as well as large, recently-conducted studies from most Asian countries and our own studies, this paper summarizes and compares the main epidemiological data on stroke in Asia, including Uzbekistan, that could be helpful to clinicians, researchers and healthcare workers.

Figure 1.

Non-communicable diseases Uzbekistan Profiles (WHO, 2014)

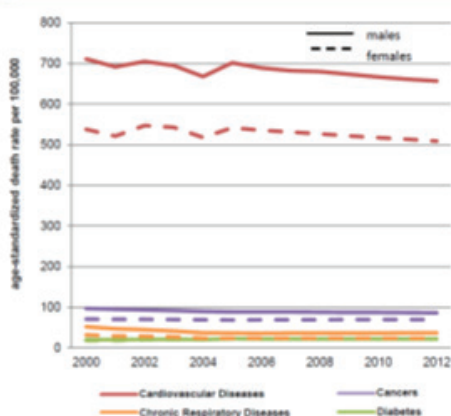
Uzbekistan

Total population: 28 541 000
Income Group: Lower middle

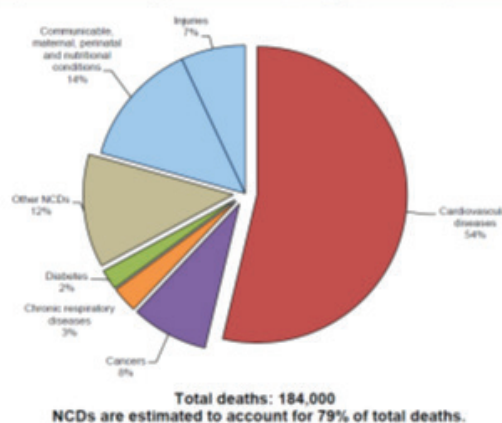
Percentage of population living in urban areas: 36.2%

Population proportion between ages 30 and 70 years: 37.2%

Age-standardized death rates



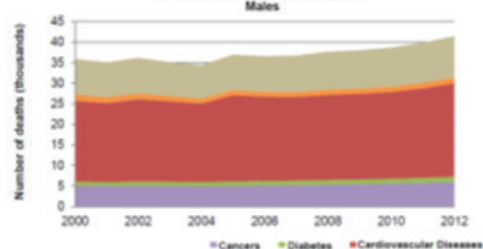
Proportional mortality (% of total deaths, all ages, both sexes)



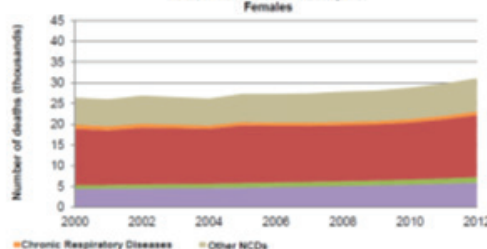
Premature mortality due to NCDs

The probability of dying between ages 30 and 70 years from the 4 main NCDs is 31%.

Number of deaths, under 70 years Males



Number of deaths, under 70 years Females



Adult risk factors

	males	females	total
Current tobacco smoking (2011)	22%	3%	13%
Total alcohol per capita consumption, in litres of pure alcohol (2010)	7.9	1.3	4.6
Raised blood pressure (2008)	26.7%	22.7%	24.7%
Obesity (2008)	12.8%	17.4%	15.1%

National systems response to NCDs

Has an operational NCD unit/branch or department within the Ministry of Health, or equivalent	Yes
Has an operational multisectoral national policy, strategy or action plan that integrates several NCDs and shared risk factors	No
Has an operational policy, strategy or action plan to reduce the harmful use of alcohol	No
Has an operational policy, strategy or action plan to reduce physical inactivity and/or promote physical activity	No
Has an operational policy, strategy or action plan to reduce the burden of tobacco use	No
Has an operational policy, strategy or action plan to reduce unhealthy diet and/or promote healthy diets	No
Has evidence-based national guidelines/protocols/standards for the management of major NCDs through a primary care approach	Yes
Has an NCD surveillance and monitoring system in place to enable reporting against the nine global NCD targets	No
Has a national, population-based cancer registry	No

References

1. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // *Stroke*. – 1993. – Vol. 24 (1). – P. 35-41.
2. Azhieva Z.B. Dynamics and prognosis of the incidence of cerebral strokes, according to registry of Nukus city // *Neurology (Uzbekistan)*. – 2008. – No. 3-4. – P. 44. In Russian.
3. Byung N.V., Yoon W., Pandian J., Navarro J.C. Stroke Epidemiology in South, East, and South-East Asia: A Review // *J. Stroke*. – 2017. – Vol. 19 (3). – P. 286-294.
4. Erkebaeva S.K., Nurguzhaev E.S., Gafurov B.G., Zharkinbekova N.A., Abasova G.B. Epidemiology and climate and geographic risk factors of stroke in the South Kazakhstan region // *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova*. – 2013. – Vol. 113 (3 Pt 2). – P. 3-8. In Russian.
5. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R., Mensah G.A. et al. Global Burden of Diseases and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383. – P. 245-254.
6. Feigin V.L., Krishnamurthi R.V., Parmar P., Norrving B. et al. GBD 2013 Writing Group. GBD 2013 Stroke Panel Experts Group Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: the GBD 2013 study // *Neuroepidemiology*. – 2015. – Vol. 45. – P. 161-176.
7. Gafurov B.G. The rate and clinical structure of cerebral strokes in Uzbekistan based on hospital registry // Report in Scientific Conference: Relevant problems in Surgery Tashkent, 2009. In Russian.
8. Hashmi M., Khan M., Wasay M. Growing burden of stroke in Pakistan: a review of progress and limitations // *Int. J. Stroke*. – 2013. – Vol. 8. – P. 575-581.
9. Hong K.S., Bang O.Y., Kang D.W., Yu K.H. et al. Stroke statistics in Korea: part I. Epidemiology and risk factors: a report from the Korean stroke society and clinical research center for stroke // *J. Stroke*. – 2013. – Vol. 15. – P. 2-20.
10. Kim A.S., Johnston S.C. Global variation in the relative burden of stroke and ischemic heart disease // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. 314-323.
11. Kim J.S. Stroke in Asia: a global disaster // *Int. J. Stroke*. – 2014. – Vol. 9. – P. 856-857.
12. Krishnamurthi R.V., Moran A.E., Forouzanfar M.H., Bennett D.A. et al. Global Burden of Diseases and Risk Factors 2010 Study Stroke Expert Group The global burden of hemorrhagic stroke: a summary of findings from the GBD 2010 study // *Glob. Heart*. – 2014. – Vol. 9. – P. 101-106.
13. Kusuma Y., Venketasubramanian N., Kiemas L.S., Misbach J. Burden of stroke in Indonesia // *Int. J. Stroke*. – 2009. – Vol. 4. – P. 379-380.
14. Mehndiratta M.M., Khan M., Mehndiratta P., Wasay M. Stroke in Asia: geographical variations and temporal trends // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 85. – P. 1308-1312.
15. Pandian J.D., Sudhan P. Stroke epidemiology and stroke care services in India // *J. Stroke*. – 2013. – Vol. 15. – P. 128-134.
16. Rasulova H.A. Risk factors in different stroke subtypes (Tashkent hospital based study) // *Vestnik TMA*. – 2013. – No. 3. – P. 120-128.
17. Rasulova Kh.A. Preliminary findings of Tashkent hospital based study of risk factors for different ischemic stroke subtypes // *European Medical, Health and Pharmaceutical Journal*. – 2014. – Vol. 7 (2). – P. 26-33.
18. Rasulova Kh.A., Usmanova D.D. Optimization of method of differential diagnosis of pathogenic subtypes of ischemic stroke: Methodical recommendations. – Tashkent, 2015. – 36 p. In Russian.
19. Sagatov D., Rasulova K., Madjidova Y. Risk factors and prognosis of ischemic stroke in young patients in Uzbekistan // *Medical and Health Science Journal*. – 2011. – Vol. 5. – P. 16-22.
20. Sun H., Zou X., Liu L. Epidemiological factors of stroke: a survey of the current status in China // *J. Stroke*. – 2013. – Vol. 15. – P. 109-114.
21. Suslina Z.A., Varakin Y.A., Vereschagin N.V. Brain vascular diseases: Epidemiology. Pathogenic mechanisms. Prevention. – Moscow, 2009. In Russian.
22. Suwanwela N.C. Stroke epidemiology in Thailand // *J. Stroke*. – 2014. – Vol. 16. – P. 1-7.
23. Toyoda K. Epidemiology and registry studies of stroke in Japan // *J. Stroke*. – 2013. – Vol. 15. – P. 21-26.
24. Turgumbaeva J.D., Akynbekov K.U., Turgumbaev D.D. The structure of the incidence and risk factors of stroke in Bishkek according to the register // *Vestnik KazNMU*. – 2015. – No. 3. – P. 92-96. In Russian.
25. Vereschagin N.V., Suslina Z.A. Determination of the probabilities of stroke subtypes 2004 www.stroke-center.ru. In Russian.
26. World Health Organization 2018 <http://www.who.int/gho/countries/en/>.
27. Xu G., Ma M., Liu X., Hankey G.J. Is there a stroke belt in China and why? // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – P. 1775-1783.
28. Yoshida D., Ninomiya T., Doi Y., Hata J. et al. Prevalence and causes of functional disability in an elderly general population of Japanese: the Hisayama study // *J. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 22. – P. 222-229.
29. Zhang C., Zhao S., Wang D., Wang Z., Jiang M. et al. An epidemiological study of stroke and its subtypes in the over 55 Mongolian and Han populations in a pastoral area of inner Mongolia // *Int. J. Stroke*. – 2011. – Vol. 6. – P. 468.

META-ANALYSIS OF STROKE EPIDEMIOLOGY IN ASIAN COUNTRIES

Rasulova Kh.A., Nishonov Sh.Yu.

Objective: Meta-analysis of review of the recent epidemiology of stroke in some Asian countries, including burden, registry, mortality, incidence, prevalence, stroke subtypes and risk factors.

Materials and Methods: We analyzed all the publications in the PubMed, Medline, Scopus, ScienceDirect, Web of Science, EBSCO, Google Scholar databases, from the time of entry into the database until March 2018. **Results:** Based on data from the WHO, GBD study, recent publications from Asian countries and our own studies, we summarized and compared the main epidemiological data on stroke in Asia, including Uzbekistan. With the economic transition of these countries, towards achieving "developed country" status, risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, obesity, and cigarette smoking will become more prevalent, raising the incidence of stroke. However, due to insufficient healthcare facilities in these developing countries, the mortality will be high, and the number of disabled survivors will also rise. **Conclusion:** The global burden of stroke has the largest contribution from Asia. As life expectancy increases, with the aging of Asian populations and reduction in mortality due to infectious diseases, and the rise in the prevalence of vascular risk factors among economies in transition, the stroke burden in Asia will surely rise. Governments and healthcare workers need to work together, with an informed public, to stem this growing epidemic.

Key words: stroke, burden, registry, mortality, incidence, prevalence, stroke subtypes, risk factors, Asian countries, Uzbekistan.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

Салаева М.С., Кулкароев А.К., Арипова Н.Н.

ЎПКНИ СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ КАСАЛЛИГИ БЕМОРЛАРИДА КАСАЛЛИКНИНГ КЛИНИК КЕЧИШИНИ ФУНКЦИОНАЛ БУЗИЛИШЛАРГА БОЎЛИҚЛИГИ

Салаева М.С., Кулкароев А.К., Арипова Н.Н.

FUNCTIONAL DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, DEPENDING ON SEVERITY OF CLINICAL COURSE OF THE DISEASE

Salaeva M.S., Kulkaraev A.K., Aripova N.N.

Ташкентская медицинская академия

Мақсад: ўпкани сурункали обструктив касаллиги билан хасталанаган беморларда касалликнинг клиник кечишидаги клиник функционал бузилишларни ўрганиш. **Материал ва усуллар:** клиник функционал текширувлар учун стационар шароитидаги 115 нафар ўпкани сурункали обструктив касаллиги билан хасталанган 17 ёшдан 72 ёшгача бўлган беморлар текширилди. Уларнинг ташқи нафас функцияси, диафрагмани ва респиратор мушакларнинг чарчаши диагностикаси, вегетатив асаб тизими, юрак ритми бузилишлари, карбонат ангидритнинг зўриқиши, қонда кислороднинг ташилиши текширилди. **Натижа:** ўпкани сурункали обструктив касаллиги беморларида касаллик даражаси оғирлашиши билан, нафақат клиник белгилар интенсивлиги ўсиб борди, балки кардиореспиратор бузилишлар даражаси ҳам ошиб бордики, бунда респиратор мушаклар чарчаши синдромининг яққол намоён бўлиши, юрак ритми бузилишлари, ўнг бўлмача гипертрофияси, P-pulmonale, ҳар хил даражадаги гипоксемия, адаптацион-имкониятлар механизмининг издан чиқишини аниқловчи гиперсимпатикотоник реакциялар кузатилди.

Калит сўзлар: ўпкани сурункали обструктив касаллиги, ташқи нафас функцияси, диафрагмани ва респиратор мушакларнинг чарчаши синдроми, вегетатив асаб тизими, юрак ритми бузилишлари.

Objective: Assessment of functional disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Materials and Methods:** There were examined 115 patients with chronic obstructive pulmonary disease aged from 17 to 72 years. Function of external respiration, fatigue of the diaphragm and respiratory muscles, functional state of the autonomic nervous system, violation of the heart rhythm were determined, the tension of oxygen, carbon dioxide, blood saturation with oxygen were investigated. **Results:** In patients with chronic obstructive pulmonary disease with increasing severity of the disease, not only the intensity of clinical manifestations of the disease, but also the worsening of the degree of cardiorespiratory disorders were noted, which were characterized by the high incidence of respiratory muscle fatigue syndrome, cardiac rhythm disturbances and hypertrophy of the right arm, P-pulmonale, varying degrees of hypoxemia and hypersympathicotonic reactions, which determine the failure of adaptation adaptive mechanisms. **Conclusions:** In patients with obstructive pulmonary disease, with worsening of the disease, the severity of obstructive-restrictive disorders, as well as the incidence of fatigue syndrome of respiratory muscle and its severity increase.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, external respiration function, diagnosis of fatigue of the diaphragm and respiratory muscles, functional state of the autonomic nervous system, cardiac rhythm disturbance.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности населения во всем мире. Лечение больных с ХОБЛ требует существенных материальных затрат, в связи с чем это заболевание представляет собой важную медицинскую и социальную проблему [1,3,4,8].

Медицинское значение ХОБЛ чрезвычайно высоко, в первую очередь, из-за значительной распространенности в структуре заболеваемости. Пациенты с ХОБЛ лидируют по количеству дней нетрудоспособности, инвалидности и смертности [5-7,9]. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2025 году ХОБЛ займет третье место в мире среди причин, обуславливающих высокую смертность (ЕРО, 2001). За последнее десятилетие XX века летальность вследствие ХОБЛ выросла на 28% [2,3,10].

Вместе с тем связь между субъективными ощущениями больного и объективными данными, характеризующими тяжесть течения хронической обструктивной болезни легких, до конца не изучена.

Цель исследования

Оценка функциональных нарушений у больных с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от тяжести клинического течения заболевания.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 115 больных с хронической обструктивной болезнью легких в возрасте

от 17 до 72 лет (средний возраст – 48,6 года) с длительность заболевания в среднем 15,6 года.

Функцию внешнего дыхания (ФВД) оценивали с помощью метода компьютерной пневмотахометрии на аппарате Pneumoscope (Erich Jaeger, Германия). О показателях функции внешнего дыхания (ФВД) судили по объему форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), мгновенным максимальным объемным скоростям при выдохе 25, 50 и 75% ФЖЕЛ (МОС25, МОС50, МОС75), выраженным в процентах от должных величин. Кроме того, определяли пиковую скорость выдоха, соотношение ОФВ1 к ФЖЕЛ (тест Тиффно). Для диагностики утомления диафрагмы и респираторных мышц использовали дискриминантное уравнение: $\Phi = 17,3 \times \text{МОС50}$ (л/с), где Φ – дискриминантная функция, МОС50 – максимальная объемная скорость форсированного выдоха на уровне 50% ЖЕЛ. При $\Phi < 65,1$ диагностировалось утомление диафрагмы (Перельман Ю.М. и др., 1998). Функциональное состояние вегетативной нервной системы оценивали по данным кардиоинтервалографии по Р.М. Баевскому (1976). Основными анализируемыми показателями кардиоинтервалограммы явились исходный вегетативный тонус, вегетативная реактивность (Азимов Р.К. и др., 2000). У 96 больных с ХОБЛ микро-

методом Аструп в артериализованной крови определяли напряжение кислорода (рО₂ мм рт. ст.), напряжение углекислого газа (рСО₂ мм рт. ст.), насыщение крови кислородом (О₂, %).

Результаты исследования

Полученные нами результаты исследования показали, что у больных с ХОБЛ с утяжелением степени тяжести заболевания нарастает интенсивность клинической симптоматики, что выражается в достоверном увеличении их балльной оценки (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика симптомов тяжести ХОБЛ, балл

Степень тяжести ХОБЛ	Симптом				
	кашель	мокрота	одышка	слабость	потливость
II, n=38	2,12±0,05	2,01±0,05	2,18±0,05	2,20±0,07	1,70±0,07
III, n=27	2,52±0,05	2,47±0,05	2,63±0,05	2,57±0,10	2,03±0,10
IV, n=50	2,67±0,03	2,64±0,03	2,90±0,03	2,85±0,03	2,20±0,06
p1-2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,02
p1-3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p2-3	<0,01	<0,01	<0,001	<0,01	<0,05

Утяжеление степени тяжести ХОБЛ характеризуется выраженными кардиореспираторными нарушениями. Как видно из таблицы 2, с утяжелением степени тяжести заболевания нарастает выраженность обструктивно-рестриктивных нарушений, резко возрастает частота синдрома утомления респираторных мышц и степень его выраженности.

Таблица 2

Степень выраженности вентиляционных нарушений у больных с ХОБЛ

Степень тяжести ХОБЛ	ОФВ1	ЖЕЛ	ИТ
II, n=38	61,2±7,6	71,8±6,9	68,1±7,2
III, n=27	40,6±9,6	52,1±9,8	65,2±9,3
IV, n=50	30,6±6,5	47,2±7,1	55,9±7,0
p1-2	<0,05	<0,05	>0,5
p1-3	<0,01	<0,01	<0,2
p2-3	>0,2	>0,5	>0,2

При ХОБЛ с резкими нарушениями бронхиальной проходимости при показателях ОФВ1 менее 30% от должного

у 96,3% пациентов диагностируется высокая степень синдрома утомления респираторных мышц (СУРМ) с индексом менее 21,6 от диагностически значимого уровня. Среди больных с ХОБЛ с умеренными обструктивными нарушениями высокую степень СУРМ имеют лишь 23,2% (табл. 3).

Таблица 3

Распределение больных с ХОБЛ в зависимости от выраженности СУРМ, абс. (%)

Степень ОФВ1, %	Число б-х	Степень выраженности СУРМ		
		умеренная (65,1 – 43,4)	значительная 43,4 – 21,6	высокая <21,6
≥50<80	43	3 (7,0±3,9)	30 (69,8±7,0)	10 (23,2±6,4)
>30<50	45	-	5 (11,1±4,7)	40 (88,9±4,7)
<30	27	-	1 (3,7±3,6)	26 (96,3±3,6)
p1-2		-	<0,001	<0,001
p1-3		-	<0,001	<0,001
p2-3		-	>0,2	>0,2

Отмечено, что с утяжелением степени тяжести (со II до IV) у больных с ХОБЛ нарушения ритма сердца возникают в 1,6 раза чаще (с 47,3±8,4 до 76,6±6,2%, p<0,01), в 3,8 раза чаще диагностируется отклонение оси сердца вправо (с 10,5±5,4 до 28,0±7,6%, p<0,05), в 10 раз (с 5,5±3,8 до 55,3±7,2%, p<0,001) чаще выявляется P-pulmonale и в 4,4 раза чаще (с 8,3±4,6 до 36,2±7,0%, p<0,001) – гипертрофия правого желудочка (S-тип) (табл. 4).

Оценка уровня РаО₂ у больных с ХОБЛ позволяет диагностировать проявления хронической дыхательной недостаточности (ХДН) (табл. 5) в зависимости от степени тяжести. Как показатели результаты исследования, у больных с ХОБЛ II степени в 1,6 раза реже диагностируется ХДН I степени с уровнем гипоксемии от 60 до 79 мм рт. ст. Среди больных с ХОБЛ IV степени лишь у 26,0% не диагностируются проявления ХДН, а уровень РаО₂ превышает 80 мм рт. ст. у 26,0% больных диагностируется I степени ХДН, у 46,0% – II степени ХДН (РаО₂ от 60 до 79 мм рт. ст.), у 18,0% – III степени ХДН (РаО₂ от 40 до 59 мм рт. ст.) и у 10,0% – IV степени ХДН (РаО₂ менее 40 мм рт. ст.).

Таблица 4

Электрокардиографические изменения в зависимости от степени тяжести у больных ХОБЛ, абс. (%)

Степень тяжести	Наруш. ритма сердца	Отклон. оси вправо	Отклон. оси влево	P-pul-monale	ГПЖ S-тип	ГПЖ R-тип	БПНПГ (неполн-н.)	ГЛЖ	Дистроф. изм. в миокарде
II ст., n=38	18 (47,3±8,4)	4 (10,5±5,4)	9 (25,0±7,2)	2 (5,5±3,8)	3 (8,3±4,6)	-	5 (13,9±5,8)	5 (13,9±5,8)	34 (94,4±3,8)
III ст., n=27	17 (62,9±9,7)	7 (25,9±9,2)	3 (15,8±8,4)	2 (10,5±7,0)	3 (15,8±8,4)	-	1 (5,3±5,1)	3 (15,8±8,4)	15 (78,9±9,4)
IV ст. n=50	36 (76,6±6,2)	14 (28,0±7,6)	2 (4,2±2,9)	26 (55,3±7,2)	17 (36,2±7,0)	-	5 (10,6±4,5)	5 (10,6±4,5)	39 (83,0±5,5)
p1-2	<0,2	>0,2	>0,2	>0,5	>0,2	-	>0,2	>0,5	<0,2
p1-3	<0,01	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	-	>0,5	>0,5	<0,05
p2-3	>0,5	>0,2	<0,2	<0,001	<0,05	-	>0,2	>0,5	>0,5

Таблица 5

Уровень гипоксемии у больных в зависимости от степени тяжести ХОБЛ

Степень тяжести	РаО ₂ , мм рт. ст.			
	≥80	≥60<79	≥40<59	<40
II, n=38	21 (55,2±8,4)	12 (31,5±7,8)	5 (13,1±4,4)	-
III, n=27	8 (29,6±10,5)	13 (48,1±11,4)	4 (14,8±8,2)	2 (7,4±5,0)
IV, n=50	13 (26,0±6,8)	23 (46,0±7,9)	9 (18,0±5,6)	5 (10,0±4,7)
p1-2	<0,05	<0,2	>0,5	<0,001
p1-3	<0,01	<0,1	>0,5	<0,001
p2-3	>0,5	>0,5	-	<0,5

Выводы

1. С утяжелением степени тяжести заболевания не только нарастает интенсивность клинических проявлений заболевания, но и усугубляются кардиореспираторные нарушения, что указывает на развитие синдрома утомления

респираторных мышц, нарушения ритма сердца (76,6%) и гипертрофию правого отдела (36,2%) и наличие P-pulmonale (55,3%), гипоксемию различной степени (74,0%).

Литература

1. Вострикова Е.А., Багрова Л.О., Осипов А.Г. и др. Чувствитель-

ность и специфичность спирометрических показателей при скрининговом исследовании респираторной функции // Пульмонология. – 2004. – №6. – С. 45-50.

2. Гурылева М.Э., Визель А.А., Хузиева Л.В. Оценка качества жизни больных с заболеваниями органов дыхания // Пробл. туб. – 2002. – №5. – С. 55-61.

3. Гурылева М.Э., Визель А.А., Хузиева Л.В., Самерханова А.Э. Качество жизни больных хроническими обструктивными болезнями легких // Мед. помощь. – 2002. – №4. – С. 13-15.

4. Жазыбаева Л.К., Даутов Д.Х., Токабаев А.К. Клинико-функциональное нарушение при ХОБЛ // Medicus (Волгоград). – 2015. – №2. – С. 49-51.

5. Трисветова Е.Л., Касенова С.Л. Современное представления о хронической обструктивной болезни легких; распространенность, клиника, диагностика, лечение // Вестн. Казахского Нац. мед. ун-та. – 2015. – №1. – С. 45-52.

6. Турмухамбетова А.А., Алибаева Н.С., Ларюшина Е.М. и др. Распространенность риска хронической обструктивной болезни легких и тяжесть депрессии // Медицина и экология. – 2016. – №3. – С. 57.

7. Черняк Б.А., Трофименко И.Н., Белевский А.С. Качество жизни у больных ХОБЛ; Под ред. А.Г. Чучалина. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. – М.: Атмосфера, 2004. – С. 219-253.

8. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. – М., 2003. – С. 5-108.

9. Fan V.S., Curtis J.P., Tu S.P. et al. Using quality of life to predict hospitalization and mortality in patients with obstructive lung diseases // Chest. – 2002. – Vol. 122, №2. – P. 429-436.

10. McSweeney A.J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – N. Y., 1988. – P. 59-85.

ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Салаева М.С., Кулкароев А.К., Арипова Н.Н.

Цель: оценка функциональных нарушений у больных с хронической обструктивной болезнью легких. **Материал и методы:** обследованы 115 больных с хронической обструктивной болезнью легких в возрасте от 17 до 72 лет. Определяли функцию внешнего дыхания, утомление диафрагмы и респираторных мышц, функциональное состояние вегетативной нервной системы, нарушение ритма сердца, исследовали напряжение кислорода, углекислого газа, насыщение крови кислородом. **Результаты:** у больных с хронической обструктивной болезнью легких с утяжелением степени заболевания отмечается не только нарастание интенсивности клинических проявлений заболевания, но и усугубление степени кардиореспираторных нарушений, что характеризуется высокой частотой развития синдрома утомления респираторных мышц, нарушениями ритма сердца и гипертрофией правого отдела, наличием *P-pulmonale*, различной степени гипоксемии и гиперсимпатикотоническими реакциями, определяющими срыв адаптационно-приспособительных механизмов. **Выводы:** с утяжелением степени тяжести при у пациентов хронической обструктивной болезнью легких нарастает выраженность обструктивно-рестриктивных нарушений, возрастает частота синдрома утомления респираторных мышц и его выраженности.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, функция внешнего дыхания, диагностика утомления диафрагмы и респираторных мышц, функциональное состояние вегетативной нервной системы, нарушение ритма сердца.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В



ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА И ОЦЕНКА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ БЕЗ И С ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИЕЙ

Тилляшайхов М.Н., Парпиева Н.Н., Файзуллаева Д.Б.

ОИВ-ИНФЕКЦИЯ БИЛАН АСОЦИРЛАНГАН СИЛ ВА СИЛСИЗ ЛИМФАДЕНОПАТИЯЛИ БЕМОЛДАРДА ҚОННИНГ ИММУНОПАТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ ВА АРВ ТЕРАПИЯНИНГ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИК САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ

Тилляшайхов М.Н., Парпиева Н.Н., Файзуллаева Д.Б.

FEATURES OF IMMUNOPATHOGENESIS AND EVALUATION OF CLINICAL-IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN HIV-ASSOCIATED PATIENTS WITHOUT AND WITH TUBERCULOUS LYMPHADENOPATHY

Tillashaykhov M.N., Parpieva N.N., Fayzullaeva D.B.

Республиканский центр по борьбе со СПИДом, Республиканский специализированный научно - практический медицинский онкологии и радиологии центр

Мақсад: ОИВ-инфекцияли беморларда силли ва силсиз лимфаденопатиянинг иммунопатогенезини ўрганиш ва касалликни барвақт аниқлаш ва даволаш стратегиясини ишлаб чиқиш. **Материал ва усуллар:** умумий 94 бемордаги клиничко-иммунологик таҳлиллар ОИВ-инфекцияси босқичига кўра, 2 гуруҳга бўлиниб ўрганилди. Ҳар бир гуруҳ ўз ўрнида яна 2 гуруҳга, яъни 22 бемор – лимфатугунлар сил ва 25 бемор – ОИВ инфекцияси лимфаденити, сил касали мавжуд бўлмаган беморлардир. Назорат гуруҳида эса 21 нафар соғлом кишилар таҳлиллари олинди. **Натижа:** ОИВ-инфекцияси фониди кечадиган лимфа тугунлари сил касаллигида чуқур иммунологик ўзгаришлар аниқланди. Иммуно тизимининг фақат Т-лимфоцитлари камайиши билан чегараланиб қолмай, балки, функционал вазифаларининг кескин пасайиши ҳам кузатилди. ОИВ-инфекциянинг IV босқичида кузатилган беморларда ИФН-γ ишлаб чиқарувчи Th1-иммуно ҳужайралар фаоллиги бузилиб, ўз ўрнида антителалар ишлаб чиқувчи NK ҳужайралар сони кескин камайган. **Хулоса:** ОИВ-инфекцияли беморларни лаборатор текширганда қоннинг клиник анализларини кенгайтирилган лейкоцитар формула асосида текшириш керак. Қоннинг клиник анализларини таҳлил қилганда, лейкоцитлар ва лимфоцитларга кўпроқ аҳамият бериш керак, чунки ОИВ-инфекциясида биринчи бўлиб шу ҳимояловчи ҳужайралар емирилади.

Калит сўзлар: ОИВ-инфекция, иммунопатогенез, сил, сил лимфаденопати, антиретровирус терапия.

Objective: To study the immunopathogenesis of HIV infection in patients with tuberculosis without lymphadenopathy, and to develop a strategy for early diagnosis and effective treatment. **Materials and Methods:** Clinical and immunological studies were conducted in 94 patients, who were divided into 2 groups of 47 people, depending on the stage of HIV infection. In turn, both groups were divided into subgroups: 22 patients with tuberculous lymphadenopathy, 25 - with HIV infection without tuberculous lymphadenopathy. The control group consisted of 21 practically healthy people. **Results:** In HIV infection, immune status disorders are more pronounced in patients with HIV + lymphadenopathy in combination with tuberculosis. HIV infection is accompanied not only by decrease in the number of T-lymphocytes, but also by their functional insufficiency. In HIV-infected individuals, the function of Th1-producing IFN-γ was disrupted at the IV stage of the disease and, consequently, the content of NK cells enhancing antibody formation was reduced. **Conclusions:** At laboratory study, HIV-infected individuals should undergo a clinical blood test with an expanded leukocyte formula. When formulating a clinical blood test, priority should be given to leukocytes and the first group of cells belonging to them, lymphocytes, since these protective cells are the first to suffer from infection with HIV.

Key words: HIV infection, immunopathogenesis, tuberculosis, tuberculous lymphadenopathy, antiretroviral therapy.

Исследования последних трех десятилетий показали, что ВИЧ-инфекция характеризуется прогрессирующей потерей CD4+Т-лимфоцитов и глобальной иммунной дисфункцией [5]. ВИЧ-индуцированное подавление и потеря этого подмножества лимфоцитов лежит в основе СПИДа. Основным иммунологическим критерием оценки тяжести больного ВИЧ-инфекцией, стадии заболевания и его прогрессирования является количество CD4+-клеток. Хотя уменьшение этого показателя служит отличительной чертой иммунопатогенеза ВИЧ, серия исследований показывает [14], что последствия заражения ВИЧ распространяются на многие другие параметры крови, в том числе и на показатели врожденного иммунитета [6].

Не менее важной проблемой является сочетание ВИЧ-инфекции с туберкулезом (ТБ) [15]. Коинфекция ТБ/ВИЧ, иммунологические нарушения при их сосуществовании способствуют переходу латентной формы туберкулеза в активный туберкулезный процесс [10], что облегчает развитие других острых инфекционных заболеваний, таких

как пневмоцистная пневмония (возбудитель *Pneumocystis jirovecii*), криптококковый менингит. Любая из этих инфекций может завершиться летальным исходом [2,4]. В этих случаях косвенной причиной смерти становится ТБ. Согласно многочисленным данным, туберкулез – непосредственная причина смерти почти 30% пациентов с ВИЧ-инфекцией [8].

Мы попытались получить новые знания о механизмах формирования иммунной недостаточности у больных ВИЧ с туберкулезной лимфаденопатией (ЛАП) и выяснить вклад в развитие активной туберкулезной инфекции на фоне инфекции ВИЧ не только основного иммунологического показателя – CD4+, но и других параметров иммунного статуса, в том числе цитокинов [1].

При лабораторном обследовании ВИЧ-инфицированных лиц как при первичной постановке диагноза, так и на этапе применения АРВ-терапии и контроля ее эффективности и безопасности следует проводить клинический анализ крови с развернутой лейкоцитарной

формулой. При формулировке клинического анализа крови приоритет следует отдавать лейкоцитам и лимфоцитам как первой группе относящихся к ним клеток, так как при инфицировании организма ВИЧ они страдают первыми.

Цель исследования

Изучение иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции у пациентов с лимфаденопатией без туберкулеза, а также разработка стратегии ранней диагностики и эффективного лечения.

Материал и методы

Клинико-иммунологическое обследование проведено у 94 человек, из них 47 с ВИЧ-инфекцией III стадии (1-я гр.), в том числе 22 – с туберкулезной лимфаденопатией (1-я подгруппа) и 25 – с ВИЧ-инфекцией без туберкулезной лимфаденопатии (2-я подгруппа). Во 2-ю группу включены также 47 пациентов с ВИЧ IV стадии, которые были разделены на подгруппы с аналогичным числом больных соответственно с туберкулезной лимфаденопатией и с ВИЧ-инфекцией без туберкулезной лимфаденопатии. Контрольную группу составил 21 практически здоровый человек.

Общеклинические показатели крови у обследованных нами пациентов изменялись в зависимости от стадии заболевания. Так, в клиническом анализе крови выявлялось уменьшение общего количества лейкоцитов и лимфоцитов (табл. 1). В частности, лейкопения и лимфопения наиболее значительными были у больных обеих групп с IV клинической стадией. При этой наиболее отчетливо общее количество лейкоцитов уменьшалось у пациентов 1-й подгруппы с IV клинической стадией заболевания (соответственно до $4,4 \pm 0,26$ и $6,1 \pm 0,33$; $p < 0,05$).

Таблица 1

Иммунологические показатели у больных с III (числитель) и IV (знаменатель) стадией ВИЧ-инфекции, $M \pm m$

Иммунологический показатель	Контроль	ВИЧ/ЛАП с ТБ, n=22	ВИЧ/ЛАП без ТБ, n=25
Лейкоциты	$6,1 \pm 0,33$	$5,0 \pm 0,14$ $4,4 \pm 0,26$	$5,4 \pm 0,81$ $4,9 \pm 0,47$
Лимфоциты	$32,8 \pm 1,32$	$25,3 \pm 0,71$ $17,6 \pm 0,40$	$26,5 \pm 0,52$ $19,3 \pm 0,77$
CD3+-лимфоциты	$62,09 \pm 1,23$	$41,36 \pm 0,87^{ab}$ $39,36 \pm 0,64^n$	$44,36 \pm 1,12^n$ $41,36 \pm 2,15^n$
CD4+-лимфоциты	$32,14 \pm 0,11$	$23,5 \pm 0,33^{bc}$ $15,7 \pm 0,16^{ce}$	$25,3 \pm 0,24^n$ $17,1 \pm 0,19^n$
CD8+-лимфоциты	$20,2 \pm 0,53$	$29,3 \pm 0,31^{bc}$ $24,4 \pm 0,09^{ce}$	$28,5 \pm 0,10^n$ $23,7 \pm 0,13^n$
CD16+-лимфоциты	$13,8 \pm 0,21$	$13,4 \pm 0,72$ $9,3 \pm 0,91^n$	$12,2 \pm 0,44^b$ $10,4 \pm 0,30^n$
CD25+-лимфоциты	$26,3 \pm 1,2$	$11,6 \pm 1,4^n$ $9,4 \pm 1,0^n$	$13,8 \pm 1,5^n$ $10,6 \pm 1,1^n$
CD95+-лимфоциты	$26,8 \pm 1,2$	$35,4 \pm 1,4^{ab}$ $39,8 \pm 1,3^{ce}$	$32,4 \pm 1,6^b$ $36,8 \pm 1,1^n$

Примечание. а – $p < 0,05$, б – $p < 0,01$, в – $p < 0,001$ по сравнению с контролем; г – $p < 0,05$, д – $p < 0,01$, е – $p < 0,001$ по сравнению с данными пациентов с ВИЧ/ЛАП без ТБ.

Количество лимфоцитов у пациентов с IV клинической стадией заболевания обеих подгрупп также достоверно снижалось соответственно до $17,6 \pm 0,40$ и $32,8 \pm 1,32\%$ ($p < 0,05$).

Следовательно, уменьшение общего количества лейкоцитов и основного элемента лейкоцитарной формулы – лимфоцитов у больных ВИЧ/ЛАП без и с ТБ способствовало развитию ко- и суперинфекции.

Для первичного исследования иммунного статуса и выявления нарушений иммунной системы ВОЗ рекомендует определение уровня CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+, соотношения CD4+/CD8+. Для ВИЧ-инфицированных пациентов особенно важны данные о клеточном иммунитете, точнее о состоянии общего пула Т-лимфоцитов и их субпопуляций, которые достоверно отражают динамику

развития болезни и позволяют делать относительно точные прогнозы [7].

Как показало изучение Т-клеточного иммунного звена у пациентов с различной клинической стадией заболевания относительное содержание Т-лимфоцитов было достоверно ниже контрольных значений. При этом у ВИЧ-инфицированных пациентов с IV клинической стадией заболевания наиболее значимо уменьшалось количество CD3+-лимфоцитов – соответственно до $39,36 \pm 0,64$ и $62,09 \pm 1,23\%$ ($p < 0,01$).

Известно, что уровень CD4+-Т-клеток используется в качестве основного краткосрочного прогностического маркера в отношении прогресса и клинического исхода заболевания. CD4+-лимфоциты указывает также, насколько сильно поражена иммунная система ВИЧ-инфекцией, какова глубина инфекционного процесса, каков риск развития оппортунистических инфекций, когда необходимо начинать противовирусное лечение [16].

Результаты, полученные в отношении CD4+-клеток у пациентов с ВИЧ/ЛАП с ТБ и ВИЧ/ЛАП без ТБ, свидетельствуют о выраженном снижении данного показателя в обеих группах. Так, количество CD4+-клеток в группе больных ВИЧ/ЛАП в сочетании с ТБ в III клинической стадии составляло соответственно $23,5 \pm 0,33$ и $25,3 \pm 0,24\%$ ($p < 0,01$).

У пациентов с IV клинической стадией ВИЧ субпопуляция CD4+-Т-лимфоцитов претерпевала существенные изменения и в группе ВИЧ+ЛАП в сочетании с ТБ характеризовалась снижением относительного количества данных клеток до $15,7 \pm 0,16\%$ ($p < 0,01$). Если процентное содержание CD4+-Т-лимфоцитов составляет около 12-15%, то абсолютное их количество менее 200 клеток/мм³, то больным необходимо начинать антиретровирусную терапию.

В комплексных исследованиях показана прогностическая роль различных пулов CD8+-Т-клеток, обнаруживаемых на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. Показано также неоднозначное (нормальное или высокое) содержание CD8+-Т-клеток при прогрессирующей форме заболевания на фоне выраженной вирусемии [8]. Количество представителей иммунорегуляторной субпопуляции лимфоцитов D8+-Т-клеток у пациентов с ВИЧ+ЛАП в сочетании с ТБ с III клинической стадии заболевания увеличивались до $29,3 \pm 0,31\%$ ($p < 0,01$).

Уменьшение, однако не до уровня контроля, количества CD8+-Т-клеток зарегистрировано у больных ВИЧ/ЛАП без ТБ (соответственно $23,7 \pm 0,13$ и $20,2 \pm 0,53\%$, $p < 0,05$).

Изучение соотношения CD4+/CD8+ показало, что наиболее отчетливо иммунорегуляторный индекс у пациентов с IV клинической стадии заболевания ВИЧ/ЛАП с ТБ был ниже, чем у лиц с ВИЧ/ЛАП без ТБ.

Таким образом, определение количественных параметров CD4+- и CD8+-лимфоцитов у пациентов с ВИЧ/ЛАП, свидетельствуют в основном о выраженном дисбалансе субпопуляций иммунорегуляторных Т-лимфоцитов на фоне дефицита общего пула CD4+-Т-лимфоцитов, что, возможно, является патогномоничным для ВИЧ-инфекции признаком.

Показано, что потеря активности клеток естественных киллеров (НК) коррелировала с прогрессированием ВИЧ-инфекции [12], при этом существует обратная корреляция между вирусемией и НК-клеточно-опосредованным образованием CCL-хемокинов. Также обнаружено, что CD4+- и НК-клетки восприимчивы к ВИЧ-инфекции; это может объяснить дисфункцию НК-клеток у ВИЧ-инфицированных людей.

С целью выявления амплитуды колебаний содержания CD16+-иммунокомпетентных клеток мы провели сравнительное исследование данного показателя у пациентов с ВИЧ+ЛАП и ВИЧ+ЛАП в сочетании с ТБ в различные клинические стадии заболевания.

Определение уровня CD16+лимфоцитов в группах обследованных позволило установить более выраженное снижение содержания НК-клеток в периферической крови

у ВИЧ-инфицированных в IV клинической стадии заболевания. Так, относительный уровень циркулирующих в периферической крови CD16+-лимфоцитов у пациентов с ВИЧ/ЛАП в сочетании с ТБ снижался в среднем на $9,3 \pm 0,91\%$ ($p < 0,01$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что количество CD16+-лимфоцитов зависит от стадии ВИЧ-инфекции и сочетания ее с ТБ. Представляется интересным обнаруженный факт выраженного подавления NK-клеток у больных ВИЧ/ЛАП в сочетании с ТБ.

По некоторым данным [9], увеличение концентрации CD4+CD25-T-регуляторных клеток в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших лечения, указывает на их участие в патогенезе ВИЧ в этих тканях.

При анализе особенностей концентрации CD4+CD25-T-регуляторных клеток более выраженное отсутствие экспрессии молекулы CD25 обнаружено у пациентов с ВИЧ/ЛАП в сочетании с ТБ, находившихся на IV клинической стадии заболевания.

У пациентов с ВИЧ/ЛАП без ТБ с IV клинической стадией заболевания также наблюдалось более существенное снижение относительного числа Т-лимфоцитов с экспрессией молекул CD25+ по сравнению с контролем ($p < 0,01$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции активированные Т-лимфоциты начинают экспрессировать молекулы HLA DR в отсутствие молекул CD25+ (рецепторов ИЛ-2).

Усиление экспрессии Fas-лиганда и продукции TNF-α ВИЧ-инфицированными макрофагами и дендритными клетками может привести к усилению апоптоза инфицированных и неинфицированных CD4+-Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD95+-лимфоцитов [11]. Как показали наши исследования экспрессии на лимфоцитах Fas/CD95 у ВИЧ-инфицированных пациентов, число CD95+-позитивных клеток при различных стадиях заболевания увеличивается.

Анализ изученных параметров со стороны Т-клеток, экспрессирующих CD95+, позволил установить более выраженное преобладание Т-клеток, экспрессирующих CD95+ в периферической крови у пациентов с ВИЧ/ЛАП в сочетании с ТБ, находившихся в IV клинической стадии заболевания (соответственно $39,8 \pm 1,3$ и $36,8 \pm 1,1\%$, $p < 0,01$).

ВИЧ-инфекция сопровождается избыточной активацией В-лимфоцитов, проявляющейся in vitro их спонтанной пролиферацией и повышенной продукцией иммуноглобулинов, ИЛ-6 и ФНО-α.

Результаты изучения В-клеточного звена иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов показали, что по сравнению с контрольной группой независимо от клинической стадии заболевания относительное содержание в крови циркулирующих В-лимфоцитов возрастало соответственно до $23,61 \pm 0,31$ и $24,14 \pm 0,11\%$ ($p < 0,05$).

Таблица 2

Концентрация иммуноглобулинов (г/л) у больных с III (числитель) и IV (знаменатель) стадией ВИЧ-инфекции, $M \pm m$

Показатель	Контроль	ВИЧ/ЛАП с ТБ, n=22	ВИЧ/ЛАП без ТБ, n=25
IgA	$2,1 \pm 0,06$	$8,63 \pm 0,65^{ab}$ $11,81 \pm 0,64^{ac}$	$6,63 \pm 0,35^a$ $9,52 \pm 0,78^a$
IgM	$1,22 \pm 0,04$	$10,58 \pm 0,41^{ac}$ $13,69 \pm 0,18^{ac}$	$8,58 \pm 0,11^a$ $10,69 \pm 0,22^a$
IgG	$10,86 \pm 0,03$	$23,71 \pm 0,58^{ac}$ $26,81 \pm 0,19^{ac}$	$21,71 \pm 0,49^a$ $23,81 \pm 0,64^a$
IgE, МЕ/мл	72 ± 13	458 ± 63^a 520 ± 54^a	381 ± 42^a 482 ± 42^a
CD20+-лимфоциты	$20,1 \pm 0,28$	$23,61 \pm 0,31^{ab}$ $24,14 \pm 0,11^{ac}$	$21,82 \pm 0,55^a$ $22,12 \pm 0,87^a$

Примечание. а - $p < 0,05$, б - $p < 0,01$, в - $p < 0,001$ по сравнению с контролем; г - $p < 0,05$, д - $p < 0,01$, е - $p < 0,001$ по сравнению с данными пациентов с ВИЧ/ЛАП без ТБ.

Как видно из таблицы 2, дисбаланс показателей гуморального звена иммунитета приводит к достоверному увеличению содержания иммуноглобулинов А, М, G и Е по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

В настоящее время известно, что ВИЧ играет активную роль в регуляции синтеза и продукции цитокинов [3].

Лихорадка, кахексия, церебральные нарушения, анемия, воспалительные процессы на коже и слизистых, саркома Капоши, диарея и другие клинические проявления обусловлены в определенной мере гиперпродукцией провоспалительных цитокинов – ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 [9]. Представилось интересным изучить продукцию цитокинов при ВИЧ-инфекции, особенно тех, которые принимают непосредственное участие в репликации ВИЧ.

Как видно из полученных нами данных (табл. 3), у ВИЧ-инфицированных пациентов в сыворотке крови наблюдается повышение уровня почти всех изученных цитокинов.

Таблица 3

Концентрация цитокинов (пг/мл) у больных с III (числитель) и IV (знаменатель) стадией ВИЧ-инфекции, $M \pm m$

Показатель	Контроль n=21	ВИЧ/ЛАП с ТБ, n=22	ВИЧ/ЛАП без ТБ, n=25
ИФН-γ	$119,4 \pm 12,18$	$248,8 \pm 15,32^{ac}$ $107,6 \pm 9,11$	$205,8 \pm 13,44^b$ $96,7 \pm 7,36$
ИЛ-4	$2,8 \pm 1,42$	$20,9 \pm 2,57^a$ $18,5 \pm 3,01^a$	$18,3 \pm 2,51^a$ $16,6 \pm 1,19^a$
ФНО-α	$28,4 \pm 1,56$	$368,4 \pm 3,45^{ac}$ $408,4 \pm 4,15^{ac}$	$280 \pm 2,56^a$ $300 \pm 4,38^a$
ИЛ-10	$14,2 \pm 1,25$	$110,4 \pm 1,98^{ac}$ $122,7 \pm 1,26^{ac}$	$92,4 \pm 1,66^a$ $132,1 \pm 1,18^a$

Примечание. б - $p < 0,01$, в - $p < 0,001$ по сравнению с контролем; г - $p < 0,01$, е - $p < 0,001$ по сравнению с данными пациентов с ВИЧ/ЛАП без ТБ.

Так, содержание цитокина ИФН-γ у пациентов 1-й группы было достоверно повышено до $248,8 \pm 15,32$ пг/мл, 2-й – до $205,8 \pm 13,44$ пг/мл ($p < 0,05$). Следует отметить, что уровень продукции ИФН-γ в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов в 2 раза превышал контрольные значения. Однако средние значения ИФН-γ в периферической крови у больных с IV клинической стадией составляли $107,6 \pm 9,11$ пг/мл в 1-й и $96,7 \pm 7,36$ пг/мл во 2-й подгруппе, то есть имели тенденцию к снижению без достоверных различий по сравнению с контролем ($119,4 \pm 12,18$ пг/мл).

У всех ВИЧ-инфицированных пациентов независимо от стадии заболевания наблюдается повышение уровня ИЛ-4 в сыворотке крови. При III стадии заболевания как в 1-й, так и во 2-й группе регистрируется наиболее высокий уровень продукции ИЛ-4 – соответственно $20,9 \pm 2,57$ и $18,3 \pm 2,51$ пг/мл. В ходе исследований было выявлено, что наиболее высокий уровень этого цитокина отмечался у ВИЧ-инфицированных пациентов 1-й и 2-й групп с IV клинической стадией заболевания: соответственно $408,4 \pm 4,15$ и $300 \pm 4,38$ пг/мл.

При анализе концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови установлено существенное повышение средних значений этого параметра у ВИЧ-инфицированных пациентов 2-й группы с IV клинической стадией заболевания ($132,1 \pm 1,18$ пг/мл).

Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать выводы, что при ВИЧ-инфекции нарушения иммунного статуса носят более глубокий характер у пациентов с ВИЧ/ЛАП пациентов с ТБ, включая депрессию пула Т-клеток-хелперов на фоне более глубокого дефицита общей популяции Т-лимфоцитов в сочетании с выраженным увеличением содержания общего CD8+ в периферической крови. ВИЧ-инфекция сопровождается не только снижением количества Т-лимфоцитов, но и их функциональ-

ной недостаточностью. При этом у ВИЧ-инфицированных лиц на IV стадии заболевания в большей степени нарушена функция Th1-продуцирующих ИФН-γ и, следовательно, количество НК-клеток меньше, чем Th2, продуцирующих ИЛ-4 и ИЛ-10, усиливающих антителообразование.

Литература

1. Попова А.А., Кравченко А.В., Кожевникова Г.М., Зими́на В.Н. Значение динамики CD8+ CD28+ и CD4+ CD28+ у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом в процессе лечения // Тер. арх. – 2013. – №11. – С. 54-57.
2. Рабухин А.Е., Олейник А.Ф. Иммунологическая неэффективность АРВТ при ВИЧ-инфекции. – М.: Медицина, 2017.
3. Соколова Ю.В., Сизякина Л.П. Особенности секреции цитокинов и их рецепции в динамике ВИЧ-инфекции // Иммунология. – 2007. – №7. – С. 324-327.
4. Сотниченко С.А. Особенности иммунопатогенеза и иммунологические аспекты эффективности терапии при ВИЧ-сочетанном туберкулезе: Дис. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 2009.
5. Alimonti J.B., Ball T.B., Fowke K.R. Mechanisms of CD4+T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS // J. Gen. Virol. – 2003. – Vol. 84. – P. 1649-1661.
6. Behbahani H. et al. Pro inflammatory and type 1 cytokine expression in cervical mucosa during HIV-1 and human papillomavirus infection // J. Acquir. Immun. Defic. Syndr. – 2007. – Vol. 45, №1. – P. 9-19.
7. Gazzola L., Tincati C., Bellistri G.M. et al. The absence of CD4+ T cell count recovery despite receipt of virologically suppressive highly active antiretroviral therapy: clinical risk, immunological gaps, and therapeutic options // Clin. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 48. – P. 328-337.
8. Interim policy on collaborative TB/HIV activities. Clinico-epidemiological profile of HIV/TB coinfecting patients in Vadodara. – Geneva: WHO, 2004.
9. Lee J.Y., Lee K.S., Jung K.J. et al. Pulmonary tuberculosis: CT and pathologic correlation // J. Comput. Ass. Tomogr. – 2000. – Vol. 24. – P. 691-698.
10. Lienhardt C., Rodrigues L.C. Estimation of the impact of the human immunodeficiency virus infection on tuberculosis: tuberculosis risks revised? // Int. J. Tub. Lung Dis. – 1997. – Vol. 1, №3. – P. 196-204.
11. Marcus E., Ralph C., Murray J. et al. The CD95 Receptor: Apoptosis Revisited // Cell. – 2007. – Vol. 4. – P. 129.
12. Menezes Ah. IL-15 and HIV infection: lessons for immunotherapy and vaccination // Curr. HIV Res. – 2005. – Vol. 3, №3. – P. 261-270.
13. Mueller S.N., Langley W.A. Immunization with live attenuated influenza viruses altered NS1 proteins results in potent end protective memory CD8+T- cell responses // J. Virol. – 2013. – Vol. 84. – P. 1847-1855.

14. Silvin A., Manel N., Brenchley J.M. et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+T cells // Nature. – 2015. – Vol. 417. – P. 95-98
15. UNAIDS. AIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010 // Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2010.
16. WHO. Executive Summary. Global Tuberculosis Report, 2012. – Geneva, 2012. – P. 100.

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА И ОЦЕНКА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ БЕЗ И С ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИЕЙ

Тилляшайхов М.Н., Парпиева Н.Н., Файзуллаева Д.Б.

Цель: изучение иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции у пациентов с лимфаденопатией без туберкулеза, а также разработка стратегии ранней диагностики и эффективного лечения. **Материал и методы:** клинико-иммунологическое исследование проведено у 94 больных, которые были разделены на 2 группы по 47 человек в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции: в свою очередь обе группы были разделены на подгруппы: по 22 человека – с туберкулезной лимфаденопатией, по 25 – с ВИЧ-инфекцией без туберкулезной лимфаденопатии. Контрольную группу составил 21 практически здоровый человек. **Результаты:** при ВИЧ-инфекции нарушения иммунного статуса выражены у пациентов с ВИЧ+лимфаденопатией в сочетании с туберкулезом. ВИЧ-инфекция сопровождается не только снижением числа Т-лимфоцитов, но и их функциональной недостаточностью. У ВИЧ-инфицированных лиц на IV стадии заболевания нарушена функция Th1-продуцирующих ИФН-γ и, следовательно, снижено содержание НК-клеток, усиливающих антителообразование. **Выводы:** при лабораторном исследовании у ВИЧ-инфицированных лиц следует проводить клинический анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой. При формулировке клинического анализа крови следует отдавать приоритет лейкоцитам и первой группе клеток, относящихся к ним, лимфоцитам, так как при инфицировании организма ВИЧ первыми страдают эти защитные клетки.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, иммунопатогенез, туберкулез, туберкулезная лимфаденопатия, антиретровирусная терапия.



АЛГОРИТМ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ СОЧЕТАННОЙ КАТАТРАВМЕ

Хаджибаев А.М., Султанов П.К.

ҚЎШМА КАТАТРАВМА ЖАРОҲАТЛАРИНИ ХИРУРГИК ДАВОЛАШ АЛГОРИТМИ

Хаджибаев А.М., Султанов П.К.

ALGORITHM FOR SURGICAL TREATMENT FOR MULTIPLE CATATRAUMA

Khadjibaev A.M., Sultanov P.K.

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

Мақсад: қўшма кататравма жароҳатларини жароҳатнинг оғирлик даражасини ISS баллар орқали баҳолаш асо-
сида хирургик даволаш алгоритмини ишлаб чиқиш ва тадбиқ қилиш. **Материал ва усуллар:** баландликдан йиқилиб
жароҳатланган 729та жабрланувчиларда даволаш натижалари таҳлил қилинган. 168 бемор (асосий гуруҳ) алгоритм
бўйича даволанган, 561 беморда (назорат гуруҳи) стандарт даволаш ўтказилган. Жароҳатнинг оғирлик даражаси-
ни баҳолашда шикастларнинг қисқартирилган Abbreviated Injury Scale шкаласига асосланган Injury Severity Scale ша-
каси қўлланилган. Қорин бўшлиғидаги эркин суюқлик ҳажми гемоперитонеум ултратовуш градиация Ultrasound Score
(USS) шкаласи бўйича ўтказилган. **Натижа:** жароҳатнинг оғирлик даражасини аниқлашда ISS шкаласидан фойдала-
ниш таххис қўйишнинг осонлиги оширади, даволаш оқибатини аниқлаб беради. Шкала аниқ миқдорий мезонларга эга,
тана аъзолари ва анатомик соҳаларнинг шикастланиш даражасини акслантиради, шунинг учун уни амалий соғлиқни
сақлашда фойдаланиш учун тафсия қилиш мумкин. **Хулоса:** қўшма кататравма жароҳатлари билан шикастланган-
ларнинг хирургик даволашда ишлаб чиқилган алгоритм бу контингент беморларда хирургик даволаш тактикасини ҳал
қилиб турли анатомик соҳаларида оператив ёндошувлар кетма-кетлиги ва усулини аниқлаб беради.

Калит сўзлар: қўшма кататравма, хирургик даволаш, жароҳатнинг оғирлик даражасининг балл баҳоси, алгоритм.

Objective: To develop and implement the algorithm of treatment in multiple catatrauma associated with falls from heights,
based on the injury severity score (ISS). **Materials and Methods:** The results of treatment of 729 patients with high altitude
trauma were analyzed. 168 patients received treatment according to the algorithm (main group), 561 patients underwent standard
treatment (control group). To assess the severity of injury, the Injury Severity Scale was used, based on the Abbreviated Injury
Scale. Ultrasound graduation of the volume of free fluid in the abdominal cavity was performed on the scale of hemoperitoneum
- Ultrasound Score (USS). **Results:** The use of ISS severity scale for trauma increases the availability and accuracy of diagnosis,
predicting the outcome of treatment. The scale has clear quantitative criteria, reflects the degree of damage to the body organs
and anatomical areas, which allows us to recommend its use in practical public health. **Conclusions:** The developed algorithm for
surgical treatment of victims with multiple catatrauma determines the sequence and method of surgical interventions of various
anatomical areas, solving the tactics of surgical treatment in this contingent of patients.

Key words: multiple catatrauma, surgical treatment, injury severity scoring, algorithm.

Лечение больных с сочетанной политравмой явля-
ется одной из важнейших проблем современной ме-
дицины. В последние годы, особенно за рубежом, сочетанные
травмы обозначают термином «политравма», имея в виду не-
сколько повреждений у одного человека, одно или несколь-
ко из которых является опасным для жизни [9,14,17]. Среди
причин политравмы второе место после дорожно-транспорт-
ных происшествий занимают падения с высоты, что состав-
ляет 30-35% от всех случаев тяжелой травмы, число которых
постоянно увеличивается [15]. При кататравме доминируют
тяжелые повреждения головного и спинного мозга, внутрен-
них органов грудной клетки и брюшной полости, костей таза
и конечностей, которые с становятся непосредственной при-
чиной смерти пострадавших [3,6,7,15,19,23,27].

Характер повреждений при высотной травме значи-
тельно отличается от механических повреждений иного
генеза [3,16,25]. В отличие от автодорожных травм, при
кататравмах могут повреждаться внутренние органы, от-
даленные от места соударения, в результате сотрясения
организма при падении с высоты [2,3,24]. В связи с этим
изучение повреждений при кататравме приобретает не
только медицинское, но и большое социальное и экономи-
ческое значение. В отечественной и зарубежной литера-
туре изучению этих травм не уделяется должного внима-
ния. Единичные статьи посвящены судебно-медицинским
аспектам высотных травм, статистическим данным или
изучению их совместно с другими травмами [3,20].

Затруднения в объективной оценке тяжести повреж-
дений при тяжелой сочетанной кататравме с поврежде-
нием нескольких анатомических областей связаны с ря-
дом неблагоприятных факторов: шоковое состояние,
расстройство сознания в результате черепно-мозговой
травмы (ЧМТ) или острой кровопотери, обширность по-
вреждений различных органов и систем [18,21,22,26]. В
совокупности они становятся причиной наложения, из-
вращения или полного отсутствия клинических проявлени-
й, характерных для повреждения внутренних органов
[1,5,8,10-12]. Это приводит к неправильному выбору так-
тики лечения, запоздалой или напрасной операции, что
диктует необходимость поиска новой тактики диагности-
ки и лечения пострадавших с высотной травмой.

В благоприятном исходе хирургического лечения по-
страдавших с тяжелыми высотными травмами большое
значение имеет выбор времени оказания, последователь-
ность и объем хирургического вмешательства. Еще в 80-е
годы прошлого столетия была предложена концепция не-
медленной тотальной помощи (early total care – ETC). Однако
она чревата риском развития легочных осложнений, а из-за
выраженных гемодинамических нарушений хирургическая
помощь может оказаться ограниченной, особенно при по-
граничных состояниях [15]. В связи с этим была разработа-
на тактика этапного лечения повреждений и их контроля
(damage control surgery – DCS), которая включает 3 этапа. По
мнению G. Taeger и соавт. (2005), данная тактика позволяет

в 10 раз уменьшить объем операционной кровопотери, ослабить травмирующее влияние операции и, следовательно, снизить количество послеоперационных осложнений.

Цель исследования

Разработка и внедрение алгоритма хирургического лечения при сочетанной кататравме, основанного на балльной оценке тяжести травмы ISS.

Материал и методы

Работа основана на анализе результатов лечения 729 пострадавших с высотной травмой, госпитализированных в Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи в 2010-2014 гг. Основную группу составили 168 больных, находившихся на стационарном лечении [4] в 2014 году и получивших помощь согласно алгоритму хирургического лечения при сочетанной кататравме. Из них 143 (85,1%) мужчины и 25 (14,9%) женщин в возрасте от 17 до 82 лет (средний возраст – 38,17±1,07 года). Контрольную группу составил 561 пациент, который получал стандартное стационарное лечение по поводу высотной травмы в 2010-2013 гг., в том числе 481 (85,7%) мужчина и 80 (14,3%) женщин в возрасте от 15 до 89 лет (средний возраст – 37,72±0,67 года).

Для оценки тяжести травмы применялась шкала Injury Severity Scale (ISS), основанная на сокращенной шкале повреждений Abbreviated Injury Scale (AIS). Ультразвуковую градацию объема свободной жидкости в брюшной полости проводили по шкале гемоперитонеума – Ultrasound Score (USS) [13,28].

Полученные данные обработаны методами математической статистики. Для оценки достоверности полученных различий использовали методы дисперсионного анализа (ANOVA), критерий χ^2 , таблицы сопряженности Пирсона, индекс Кюенна – Каппа и t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В своей работе мы использовали алгоритм хирургического лечения при сочетанной кататравме (прил. 1). При поступлении пострадавшего с сочетанной высотной травмой в шоковый отдел приемного покоя в ходе обследования и мониторинга проводились все противошоковые мероприятия по принципу «ABCDE», включающие катетеризацию периферической и центральной вены, интубацию трахеи с санационной бронхоскопией, установку мочевого катетера с проведением пробы Зельдовича, пункцию с дренированием плевральной полости и другие. У больного брали кровь на общий и биохимические анализы крови, проводились ЭКГ, УЗИ плевральных полостей и органов брюшной полости, рентгеноскопия органов грудной клетки, брюшной полости (латерограмма) и при необходимости головы, шеи, таза и конечностей. После относительной стабилизации состояния при необходимости выполнялась МСКТ интересующих нас анатомических областей. После установки предварительного диагноза и определения тяжести травмы следовали алгоритму.

Согласно принципу противошоковых мероприятий «ABCDE» после восстановления дыхательной деятельности путем восстановления проходимости дыхательных путей, устранения напряженного пневмоторакса и дренирования плевральных полостей определяли наличие активного кровотечения, как внешнего, так и внутреннего (в плевральные полости и в брюшную полость). При наличии активного кровотечения и обильного поступления воздуха по дренажам из плевральных полостей, а также в случае тампонады сердца, подтвержденного на ЭКГ и УЗИ, в первую очередь проводили торакоскопию, либо торакотомию с целью гемостаза и восстановления герметичности в дыхательных путях, а также целостности внутренних органов. В случае остановившегося кровотечения и

малого поступления воздуха по дренажам из плевральных полостей и при наличии повреждения другой анатомической области, угрожающей жизни больного, в первую очередь проводили оперативное лечение доминирующего повреждения, а затем возвращались к окончательному гемостазу и восстановлению целостности органов грудной клетки.

Причиной активного внутреннего кровотечения могут быть повреждения органов брюшной полости. Для улучшения диагностики повреждений органов брюшной полости нами создана тактика, основанная на шкале Ultrasound Score – USS. При нулевом балле USS, то есть отсутствии свободной жидкости в брюшной полости проводили УЗИ в динамике. При наличии доминирующего повреждения другой анатомической области производили операцию по устранению доминирующего повреждения. При USS, равном 1 или 2 и более, проводили соответственно диагностическую лапароскопию или лапаротомию. После остановки внутрибрюшного кровотечения и восстановления целостности внутренних органов брюшной полости выполняли операции в других анатомических областях.

При выявлении на МСКТ признаков сдавления головного мозга гематомой или при наличии внутрижелудочковых кровоизлияний, а также переломов позвонков с полным нарушением функции спинного мозга и при отсутствии другого доминирующего повреждения в первую очередь проводили операции на голове или позвоночнике. В ином случае сначала осуществляли операцию доминирующего повреждения другой анатомической области, а затем восстанавливали целостность структур головы или позвоночника.

В случае переломов конечностей и костей таза и при наличии доминирующего повреждения другой анатомической области проводили операцию доминирующего повреждения, после чего переходили на восстановление переломов костей.

Важно отметить, что при кататравме травмы одних областей тела доминируют над другими. В связи с этим определенные области требуют экстренных или срочных оперативных вмешательств, тогда как повреждения других областей могут быть выполнены в отсроченном порядке после стабилизации жизненно важных функций организма. Выбор метода оперативного лечения у пострадавших с кататравмой представляет собой сложную задачу. Так, во многих случаях требуется комбинация оперативных вмешательств на различных областях тела, определение последовательности оперативных вмешательств, при этом, учитывая состояние жизненно важных функций организма, на первом этапе можно ограничиться экстренными оперативными вмешательствами.

Согласно рекомендуемому алгоритму на первом этапе восстанавливаются функции жизненно важных органов с устранением повреждений анатомических областей, где имеется доминирующий, жизнеугрожающий характер повреждения. Восстановление же анатомо-функциональной целостности других анатомических областей, где характер повреждения не является доминирующим, проводится вторым этапом. На вопрос: следует ли проводить второй этап лечения в экстренном порядке в ходе одного наркоза после первого этапа по принципу ETC (Early Total Care) или отсрочить второй этап лечения на более поздние сроки после улучшения состояния больного по принципу DCS (Damage Control Surgery), поможет ответить шкала тяжести травмы ISS. Согласно рекомендуемому алгоритму, при благоприятном прогнозе ISS (до 16 баллов) операции всех анатомических областей проводятся в один этап под одним наркозом. При ISS более 16 баллов отсроченные операции следует отложить на второй этап после стабилизации жизненно важных функций организма.

Пострадавшие основной группы, в отличие от контрольной группы, получили лечение согласно алгоритму. При этом консервативное лечение получили 78 (46,4%) пострадавших основной и 265 (47,2%) больных контрольной группы. У остальных проводилось оперативное лечение, в том числе изолированные операции одной анатомической области произведены соответственно у 44 (26,2%) и 213 (38%), сочетанные операции различных анатомических областей под одним наркозом – у 22 (13,1%) и 56 (10%), двухэтапные операции по принципу DCS – у 24 (14,3%) и 27 (4,8%). Благодаря использованному нами алгоритму количество сочетанных и двухэтапных операций в основной группе произведено соответственно в 1,3 и 3 раза больше, чем в контрольной.

Больные, получившие консервативное лечение, – это пострадавшие, которым не требовалось оперативное лечение, либо больные с тяжелой травмой, несовместимой с жизнью, у которых смерть наступила до начала экстренных операций.

Таблица 1

Оперативная активность поврежденных анатомических областей при кататравме, абс. (%)

Оперированная область	Оперативная активность	
	Основная группа, n=168	Контрольная группа, n=561
Голова	11 (10,4)	67 (19,4)
Грудь	34 (54,8)	104 (42,8)
Живот	31 (81,6)	94 (84,7)
Таз	6 (16,7)	13 (9,9)
Позвоночник	10 (23,3)	37 (24,2)
Конечности	35 (36,8)	83 (24,3)
Всего	127 (75,6)	398 (70,9)

Данные об оперативной активности в различных анатомических областях представлены в таблице 1. Наибольшее число операций было произведено на органах брюшной полости (соответственно 81,6 и 84,7%) и грудной клетки (54,8 и 42,8%). Далее идут операции на конечностях, позвоночнике, тазу и на голове в основной группе и на конечностях, позвоночнике, голове и тазу в контрольной.

Сравнение показателей у больных основной и контрольной групп, одинаковых по характеру лечения, видно, что общая летальность в основной группе была в 1,7 раза ниже, чем в контрольной группы (табл. 2). При этом существенно ниже была летальность при изолированных, сочетанных и двухэтапных операциях (соответственно в 1,8, 2,7 и 6,2 раза).

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от характера лечения и показатель летальности, абс. (%)

Лечение	Основная группа		Контрольная группа	
	всего	умершие	всего	умершие
Консервативное	78 (46,4)	5 (6,4)	265 (47,2)	14 (5,3)
Изолированные операции	44 (26,2)	3 (6,8)	213 (38)	26 (12,2)
Сочетанные операции	22 (13,1)	3 (13,6)	56 (10)	21 (37,5)
Двухэтапные операции	24 (14,3)	1 (4,2)	27 (4,8)	7 (25,9)
Всего	168 (100)	12 (7,1)	561 (100)	68 (12,1)

Сравнение больных с кататравмой по поврежденным анатомическим областям (табл. 3) показало, что летальность в основной группе среди пострадавших с повреждениями головы была ниже, чем в контрольной группе в 1,6 раза, груди – в 1,9 раза, живота – в 1,7 раза, таза – в 1,8 раза и позвоночника – в 1,5 раза.

Мы сравнили результаты лечения больных с однотипными по тяжести травмами (табл. 4). Среди пострадавших

с незначительными повреждениями летальных исходов не было. В контрольной группе умер один больной в возрасте 80 лет с повреждениями средней степени тяжести и тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями в виде недиагностированного геморрагического инсульта, в результате которого он получил кататравму. В основной группе умер также один пациент в возрасте 73 года с сопутствующей ишемической болезнью сердца, тяжесть которой была усугублена ушибом сердца при получении кататравмы, в результате чего развился инфаркт миокарда. В основной группе среди больных с тяжелыми и критическими повреждениями летальность была ниже соответственно в 1,85 и 2,1 раза.

Таблица 3

Летальность в зависимости от поврежденной анатомической области

Поврежденная область	Основная группа, n=168			Контрольная группа, n=168		
	всего	умершие	летальность, %	всего	умершие	летальность, %
Голова	106	12	11,3	346	63	18,2
Грудь	62	7	11,3	243	52	21,4
Живот	38	6	15,8	111	30	27
Таз	36	4	11,1	132	27	20,5
Позвоночник	43	5	11,6	153	26	17
Конечности	95	1	1,1	341	35	10,3

Таблица 4

Показатели летальности среди пострадавших с травмами различной степени тяжести по ISS

ISS	Основная группа			Контрольная группа		
	всего	умершие	летальность, %	всего	умершие	летальность, %
≤4	7	-	-	43	-	-
5-9	59	-	-	181	1	0,6
10-16	34	1	2,9	124	-	-
17-25	38	2	5,2	125	12	9,6
26-75	30	9	30	88	55	62,5
Всего	168	12	7,1	561	68	12,1

Сравнение общих осложнений больных, получавших лечение согласно алгоритму, и пациентов контрольной группы показало, что в основной группе число больных с осложнениями было в 1,2 раза меньше, чем в контрольной (табл. 5). Почти в 2 раза реже встречались полиорганная недостаточность и сепсис, в 1,5 раза реже – аспирационный синдром. Такие осложнения, как жировая эмболия и ТЭЛА в основной группе не были выявлены.

Таблица 5

Общие осложнения у пациентов основной и контрольной групп, абс. (%)

Общие осложнения	Основная группа	Контрольная группа
Пневмония	18 (10,7)	73 (13,0)
Полиорганная недостаточность	8 (4,8)	52 (9,3)
Отек головного мозга	7 (4,2)	26 (4,6)
Аспирационный синдром	4 (2,4)	21 (3,7)
Нагноение п/о раны	3 (1,8)	12 (2,1)
Сепсис	2 (1,2)	16 (2,9)
Острый респираторный дистресс-синдром	2 (1,2)	4 (0,7)
Восходящий отек спинного мозга	1 (0,6)	5 (0,9)
Катетер ассоциированная ИМТ	1 (0,6)	-
Жировая эмболия	-	8 (1,4)
Тромбоз легочной артерии	-	3 (0,5)
Менингоэнцефалит	-	2 (0,4)
Тампонада сердца	-	1 (0,2)
Илеофemorальный венозный тромбоз	-	1 (0,2)
Токсический гепатит	-	1 (0,2)
Всего	27 (16,1)	109 (19,4)

Таким образом, способ состоит в использовании шкалы тяжести травмы ISS, благодаря которой можно точно диагностировать повреждение и прогнозировать исход лечения. Данная шкала имеет четкие количественные критерии, отражает степень повреждения органов тела и

анатомических областей, что позволяет рекомендовать ее для использования в практическом здравоохранении. Шкала и алгоритм могут найти широкое применение не только во врачебной практике, но и в учебных целях в медицинских вузах при анализе историй болезни больных с сочетанными высотными травмами.

Выводы

1. Преимущество рекомендуемого алгоритма заключается в использовании большего числа признаков, взятых из собственных клинических наблюдений и исследований. На основании расширения и углубления алгоритма обследования больного с политравмой можно точнее определить очаги поврежденных анатомических областей и тяжести состояния пострадавшего.

2. Разработанный алгоритм хирургического лечения пострадавших с кататравмой на основе учета сочетанных повреждений различных анатомических областей, их взаимоотношения друг на друга, а также тяжести травмы, определяет последовательность и метод оперативных вмешательств различных анатомических областей, решая тактику хирургического лечения. Разработанный алгоритм позволит усовершенствовать организацию специализированной медицинской помощи на всех уровнях звена здравоохранения. Шкала и алгоритм могут использоваться не только во врачебной практике, но и в учебных целях в медицинских вузах постдипломного образования при анализе историй болезни больных с кататравмами.

Литература

1. Абакумов М.М., Лебедев Н.В., Малярчук В.И. Объективная оценка тяжести травмы у пострадавших с сочетанными повреждениями // Вестн. хир. – 2001. – Т. 160, №6. – С. 42-45.
2. Абдоминальная травма; Под ред. А.С. Ермолова, М.Ш. Хубутия, М.М. Абакумова. – СПб: Видар-М, 2010. – 504 с.
3. Буранкулова Н.М., Искандаров А.И. Некоторые особенности судебно-медицинской дифференциальной диагностики травм, полученных при падении с высоты и с высоты собственного роста // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2012. – №7. – С. 86-87.
4. Валиев Э.Ю. Оптимизация лечебно-диагностического процесса сочетанных повреждений опорно-двигательного аппарата (Клинико-экспериментальное исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. – Ташкент, 2009. – 275 с.
5. Гуманенко Е.К., Бояринцев В.В., Супрун Т.Ю. и др. Объективная оценка тяжести травм. – СПб: ВМедА, 1999. – 110 с.
6. Каримов Ш.И., Беркинов У.Б., Кротов Н.Ф. и др. Возможности видеоторакоскопии при закрытой травме груди // Эндоскоп. хир. – 2011. – №6. – С. 13-16.
7. Мадиев Р.З. Лечебно-диагностическая тактика при сочетанных ранениях груди и живота: Дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2008. – 147 с.
8. Малинин Д.А., Боско О.Ю. Методы объективной оценки тяжести травм и их практическое применение: Метод. рекомендации. – Волгоград, 2008. – 14 с.
9. Политравмы; Под ред. Е.К. Гуманенко, В.К. Козлова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 608 с.
10. Пузанов С.Ю., Алишихов А.А., Рутенберг Г.М., Богданов Д.Ю. Целесообразность применения лапароскопии при травматических повреждениях органов брюшной полости // Эндоскоп. хир. – 2014. – №2. – С. 14-17.
11. Рутенбург Г.М., Пузанов С.Ю., Богданов Д.Ю., Алишихов А.М. Диагностическая и лечебная торакоскопия при травме грудной клетки // Эндоскоп. хир. – 2012. – №3. – С. 57-63.
12. Хаджибаев А.М., Атаджанов Ш.К., Янгиев Р.А., Хакимов А.Т. Диагностика повреждений живота при сочетанной травме // Вестн. экстр. медицины. – 2010. – №3. – С. 50.
13. Хаджибаев А.М., Султанов П.К. Абдоминальные кровотечения при кататравме // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. – 2016. – №2. – С. 43-48.
14. Хаджибаев А.М., Султанов П.К. Взаимное отягощение повреждений при сочетанных кататравмах // Мед. журн. Узбекистана. – 2015. – №5. – С. 5-10.
15. Хаджибаев А.М., Султанов П.К. Кататравма. Проблемы и перспективы // Вестн. экстр. медицины. – 2013. – №4. – С. 83-88.

16. Хаджибаев А.М., Султанов П.К., Рахманов Р.О. Использование современных диагностических и лечебных технологий при повреждениях груди вследствие кататравмы в Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи // Неотложная мед. помощь им. Н.В. Склифосовского. – 2015. – №4. – С. 44-51.

17. Чикаев В.Ф., Ибрагимов Р.А., Бондарев Ю.В. Принципы диагностики и лечения пострадавших при сочетанной травме с повреждением паренхиматозных органов брюшной полости // Практ. медицина. Травматология-ортопедия. Хирургия. – 2010. – №8. – С. 3-6.

18. Шабанов А.К. Использование объективных методов оценки тяжести повреждений и состояния пострадавших при сочетанной травме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 20 с.

19. Alison K., Andrew P. Review of morbidity and mortality associated with falls from heights among patients presenting to a major trauma centre // J. Emerg. Med. Austral. – 2006. – Vol. 18. – P. 23-30.

20. Anil Kohli, Mbbs Md K.K. Banerjee, Mbbs Md Pattern of Injuries in Fatal Falls from Buildings // Med. Sci. Law. – 2006. – Vol. 46, №4. – P. 335-341.

21. Baker S.P., O'Neill B., Haddon W.Jr., Long W.B. The Injury Severity Score; a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care // J. Trauma. – 1974. – Vol. 14, №3. – P. 187-196.

22. Boyd C.R., Tolson M.A., Copes W.S. Evaluating trauma care. The TRISS method: Trauma Score and the Injury Severity Score // J. Trauma. – 1987. – Vol. 27, №4. – P. 370-378.

23. Khadjibaev A.M., Rakhmanov R.O., Sultanov P.K. Features of chest trauma in patients admitted to the Republican Research Centre of Emergency Medicine // Europ. Sci. Rev. – 2015. – №9-10. – P. 101-106.

24. Khadjibaev A.M., Sultanov P.K. Objective Assessment of the Severity of Patients Suffering from fall from Height with Combined Injuries of the Abdominal Parenchymal Organs // Int. J. BioMed. – 2015. – Vol. 2, №5. – P. 79-83.

25. Khadjibaev A.M., Sultanov P.K., Kim Hoon. Features of Patients Admitted with Falls from Heights Admitted to Republican Research Center of Emergency Medicine // J. Trauma Injury. – 2015. – Vol. 28, №4. – P. 223-294.

26. Osler T., Baker S.P., Long W.A. A modification of the Injury Severity Score that both improves accuracy and simplifies scoring // J. Trauma Injury, Infect. Crit. Care. – 1997. – Vol. 43, №6. – P. 922-926.

27. Sharma O.P., Oswanski M.F., Singer D. et al. Assessment of nonoperative management of blunt spleen and liver trauma // J. Amer. Surg. – 2005. – Vol. 71. – P. 379-386.

28. Sirin C.B., Casola G., Brown M.A. et al. Quantification of fluid on screening ultrasonography for blunt abdominal trauma: a simple scoring system to predict severity of injury // J. Ultrasound Med. – 2001. – Vol. 20, №4. – P. 359-364.

АЛГОРИТМ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ СОЧЕТАННОЙ КАТАТРАВМЕ

Хаджибаев А.М., Султанов П.К.

Цель: разработка и внедрение алгоритма хирургического лечения при сочетанной кататравме, основанного на балльной оценке тяжести травмы ISS. **Материал и методы:** проанализированы результаты лечения 729 пострадавших с высотной травмой. 168 больных получали лечение по алгоритму (основная группа), у 561 пациента проводилось стандартное лечение (контрольная группа). Для оценки тяжести травмы применялась шкала Injury Severity Scale, основанная на сокращенной шкале повреждений Abbreviated Injury Scale. Ультразвуковую градиацию объема свободной жидкости в брюшной полости проводили по шкале гемоперитонеума – Ultrasound Score (USS). **Результаты:** использование шкалы тяжести травмы ISS повышает доступность и точность диагностики, прогнозирования исхода лечения. Шкала имеет четкие количественные критерии, отражает степень повреждения органов тела и анатомических областей, что позволяет рекомендовать ее использование в практическом здравоохранении. **Выводы:** разработанный алгоритм хирургического лечения пострадавших с сочетанной кататравмой определяет последовательность и метод оперативных вмешательств различных анатомических областей, решая тактику хирургического лечения у этого контингента больных.

Ключевые слова: сочетанная кататравма, хирургическое лечение, балльная оценка тяжести травмы, алгоритм.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН НА ПРИМЕРЕ ПИЛОТНЫХ РЕГИОНОВ

Хайдарова Ф.А., Фахрутдинова С.С.

ЎЗБЕКИСТОНДАГИ ПИЛОТ ХУДУДЛАРДАН ФОЙДАЛАНГАН ХОЛДА, БАЧАДОННИНГ НОТЎҒРИЛИГИ ТЕЗ-ТЕЗ СОДИР БЎЛИШ

Хайдарова Ф.А., Фахрутдинова С.С.

FREQUENCY OF OCCURRENCE OF PREMATURE OVARIAN FAILURE IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN USING PILOT REGIONS AS AN EXAMPLE

Haydarova F.A., Fakhrutdinova S.S.

Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр эндокринологии

Мақсад: Хоразм, Самарқанд, Бухоро, Тошкент вилоятларида ва Тошкент шаҳрида истиқомат қилувчи аёллар ичида эрта саратон (рак) этишмовчилигини аниқлаш учун сўров ўтказиш. **Материал ва усуллар:** Хоразм, Самарқанд, Бухоро ва Тошкент вилоятлари ва Тошкент шаҳрида репродуктив ёшидаги аёллар ўртасида эрта туҳумдон этишмовчилиги билан касалланиш кайталиниши махсус мўлжалланган анкета ёрдамида текширилди, унумдорлигини тартибга солиш ҳайз функцияси билан боғлиқ саволлар, жумладан, бир сўровнома, анамнез тез акушерлик ва гинекологик маълумотлар ва бошқалар. **Натижа:** 3696 респондентларни сўроқ натижасида мустақил ҳайз 6 ой ёки ундан кўп бўлган аёллар 1,068 (28,9%), бир гуруҳга ажратилди. Биз 40 ёшгача бўлган 385 нафараёлни (36,0%) танладик. 84 аёлларда А эҳтиёт клиник текшириш фолликуллар огоҳлантирувчи гормон юқори даражада ўрнатилган. Гонадлар дисгенезия ташхиси 144 қизга, 157 касалда постовариэктомиа синдромига ва 84 ёшида эрта туҳумдон этишмовчилигига текширилди. **Хулоса:** Ўзбекистон 3696 аёллардан респондентларнинг 2,3% аниқланган 4 олинган ҳудудларда эрта раки этишмовчилиги. Юмур талабга зарар етказувчи таъсири пубертат вирусли инфекцияларда врига ўтказилади.

Калит сўзлар: эрта туҳумдон этишмовчилиги, кайталиш, гипергонадотропик аменореяси.

Purpose: examination and questioning of women living in Khorezm, Samarkand, Bukhara, Tashkent regions and in Tashkent, to determine the incidence of premature ovarian failure. **Material and methods:** the incidence of premature ovarian failure among women of reproductive age living in the Khorezm, Samarkand, Bukhara, Tashkent regions and in Tashkent was studied using a specially developed questionnaire that included issues related to menstrual function, fertility regulation, anamnestic obstetric and gynecological data, etc. **Results:** as a result of a questionnaire survey of 3,696 respondents, a group of 1068 (28.9%) women with independent menses was absent for 6 months or more. We selected a group of 385 women under 40 (36.0%). With a thorough clinical examination, 84 women have a high level of follicle-stimulating hormone. The diagnosis of gonadal dysgenesis was verified in 144 girls, postovariectomy syndrome in 157 patients and premature ovarian failure in 84. **Conclusions:** Premature ovarian failure in 4 pilot regions of Uzbekistan was detected in 2.3% of 3,696 women surveyed. A damaging effect on the ovary is transferred to the period of pubertal viral infections.

Key words: premature ovarian failure, frequency of occurrence, hypergonadotropic amenorrhea.

Синдром преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) представляет собой патологию, которая характеризуется вторичной гипергонадотропной аменореей, симптомами гипоестрогении и повышением уровня гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) у женщин в возрасте до 40 лет [3,9]. В исследованиях некоторых авторов доказано, что у 50 % пациенток с ПНЯ возможны овуляторные циклы, а у 510% возможна беременность [1,11].

Проведенные эпидемиологические исследования указывают на тесную связь данного заболевания с возрастом. Так, у женщин в возрасте до 20 лет ПНЯ встречается с частотой 1:10000, а в возрасте от 30 до 40 лет – 1:1000-1:100 [8,10]. ПНЯ встречается у 10-28% пациенток с первичной и у 4-18% женщин – с вторичной аменореей [7,11]. Семейные формы составляют не более 4 из 20% случаев ПНЯ [1,6]. Частота ПНЯ в популяции составляет около 1% [10]. ПНЯ заметно чаще наблюдается среди афроамериканок – в 1,4% (95% ДИ 1,0 2,1) и женщин испанской этнической группы – в 1,4% (95% ДИ 0,8 2,5). В азиатском этносе преждевременное прекращение функции яичников распространено значительно меньше: среди китайок – в 0,5% (95% ДИ 0,1 1,9), крайне редко среди японок – 0,1% (95% ДИ 0,02 1,1) [7]. В возрасте моложе 20 лет распространенность ПНЯ составляет 1:10000 женщин, моложе 30 лет 1:1000, моложе 40 лет 1:100 женщин, преобладают спорадические нормы.

Ведущий симптом ПНЯ – гипергонадотропная аменорея – является неспецифическим и может наблюдаться

при первичной овариальной недостаточности любой этиологии: дисгенезии гонад, ПНЯ или вследствие наступления менопаузы. Между естественной менопаузой и ПНЯ существуют принципиальные различия. Согласно дефиниции ВОЗ (1999), менопауза – стабильное прекращение менструаций вследствие утраты фолликулярной активности яичников [2], срок наступления которой определяется только ретроспективно спустя год после последней менструации.

Цель исследования

Обследование и анкетирование женщин, проживающих в Хорезмской, Самаркандской, Бухарской, Ташкентской областях и в г. Ташкенте, для определения частоты встречаемости ПНЯ.

Материал и методы

Частота встречаемости ПНЯ среди женщин репродуктивного возраста, проживающих в Хорезмской, Самаркандской, Бухарской, Ташкентской областях и в г. Ташкенте, изучена с помощью специально разработанной анкеты-вопросника, которая включала вопросы, касающиеся менструальной функции, регулирования фертильности, анамнестических акушерских и гинекологических данных, наследственной отягощенности, преморбидного фона, общего физического состояния, нарушения сексуальной функции и соматического статуса.

В общей сложности скрининг прошли 3696 женщин фертильного возраста (Хорезмская область – 1071;

Самарканд – 1039; Бухара – 943; г. Ташкент и Ташкентская область – 643). Перед заполнением анкет женщинам объясняли цели и задачи исследования. В рамках проводимого скрининга интервьюируемым была предоставлена информация о проявлениях и особенностях течения ПНЯ. Критерии включения в исследование: возраст женщин от 18 до 45 лет; отсутствие менструации в течение 4-х месяцев и более. Критерии исключения из исследования: первичная гипергонадотропная аменорея, тяжелые наследственные заболевания (галактоземия, блефарофимоз), ятрогенные причины гипергонадотропной аменореи (операции на яичниках, химиотерапия, лучевая терапия).

Результаты исследования

В результате проведенного анализа из 3696 опрошенных была выделена группа из 1068 (28,9%) женщин, у которых самостоятельные менструации отсутствовали 6 месяцев и более месяцев. Средний возраст женщин $40,8 \pm 0,3$ года.

В клинических рекомендациях Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE. 2016) отмечается, что основным проявлением ПНЯ является прекращение функций яичников в возрасте до 40 лет [12]. Нами была отобрана группа, состоящая из 385 (36,0% от общего числа обследованных) женщин до 40 лет. Остальные 701 (65,6%) 701 женщина были в возрасте от 41 года до 45 лет, т.е. в ранней менопаузе.

Согласно рекомендациям ESHRE (2016), диагностическими критериями ПНЯ являются олигоменорея или отсутствие менструаций в течение 4-х месяцев; уровень ФСГ более 25 МЕ/мл в 2-х исследованиях с интервалом не менее 4-х недель [12].

На дальнейшем этапе нами проведено тщательное клиническое обследование 385 женщин, из них у 84 установлен высокий уровень ФСГ (свыше 25 МЕ/л, $101,5 \pm 2,3$ МЕ/л). Эти пациентки составляли 7,9% (84/1068) от общего числа женщин с менопаузой и 2,3% от общего числа анкетированных (84/3696).

Диагноз дисгенезии гонад был верифицирован у 144 девочек, синдром постовариозектомии – у 157, преждевременная недостаточность яичников – у 84. Таким образом, больные с первичной и различными формами вторичной яичниковой недостаточности составили 10,4%. Структура гипергонадотропной аменореи в 37,4% случаев была представлена различными формами дисгенезии гонад, в 40,8% – синдромом постовариозектомии, в 21,8% – преждевременной недостаточностью яичников. Полученные нами данные соответствуют международным показателям, согласно которым больные с ПНЯ в структуре аменорей составляют от 10 до 28% [4].

На втором этапе работы проведено проспективное клинико-лабораторное обследование 84 пациенток с ПНЯ (средний возраст $31,4 \pm 0,5$ года, средняя продолжительность заболевания $4,9 \pm 0,2$ года, возраст дебюта заболевания – $29,2 \pm 1,1$ года).

Проведенные эпидемиологические исследования указывают на тесную связь данного заболевания с возрастом [5,8]. Согласно полученным нами данным, женщины с ПНЯ в возрасте до 20 лет составляют 9,1%, старше 36 лет – 34,1% (рисунок).

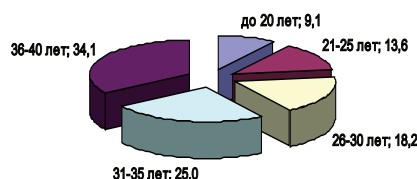


Рисунок. Распределение женщин с ПНЯ в зависимости от возраста, %.

Сильная прямая корреляционная взаимосвязь установлена между частотой встречаемости ПНЯ и возрастом пациенток ($r=0,702$; $p<0,05$).

При тщательном изучении семейного анамнеза у 27 (32,1%) матерей наших пациенток отмечалось несвоевременное выключение функции яичников. У 13 (15,5%) матерей преждевременная недостаточность яичников возникла в возрасте до 40 лет, средний возраст выключения функций яичников составил $37,9 \pm 1,3$ года, а у дочерей – $29,9 \pm 1,9$. У 13 (15,5%) матерей наблюдалась ранняя менопауза (до 45 лет). В этом случае средний возраст выключения функций яичников у матерей составил $43,2 \pm 0,2$ года, а у дочерей – $33,1 \pm 2,9$. Возраст истощения фолликулярного аппарата у дочерей (сисбсов), согласно нашим данным, опережал возраст начала заболевания их матерей (пробандов) в среднем по группе на $10,1 \pm 1,2$ года ($p<0,05$).

При изучении преморбидного фона у 52,4% больных с ПНЯ обращает на себя внимание высокий инфекционный индекс (более 3-х инфекций в детском возрасте), что согласуется с данными других авторов [2]. При этом частота перенесенной краснухи (42,9%) и эпидемического паротита (54,8%) превышала популяционные данные соответственно в 3 и 1,7 раза. Возможно, девочки, переболевшие эпидемическим паротитом, параллельно бессимптомно переносили диффузный оофорит, при котором в результате ускоренного апоптоза в яичнике произошла преждевременная утрата фолликулярных структур с исходом в фиброз.

Из перенесенных экстрагенитальных заболеваний обращает на себя внимание значительная частота заболеваний аутоиммунного генеза. У 4 (4,8%) из 84 больных синдром истощения яичников сочетался с ревматоидным артритом, у 11 (13,1%) – с аутоиммунным тиреоидитом, у 2 (2,4%) – с витилиго. Таким образом, нами выявлено частое сочетание ПНЯ с аутоиммунными заболеваниями (17; 20,2%) как эндокринного, так и неэндокринного генеза.

При анализе характера менструальной функции у пациенток с ПНЯ было установлено, что возраст менархе в целом по группе составил $13,1 \pm 1,3$ года, при этом у 84,5% больных менструации были регулярными. Нарушения по типу олигоменореи с менархе отмечались у 15,5% больных. У большинства больных в начале заболевания прогрессировали задержки менструаций. Внезапное прекращение менструаций происходило крайне редко (в 6,0% случаев).

При анализе характера репродуктивной функции было установлено, что у 32 (38,1%) пациенток с ПНЯ имели в анамнезе роды, аборт и самопроизвольные выкидыши. Среди нерожавших пациенток аборты встречались у 8 (9,5%). Таким образом, до начала заболевания фертильность была сохранена у 44 (52,4%), т.е. практически у каждой второй женщины с ПНЯ.

Вазомоторные и эмоционально-вегетативные проявления в виде жалоб на приливы «жара», сердцебиение, повышенную утомляемость отмечались у 77,4% больных.

Средний уровень ЛГ и ФСГ у больных с ПНЯ значительно превышал нормативные показатели для женщин репродуктивного возраста, составляя соответственно $88,6 \pm 4,3$ и $101,5 \pm 2,3$ МЕ/л. Концентрация эстрадиола у женщин с регулярными менструациями была значительно ниже нормативных показателей ранней фолликулярной фазы и составляла $74,9 \pm 4,3$ пмоль/л, при этом у 57 (67,9%) пациенток уровень эстрадиола не превышал 70 пмоль/л, в среднем составил $52,1 \pm 4,2$ пмоль/л.

Среди всех пациенток с ПНЯ при ультразвуковом исследовании яичники либо не обнаруживались (26,2%), либо были очень маленькими ($1,22 \pm 0,68$ см2).

Таким образом, ПНЯ характеризуется аменореей более 4-х месяцев, дефицитом половых стероидных гормонов и повышенным уровнем гонадотропинов.

Выводы

1. Частота встречаемости ПНЯ в 4-х пилотных регионах Узбекистана составляет 2,3% от 3696 анкетированных женщин. Средний возраст женщин с ПНЯ – 31,4±0,5 года.

2. Для больных с преждевременной недостаточностью яичников характерна наследственная предрасположенность с более ранним (на 10 лет) дебютом заболевания у сибсов.

3. Перенесенные в период пубертата вирусные инфекции оказывают отсроченное повреждающее воздействие на яичник.

Литература

1. Александрова, Н.В. Прогностическая значимость методов оценки овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 201 с.
2. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. – М.: Мед. информ. агентство, 2000.
3. Боярский К.Ю. Факторы определяющие овариальный резерв // Журн. акуш и жен. бол. – 2009. – Вып. 2. – С. 65-71.
4. Жахур Н.А. Дифференцированные подходы в ведении больных с преждевременной недостаточностью яичников: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – С. 154-194.
5. Марченко Л.А., Габибуллаева З.Г., Табеева Г.И. и др. Клинико-лабораторные варианты течения преждевременной недостаточности яичников // Репродуктивное здоровье: Материалы 2-го Междунар. конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2008. – С. 211-213.
6. Марченко Л.А., Табеева Г.И., Шапилова Н.Н. Дифференцированный подход к назначению заместительной гормональной терапии при преждевременной недостаточности яичников // Пробл. репрод. – 2012. – №4. С. – 126-130.
7. Шапилова Н.Н., Марченко Л.А. Аутоиммунные нарушения и преждевременная недостаточность яичников // Мать и дитя: Материалы 12-го Всерос. науч. форума. – М., 2011. – С. 446.
8. Beck-Peccoz P., Persani L. TSH-induced hyperthyroidism caused by a pituitary tumor // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 2, №9. – P. 524-528.
9. Conway G.S., Goswami D. Premature ovarian failure // Horm. Res. – 2007. – Vol. 68. – P. 196-202.
10. Panay N., Kalu E. Management of premature ovarian failure // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2009. – Vol. 23. – P. 129e40.

11. Vujovic S., Brincat M., Erel T. et al. EMAS position statement: managing women with premature ovarian failure // Maturitas. – 2010. – Vol. 67. – P. 91e3.

12. Webber L. et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency // Hum. Reprod. – 2016. – Vol. 31, №5. – P. 926-937.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН НА ПРИМЕРЕ ПИЛОТНЫХ РЕГИОНОВ

Хайдарова Ф.А., Фахрутдинова С.С.

Цель: обследование и анкетирование женщин, проживающих в Хорезмской, Самаркандской, Бухарской, Ташкентской областях и в г. Ташкенте, для определения частоты встречаемости ПНЯ. **Материал и методы:** частота встречаемости ПНЯ среди женщин репродуктивного возраста, проживающих в Хорезмской, Самаркандской, Бухарской, Ташкентской областях и в г. Ташкенте, изучена с помощью специально разработанной анкеты-вопросника, которая включала вопросы, касающиеся менструальной функции, регулирования фертильности, анамнестических акушерских и гинекологических данных и др. **Результаты:** в результате анкетирования 3696 респонденток была выделена группа из 1068 (28,9%) женщин, у которых самостоятельные менструации отсутствуют 6 и более месяцев. Нами была отобрана группа, состоящая из 385 женщин до 40 лет (36,0%). При тщательном клиническом обследовании у 84 женщин установлен высокий уровень ФСГ. Диагноз дисгенезии гонад был верифицирован у 144 девочек, синдром постовариозэктомии у 157 больных и преждевременная недостаточность яичников у 84. **Выводы:** ПНЯ в 4-х пилотных регионах Узбекистана выявлена у 2,3% от 3696 анкетированных женщин. Повреждающее действие на яичник оказывают перенесенные в период пубертата вирусные инфекции.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, частота встречаемости, гипергонадотропная аменорея.

АНАЛИЗ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ПРИЁМУ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У НЕМОТИВИРОВАННЫХ ЛИЦ (СТУДЕНТЫ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ)

Туйчиев Л.Н., Худайкулова Г.К., Садиков Х.М.А., Динмухаммадиев Н.А., Каримов Д.А.

ҚИЗИҚИШИ БЎЛМАГАН ШАХСЛАРДА (ТИББИЁТ ОЛИЙГОҲЛАРИ ТАЛАБАЛАРИ) ТАБЛЕТКА ШАКЛИДАГИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИ ҚАБУЛ ҚИЛИНИШИГА САДОҚАТЛИЛИК ТЕКШИРУВИ

Туйчиев Л.Н., Худайкулова Г.К., Садиков Х.М.А., Динмухаммадиев Н.А., Каримов Д.А.

AN ANALYSIS OF ADHERENCE TO THE USE OF TABLETED MEDICATIONS IN UNMOTIVATED INDIVIDUALS (STUDENTS OF MEDICAL UNIVERSITIES)

Tuychiev L.N., Khudaykulova G.K., Sadikov Kh.M.A., Dinmukhammadiev N.A., Karimov D.A.

Ташкентская медицинская академия

Мақсад: соғлом касалланмаган шахсларда таблетка шаклидаги дори воситалари билан узоқ муддатли давога тайёргарлик даражасини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** тадқиқот 2016 йил октябридан 2017 йил май ойига қадар Тошкент тиббиёт академияси юкумли ва болалар юкумли касалликлари кафедрасида ўтказилган. Тадқиқотда 22 дан 27 ёшгача бўлган 50 нафар даволаш факултетининг VI-VII босқич талабалари қўшилган. Тадқиқотга қонида глюкоза миқдори баланд бўлган ва анамнезидан ирсияти оғирлашган (энг яқин қариндошларида қандли диабет) шахслар қўшилмаган. **Натижа:** кўпчилик ҳолларда қатнашчилар дори препаратларини ўз вақтида ёки умуман қабул қилмаслигига унутиб қолдирганликларини сабаб қилиб кўрсатишади. терапияда дори қабул қилиш жараёнини автоматлаштиришга имкон берадиган ечим жорий этишни талаб қилади, бунга таймерли дори қутиси ва соатлар, смартфонларга махсус иловалар каби турли хил эслатиб турувчи асбоб ва қурилмалар мисол бўлади. **Хулоса:** даволанишга риоя қилиш АРВ - терапиясининг самарадорлигининг энг муҳим мезони бўлиб, у субъектнинг жинсига ва индивидуал хусусиятларга боғлиқ эмас.

Калит сўзлар: садоқатлилик, ОИВ, ўрнини босувчи, дори воситалари, талабалар.

Objective: To study the degree of readiness for long-term treatment with tablets in healthy, unmotivated individuals. **Materials and Methods:** The study was conducted in 50 students of the VI-VII years of the Faculty of Medicine at the age of 22 to 27 years at the Department of Infectious and Child Infectious Diseases of the Tashkent Medical Academy from October 2016 to May 2017. The study did not include individuals with elevated blood glucose and hereditary-burdened history (diabetes mellitus in the immediate family). **Results:** The majority of those surveyed indicated forgetfulness as the reason for late taking or missing medications. This requires the use of various reminding devices and devices, such as watches, drug packs with timers and special applications for smartphones that allow automating the process of taking medications, thereby increasing the adherence of patients to treatment. **Conclusions:** Adherence to treatment is the most important criterion for the effectiveness of ARV therapy, which does not depend on the sex of the subject and depends little on individual characteristics.

Key words: adherence to treatment, HIV, substitutes, drugs, students.

Как показывают многочисленные наблюдения, фактором, влияющим на эффективность антиретровирусной терапии (АРВТ), является приверженность лечению, то есть точное соблюдение режима приёма лекарств. Однако известно также, что среди пациентов с хроническими заболеваниями, половина прекращает лечение, а среди тех, кто продолжает принимать препараты, только 50-60% принимают все предписанные дозы. Но для лечения ВИЧ-инфекции обычно требуется приём более 95% дозы препаратов, в то время как для лечения других хронических заболеваний (артериальная гипертензия, гиперлипидемия и др.) достаточно значительно более низкого уровня выполнения рекомендаций [5].

Ведущей причиной неэффективности лечения является резистентность ВИЧ [1,2]. Если пациент, получающий схему первого ряда, недостаточно соблюдает режим лечения, то резистентность, например, к ламивудину и эфавиренцу, формируется достаточно быстро.

Большинство исследователей придерживаются мнения, что к АРВТ пациентов нужно готовить, учитывая психологические, социальные, финансовые и другие аспекты. В этом плане принципиальный интерес представляет изучение степени приверженности к приёму пероральных препаратов у лиц, не инфицированных ВИЧ и, следовательно, не имеющих мотивации к длительному приёму

препаратов, для выявления возможных сложностей и рисков, которые могут возникнуть в процессе любого длительного лечения [3,4].

Цель исследования

Изучение степени готовности к длительному лечению таблетированными препаратами у здоровых немотивированных лиц (студентов медицинских вузов).

Материал и методы

Исследование проводилось на кафедре инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии с октября 2016 года до мая 2017 года. В исследование включены 50 студентов 4-7 курсов лечебного факультета в возрасте от 22 до 27 лет, которые перед исследованием были проинструктированы о правилах приёма и соблюдении временного режима приёма заменителя препаратов (ЗП), в качестве которых использовали карамельные конфеты трех цветов. В исследование не включались лица с повышенным уровнем глюкозы в крови и с наследственно-отягощенным анамнезом (сахарный диабет у ближайших родственников).

В ходе исследования применялись такие виды анализа как беседа, анкетирование, опрос и статистический метод. Обязательным условием была регистрация точного времени приёма ЗП. Для анализа данных нами была создана таблица для регистрации двукратного приёма утром

и вечером трех препаратов в течение 7 дней. После семидневного приема ЗП учащиеся должны были ответить на вопросы анкеты, анализируя которые мы выявляли причины пропуска или несвоевременного приема ЗП. После сбора анкет с каждым участником исследования проводилась беседа о трудностях приема ЗП, причинах высокого или низкого уровня приверженности к ЗП, а также получали рекомендации по улучшению приверженности к ЗП от самих учащихся.

Результаты и обсуждение

Данные о количестве принятых доз препаратов испытуемыми представлены на рис. 1.



Рис. 1. Процентное распределение принятых и пропущенных ЗП на период исследования.

Из рис. 1 видно, что принято более 80% назначенных доз (87%), а пропущено менее 15% доз (13%), при этом соотношение принятых вовремя и не вовремя ЗП практически одинаково (соответственно 45 и 42%).

На рис. представлены результаты анализа пропусков приема препарата в зависимости от пола испытуемых.

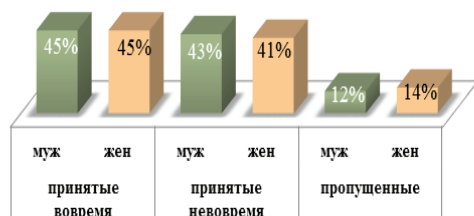


Рис. 2. Анализ распределения приёмов и пропусков ЗП в зависимости от пола испытуемых.

Из рис. видно, что различия между представителями мужского и женского пола были не существенными и не превышали 2%. Таким образом, половая принадлежность не оказывает достоверного влияния на уровень приверженности.

На рис. 3 представлены результаты анализа причин пропуска приема ЗП.

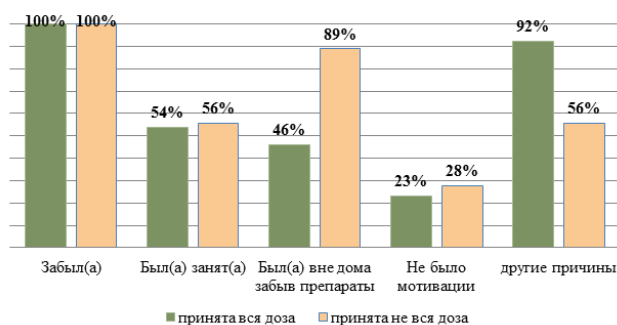


Рис. 3. Причины пропуска или приема препаратов не вовремя.

Как видно из рисунка, число людей, принявших препарат не вовремя по причине занятости (учёба, работа), составило 54%. Доля лиц, пропустивших прием препарата по причине занятости (учёба, работа), составило 56%. У 89% людей причиной пропуска препарата явились забытые дома препараты. Эта же причина привела к несвоевременному приему препарата у 46% испытуемых.

Самые низкие показатели среди причин пропусков и приема препаратов не вовремя явилось отсутствие мотивации. 23% студентов приняли препарат не вовремя из-за отсутствия мотивации. Пропустили прием препаратов по этой же причине 28% лиц.

92% испытуемых, принявших препарат не вовремя, отметили причины, не отнесенные ни к одной из вышеуказанных. 56% людей пропустили прием препаратов по этой же причине.

Необходимо отметить, что у большинства испытуемых регистрировалось одновременно несколько причин пропуска либо несвоевременного приема препаратов.

Анализ полученных результатов, а также индивидуальные беседы, проводимые с испытуемыми, показали, что количество принятых и пропущенных доз ЗП основывается на многие факторы:

немотивированность. Учащиеся знают, что пропуск приема препарата не будет иметь последствий для здоровья;

низкая информированность о важности своевременного приема ЗП, а также отсутствие либо неполная обратная связь с участниками эксперимента после назначения ЗП;

трудность приема трех препаратов одновременно;

большие контейнеры для ЗП являлись неудобными для ношения с собой и в ряде случаев служили причиной оставления препаратов дома;

учащиеся объясняли поздний или ранний прием ЗП тем, что время приема не совпадает с графиком учёбы, большинство из них не принимали ЗП в назначенное время, потому что находились в общественных местах и не хотели привлекать внимание окружающих.

Заключение

Приверженность к лечению – самый важный критерий эффективности АРВ-терапии. Она не зависит от пола испытуемого и мало зависит от индивидуальных особенностей. Подавляющее большинство обследованных в качестве основной причины несвоевременного приёма или пропуска препаратов указали забывчивость. Это требует внедрения в АРВ-терапию различных напоминающих приспособлений и устройств, таких как часы, упаковки лекарств с таймерами и специальных приложений на смартфоны, позволяющих автоматизировать процесс приёма препаратов, тем самым повышая приверженность к лечению.

Литература

1. Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ инфекции. 2009-2010. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192с.
2. Беляков Н.А., Рахманова А.Г. Вирус Иммунодефицита человека – Медицина: Руководство для врачей – СПб: БМОЦ, 2010. – 752 с.
3. Кибец Е.В. и др. Приверженность к АРВ-терапии у ВИЧ-положительных детей на разных возрастных этапах. – М., 2014. – 56 с.
4. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД: Клин. рекомендации. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192 с.
5. Федяева О.Н. ВИЧ-инфекция и приверженность антиретровирусной терапии: Автореф. дис. ... М., 2014. – 24 с.

АНАЛИЗ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПРИЁМУ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У НЕМОТИВИРОВАННЫХ ЛИЦ (СТУДЕНТЫ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ)

Туйчиев Л.Н., Худайкулова Г.К., Садиков Х.М.А., Динмухаммадиев Н.А., Каримов Д.А.

Цель: изучить степень готовности к длительному лечению таблетированными препаратами у здоровых немо-

тивированных лиц. **Материал и методы:** исследование проводилось на кафедре инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии с октября 2016 г. до мая 2017 г. у 50 студентов VI-VII курсов лечебного факультета в возрасте от 22 до 27 лет. В исследование не включались лица с повышенным уровнем глюкозы в крови и с наследственно-отягощенным анамнезом (сахарный диабет у ближайших родственников). **Результаты:** большинство обследованных в качестве причины несвоевременного приёма или пропуска препаратов указали забывчивость. Это требует использования при назначении

пациентам антиретровирусных препаратов различных напоминающих приспособлений и устройств, таких как часы, упаковки лекарств с таймерами и специальные приложения на смартфоны, позволяющие автоматизировать процесс приёма препаратов, благодаря чему можно повысить приверженность больных лечению. **Выводы:** приверженность к лечению – самый важный критерий эффективности АРВ-терапии, которая не зависит от пола испытуемого и мало зависит от индивидуальных особенностей.

Ключевые слова: приверженность лечению, ВИЧ, заменители, препараты, студенты.



ОСОБЕННОСТИ ДИСЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Хужаев Р.Б., Мухаммадиева С.М., Охунова Ш.Б., Исматов А.Н.

ПСОРИАТИК АРТРИТЛИ БЕМОЛЛАРДА ДИСЛИПИДЕМИЯНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

Хужаев Р.Б., Мухаммадиева С.М., Охунова Ш.Б., Исматов А.Н.

FEATURES OF DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Khujaev R.B., Mukhammadieva C.M., Akhunova S.B., Ismatov A.N.

Ташкентская медицинская академия

Мақсад: псориатик артритли беморларда базис даво фонида липид профилини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** псориатик артрит билан оғриган 62 та бемор ўрганилди (ўртача ёши $37 \pm 4,2$). Беморларнинг веноз қонида липидлар миқдори фотоколориметрия усули ёрдамида Vitros SYSTEM Chemistry DT 60 (Австрия) биохимик анализаторида текширилди. **Натижа:** псориатик артритли беморларда базис даво сифатида метотрексат қабул қилганларда бошқа базис восита қабул қилганларга нисбатан триглицеридлар миқдори ошганлиги, юқори зичликни липопротеин холестерин миқдори пасайганлиги аниқланди. Метотрексат қабул қилиш давомийлигидан атерогенлик коэффициенти анча паст даражага боғлиқ эди. **Хулоса:** текшириш натижалари метотрексат дори воситасини липид алмашинувига нисбий проатероген таъсирини кўрсатди, бу эса метотрексатнинг биринчи навбатда жигар функционал ҳолатига салбий таъсири оқибатидадир. **Калит сўзлар:** псориатик артрит, липид спектри, таъхис.

Objective: To study the lipid profile of patients with psoriatic arthritis on the background of basic treatment. **Materials and Methods:** 62 patients with psoriatic arthritis (mean age $37 \pm 4,2$ years) were examined. The content of lipids in venous blood was determined by photocolometry on Vitos SYSTEM Chemistry DT 60 biochemical analyzer (Austria). **Results:** In patients with psoriatic arthritis, who received methotrexate, the level of triglycerides significantly increased, the content of high-density lipoprotein cholesterol was significantly reduced. The coefficient of atherogenicity from the duration of taking methotrexate depended to a lesser extent. **Conclusions:** Methotrexate exerts a potentially pro-atherogenic effect on lipid metabolism, which is primarily explained by its effect on the functional state of the liver.

Key words: psoriatic arthritis, lipid spectrum, diagnostics.

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое прогрессирующее системное заболевание, ассоциированное с псориазом, при котором воспалительный процесс локализуется преимущественно в тканях опорно-двигательного аппарата. Основные проявления этого заболевания – эрозивный артрит, множественные энтезиты, дактилиты, внутрисуставный остеолит, сакроилеит и спондилоартрит [1,5].

Клинические проявления ПсА не ограничиваются только поражением опорно-двигательного аппарата и кожи. При этом заболевании наблюдаются многочисленные системные проявления, которые при псориазе и ПсА встречаются значительно чаще, чем в популяции [6]. Одним из наиболее распространенных метаболических нарушений при ПсА является дислипидемия [4]. Спектр описываемых липидных нарушений при ПсА различен, в то же время большинство авторов указывают на повышение проатерогенных и снижение антиатерогенных фракций липидов [3].

Цель исследования

Изучение липидного профиля больных псориатическим артритом на фоне лечения метотрексатом.

Материал и методы

Нами были обследованы 62 больных ПсА, находящихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении Республиканского ревматологического центра на базе 1-й клиники Ташкентской медицинской академии. Диагноз ПсА выставлялся в соответствии с критериями CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) [6]. Для оценки особенностей поражения кожного покрова при ПсА использовался индекс площади поражения кожи и тяжести псориатического процесса PASI (Psoriasis Area and Severity Index), который рассчитывается в баллах с учетом площади очагов поражения, степени выраженности инфильтрации, шелушения и окраски элементов псориатических высыпаний. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц среднего возраста.

Содержание липидов в венозной крови определяли методом фотоколориметрии на биохимическом анализаторе Vitros SYSTEM Chemistry DT 60 (Австрия).

Результаты исследования

Из 62 больных ПсА мужчин было 34 (54,8%), женщин 28 (45,2%), больные молодого возраста – до 30 лет – составили более половины обследованных (54%), остальные (46%) были среднего возраста. Распространенная форма кожного псориаза выявлена у 4 (6,5%) пациентов. Псориатический полиартрит имел место у 12 (19,4%), олигоартрит – у 21 (33,9%), сакроилеит – у 16 (25,8%), спондилит – у 13 (21%). Рентгенологически I стадия поражения суставов установлена у 13 (21%) больных, II – у 36 (58%), III – у 13 (21%). Функциональная недостаточность опорно-двигательного аппарата I степени была у 21 (33,9%) пациента, II – у 35 (56,5%), воспалительная активность I степени у 15 (24,2%), II – у 37 (59,7%), III – у 10 (16,1%).

В обследованной популяции наиболее многочисленной была группа больных с давностью болезни от 1-го года до 5 лет (38,3%), пациенты с давностью болезни от 5 до 10 лет составляли 34%, то есть в целом с длительностью заболевания до 5 лет были 56,0% обследованных.

30 (48,4%) больных принимали базисный препарат метотрексат (МТ) в дозе от 7,5 до 12,5 мг в неделю, 12 (19,4%) – лефлуномид (ЛФ) 20 мг/сут, 22 (35,5%) – сульфасалазин по 2,0 г ежедневно. НПВП в обычных дозировках получали все больные этой группы.

При изучении холестерина обмена, выявлено, что содержание общего холестерина (ОХС) сыворотки крови увеличивалось на 17,9%; триглицеридов (ТГ) – на 27%; ХС ЛПНП – на 43%; при этом уровень ХС ЛПВП снизился целых на 58%; коэффициент атерогенности в среднем повысился в 1,9 раза. Снижение ХС ЛПВП является серьезным фактором риска развития атеросклероза, прежде всего, поражающего сердечно-сосудистую систему.

Доказано также, что высокий уровень ХС ЛПНП и триглицеридемия являются серьезными факторами риска атеросклероза и ИБС.

Учитывая сдвиги в общей популяции больных ПсА, нами проанализированы липидные показатели в зависимости от возраста больных. Так, наиболее достоверные различия отмечались по показателям ХС ЛПОНП ($p<0,05$). Остальные показатели имели тенденцию к повышению – ОХС на 9%, ТГ – на 26,6%, ХС ЛПНП – на 27%, при этом ХС ЛПВП у лиц старшего возраста, был ниже (на 8,3%), чем в возрасте 20-30 лет. Коэффициент атерогенности был значительно выше у лиц в возрасте 30-40 лет (27,3%). Такие результаты наблюдений у больных ПсА несколько расходятся с данными здоровых людей. Возможно, это связано с бурным началом болезни и быстро прогрессирующим течением, особенно при серопозитивных формах.

Анализ показателей липидного профиля в зависимости от начала болезни показывает, что когда ПсА на-

чинается в период с 18 до 25 лет (ювенильная форма ПсА не включена в исследование), отмечается повышение уровня ОХС на 7,7% и высокоатерогенной фракции липидов ТГ на 41,1% по сравнению с контролем, хотя содержание других фракций меняется незначительно. Такая тенденция к увеличению уровня ТГ оставалась, когда ПсА начинался в возрасте 25-40 лет (на 27,2%) и старше 40 лет (на 42,7%) ($P<0,05$). Что касается коэффициента атерогенности, то более выраженное его увеличение регистрируется тогда, когда болезнь начиналась в возрасте старше 40 лет, хотя повышение этого показателя наблюдается начиная с 18-20 лет.

Данная ситуация подтверждает мнение Е.Л. Насонова и др. [2,3] о том, что поражение сердечно-сосудистой системы начинается с момента развития аутоиммунных заболеваний, таких как ПсА. С этой позиции представляет практический интерес зависимость липидных сдвигов от продолжительности болезни (табл. 1).

Таблица 1

Показатели липидных фракций у больных ПсА в зависимости от давности болезни, $M\pm m$

Показатель	Контроль, n=20	Давность болезни, лет			
		до 1-го, n=11	1-5, n=29	5-10, n=12	более 10, n=10
ОХС	4,82±0,331	4,80±0,252	4,93±0,265	5,33±0,342	5,76±0,471
ТГ	1,90±0,072	2,42±0,481	2,04±0,347	2,79±0,244 ^a	3,75±0,189 ^{абвг}
ХС ЛПНП	1,24±0,130	1,88±0,447	2,16±0,791	2,33±0,264	2,49±0,887
ХС ЛПВП	2,21±0,141	0,81±0,519	0,83±0,235 ^a	0,73±0,221 ^a	0,54±0,113 ^a
ХС ЛПОНП	0,67±0,050	1,11±0,135 ^a	0,93±0,033 ^a	1,27±0,068 ^a	1,72±0,040 ^{аб}
Коэффициент атерогенности	1,79±1,348	3,25±0,341	3,45±0,126	4,08±0,551	4,74±0,620 ^{бв}

Примечание. а – $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой; б – $p<0,05$ по сравнению с данными больных с давностью болезни до 1-го года; в – $p<0,05$ сравнению с данными больных с давностью болезни от 1-го года до 5 лет; г – $p<0,01$ достоверное различие с группой давностью болезни от 1-го года до 5 лет.

Как видно из таблицы 1, у пациентов с давностью заболевания до 1-го года имело место селективное увеличение уровня ТГ (на 15%), который возрастал параллельно с увеличением давности болезни, достигая достоверных различий не только с контролем, но и с начальным периодом ПсА. Очень выражено и в большинстве случаев достоверно снижалось содержание ХС ЛПВП ($P<0,05$), что указывает на возникновение стабильной дислипидемии на фоне относительно спокойной ситуации со стороны коэффициента атерогенности. Следовательно, длительность болезни на липидный профиль оказывает более выраженное отрицательное влияние, чем возраст больного.

Тяжесть течения ПсА и прогноз заболевания во многом зависят от характера течения, т.е. от наличия ревматоидного фактора. У больных ПсА в в липидограмме обнаружен дисбаланс, глубина которого зависела от серопринадлежности. Следует отметить, что в содержании ОХС, ТГ, ХС ЛПНП достоверных различий не обнаружено, тогда как уровень ХС ЛПВП достоверно снижался в 1,4 раза ($p<0,05$), а ХС ЛПОНП возрастал в 1,4 раза ($p<0,05$), что указывает на дисбаланс в сторону повышения риска атерогенности, что подтверждается также увеличением коэффициента атерогенности на 20%.

Нами также определены показатели липидного спектра с позиции влияния МТ, ЛФ, СС.

На основании данных, представленных в таблице 2, сделать однозначное заключение о влиянии МТ, ЛФ, СС на показатели липидного обмена нельзя. Однако следует отметить следующие особенности:

у больных, принимавших метотрексат, возрастает уровень ТГ;

выражено снижается содержание ХС ЛПВП;

высокие показатели коэффициента атерогенности в меньшей степени зависят от длительности приема метотрексата.

Таблица 2

Состояние липидного обмена у больных ПсА, принимавших метотрексат, сульфасалазин и лефлуномид, $M\pm m$

Показатель	Контроль, n=20	СС, n=22	МТ, n=30	ЛФ, n=12
ОХС	4,82±0,331	5,18±0,316	5,63±0,043	5,12±0,732
ТГ	1,90±0,072	2,54±0,249 ^a	2,85±0,534	2,21±0,743
ХС ЛПНП	1,74±0,130	2,03±0,266	2,57±0,485	1,97±0,469
ХС ЛПВП	2,21±0,141	1,08±0,204 ^a	0,82±0,286 ^a	1,28±0,401 ^a
ХС ЛПОНП	0,67±0,050	1,17±0,064 ^{аб}	1,31±0,070 ^a	0,92±0,085
Коэффициент атерогенности	1,79±1,348	2,83±0,550	3,66±0,850	2,89±0,827

Примечание. а – $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой; б – $p<0,05$ сравнение с группами больных, принимавших метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин.

Так, уровень ТГ был достоверно выше у пациентов, принимавших МТ. Также у этих больных лиц достоверно снижалось содержание ХС ЛПВП, однако показатели ХС ЛПОНП, а также коэффициент атерогенности были достоверно выше.

Обнаруженные взаимосвязи с липидным спектром подчеркивают патогенетическую значимость гипер- и дислипидемии атерогенного характера в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при ПсА на фоне лечения МТ. В литературе, нет однозначного мнения по этому по-

воду [1,4]. Полученные нами результаты свидетельствуют о потенциально проатерогенном действии МТ на липидный обмен, которое благодаря его влиянию на функциональное состояние печени [1] опосредованно вызывает развитие атеросклероза, приводя к кардиоваскулярным сдвигам, что указывает на необходимость ранней адекватной коррекции нарушений липидного профиля у больных ПсА.

Выводы

1. При приеме метотрексата у больных псориатическим артритом отмечается достоверное повышение уровня ТГ, ХС ЛПОНП, снижение содержания ХС ЛПВП с повышением коэффициента атерогенности, что указывает на проатерогенное действие базисного препарата метотрексата.

2. Для ранней верификации факторов риска кардиоваскулярных поражений у больных псориатическим артритом на фоне применения метотрексата необходимо исследование липидного профиля.

Литература

1. Бадокин В.В. Псориатический артрит: диагностика и лечение // Науч.-практ. ревматол. – 2013. – №3. – С. 79-84.
2. Насонов Е.Л. Фармакотерапия артритов с позиций доказательной медицины: новые рекомендации // Рус. мед. журн. – 2006. – №10 (6). – С. 294-301.
3. Попкова Т.В., Новинкова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях // Ревматология: Клин. рекомендации. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 678-702.
4. Meune C., Touze E., Nrinqrte L. et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with Psoriatic arthritis over 10 years: a systemic review and meta-analysis of cohort studies // Rheumatology. – 2014. – Vol. 48, №10. – P. 1309-1313.

5. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. W. et al. EULAR evidence based recommendations for cardiovascular risk management in patients with Psoriatic arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE “Cardiovascular risk management in PsA” // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69, №2. – P. 325-331.

6. Van Halm M.3., Peters M.-J., Voskuyl A.E. et al. Psoriatic arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 68. – P. 1395-1400.

ОСОБЕННОСТИ ДИСЛИПИДИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Хужаев Р.Б., Мухаммадиева С.М., Охунова Ш.Б., Исмаев А.Н.

Цель: изучение липидного профиля больных псориатическим артритом на фоне базисного лечения. **Материал и методы:** обследованы 62 больных псориатическим артритом (средний возраст $37 \pm 4,2$ года). Содержание липидов в венозной крови определяли методом фотоколориметрии на биохимическом анализаторе Vitros SYSTEM Chemistry DT 60 (Австрия). **Результаты:** у больных псориатическим артритом, принимавших метотрексат, достоверно возрос уровень триглицеридов, значительно снижались содержание холестерина липопротеидов высокой плотности. Коэффициент атерогенности от длительности приема метотрексата зависел в меньшей степени. **Выводы:** метотрексат оказывает на липидный обмен потенциально проатерогенное действие, что в первую очередь объясняется его влиянием на функциональное состояние печени.

Ключевые слова: псориатический артрит, липидный спектр, диагностика.

АНТИЛИЗОЦИМНАЯ И АНТИЛАКТОФЕРРИНОВАЯ АКТИВНОСТИ ГРИБОВ CANDIDA, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ПОЛОСТИ РТА ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ КАНДИДОЗНЫМ СТОМАТИТОМ

Юсупалиходжаева С.Х., Бекжанова О.Е.

КАНДИДОЗЛИ СТОМАТИТ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОЛЛАРИНИНГ ОҒИЗ БЎШЛИҒИДАН АЖРАТИЛГАН CANDIDA ЗАМБУРУҒЛАРИДАГИ АНТИЛИЗОЦИМ ВА АНТИЛАКТОФЕРРИН ФАОЛЛИГИ

Юсупалиходжаева С.Х., Бекжанова О.Е.

ANTILYSOZYME AND ANTILACTOFERRIN ACTIVITIES OF CANDIDA FUNGI, ISOLATED FROM THE ORAL CAVITY OF PATIENTS SUFFERING FROM CANDIDAL STOMATITIS

Yusupalikhodjaeva S.Kh., Bekjanova O.E.

Ташкентский государственный стоматологический институт

Мақсад: турли клиник шаклдаги кандидоз стоматитли беморларда оғиз бўшлиғидан ажратиб олинган Candida замбуруғларидаги антилактоферрин ва антилизоцим фаоллик даражасини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** 353та Candida замбуруғи штаммлари ўрганилди, шулардан 244 таси кандидозли беморларнинг 109 та клиник штаммлар эса, таққосий гуруҳ беморлардан олинган. **Натижа:** оғиз бўшлиғи кандидозиди персистентлиги ифодаланган Candida замбуруғи юзага келади Candida стоматити билан хасталанган беморлардан ажратиб олинган штаммлар, оғиз шилиқ қаватида патологияси бўлмаган беморлардан ажратилган клиник штаммлардан кўра кўпроқ изчил хусусиятга эга. **Хулоса:** касалликнинг сурункали кечишида Candida замбуруғининг барқарорлик омилларининг юқори фаоллиги аниқланади, бу эса касалликнинг қайталанishi эҳтимоли катталигини ифодалайди. C. albicans штаммлари юқори антилактоферрин ва антилизоцим фаоллигига эга.

Калит сўзлар: кандидозли стоматит, Candida замбуруғи, қайталаниш, антилактоферрин ва антилизоцим фаоллик.

Objective: To study the degree of antilysozyme and antilactoferrin activities of Candida fungi, isolated from the oral cavity of patients with various clinical forms of candidiasis stomatitis. **Materials and Methods:** 353 strains of Candida fungi, including 244 strains isolated from patients with candidiasis of the mucous membrane of the oral cavity, and 109 clinical strains obtained from individuals of the comparison group were studied. **Results:** Candidiasis of the oral cavity excreted fungi of the genus Candida, differing in pronounced persistent potential. Certain strains of opportunistic fungi obtained with candida stomatitis have more persistent characteristics than clinical strains isolated from patients without pathology of the oral mucosa. **Conclusions:** In chronic course of the disease, the high activity of Candida persistence factors is detected, which determines the significant probability of recurrence of the disease. The strains of C. albicans have high antilactoferrin and antilysozyme activities.

Key words: candidiasis stomatitis, fungi of the genus Candida, relapses, antilysozyme and antilactoferrin activities.

Лактоферрин (ЛФ) является одним из компонентов иммунной системы организма. ЛФ принимает участие в системе неспецифического гуморального иммунитета, регулирует функции иммунокомпетентных клеток и является белком острой фазы воспаления. Первоначально считалось, что антимикробные свойства ЛФ обусловлены его исключительной способностью связывать железо из окружающей среды, тем самым лишая патогенную микрофлору необходимого для ее пролиферации микроэлемента [1,4,6,7]. Более поздние исследования показали, что многие микроорганизмы экспрессируют на своей поверхности рецепторы для ЛФ; связывание белка с такими рецепторами приводит к гибели микроорганизма по тому или иному механизму, например вследствие инициации процесса высвобождения липополисахаридов из клеточных стенок [5,9,10]. Бактерицидное действие ЛФ было показано в отношении большого числа ЛФ в защитных реакциях организма против микробной инфекции.

У различных видов млекопитающих, включая человека, коров, коз, лошадей, собак и грызунов, ЛФ вырабатывается эпителиальными клетками слизистых оболочек; обнаружен он также у рыб. Этот многофункциональный гликопротеин обнаруживается в слизистых выделениях. Преимущественная локализация ЛФ в секреторных выделениях косвенно указывала на то, что основная функция этой молекулы заключается в защите слизистой от экзопатогенов [5,9,12]. В дальнейшем было установлено, что ЛФ, который син-

тезируется и накапливается нейтрофилами [8], эффективно используется в защите организма от энтеральных инфекций. Антимикробные свойства ЛФ изучены в экспериментах in vitro и in vivo. Показано, что способность этого белка подавлять широкий диапазон микробных агентов определяется несколькими молекулярными механизмами.

Одним из важных факторов кандидоза является способность грибов Candida противостоять защитным системам организма. От успешности данного процесса будет зависеть дальнейшая колонизация слизистой оболочки полости рта (СОПР) и проявление ими своих патогенных свойств.

Среди механизмов защиты от патогенов у человека существуют некоторые факторы естественной неспецифической резистентности, к которым, в частности, относятся лизоцим и лактоферрин, обладающие антимикробным действием. Однако в процессе своей эволюции патогенные и условно-патогенные грибы рода Candida способность синтезировать ингибиторы лизоцима, что дает им возможность выживать в биотопах организма хозяина [1,11]. Соответственно антилактоферриновая (АЛФА) и антилизоцимная активность (АЛА) грибов Candida является важным биологическим свойством среди широкого спектра персистентных характеристик.

В свете данной проблемы актуально изучение способности грибов Candida подавлять факторы естественной резистентности организма хозяина как одного из функциональных факторов патогенности.

Цель исследования

Изучение степени выраженности антилактоферриновой и антилизоцимной активности грибов *Candida*, выделенных из полости рта пациентов с различными клиническими формами кандидозного стоматита.

Материал и методы

Штаммы грибов *Candida* выделялись от больных и условно-здоровых лиц с помощью стерильного тампона из гигроскопической ваты с последующим смывом дистиллированной водой. Затем тампон помещали в стерильную пробирку с 2 мл дистиллированной воды (Аравийский и др., 2004). Численность клеток рассчитывали в смыве с 1 тампона в 1 мл дистиллированной воды. Идентификацию грибов проводили после того, как на среде Сабуро получали колонии, отвечающие макро- и микроморфологическим признакам дрожжеподобных грибов.

При отборе в группу клинически значимых штаммов учитывались клинические проявления заболевания и выявление *Candida* в количестве, превышающем 10^3 КОЕ/мл. Группу клинически незначимых составили штаммы от пациентов без клинических признаков кандидоза, у которых выявлено менее 10^2 КОЕ/мл *Candida*.

Всего протестировано 244 штамма грибов *Candida*, выделенных у пациентов с клинически диагностированным кандидозным стоматитом СОПР *Candida*, в том числе *C. albicans* – 153 штамма, *C. tropicalis* – 26, *C. glabrata* – 24, *C. crusei* – 22, *C. guilliermondii* – 19. Контролем служили 109 штаммов грибов *Candida*, выделенных у пациентов без патологии СОПР, в том числе: *C. albicans* 90 штаммов, *C. tropicalis* – 5, *C. glabrata* – 5, *C. crusei* – 6, *C. guilliermondii* – 4. Штаммы получены при бактериологическом исследовании 173 больных кандидозным стоматитом, из них 15 – острым псевдомембранозным кандидозным стоматитом (В37.00); 20 – острым эритематозным кандидозным стоматитом (В37.01); 47 – хроническим эритематозным кандидозным стоматитом (В37.02) и 91 – хроническим эритематозным кандидозным стоматитом (В37.03), 150 пациентов сопоставимого пола и возраста без признаков патологии слизистой полости рта составили группу сравнения. Диагноз кандидозного стоматита устанавливали по классификации, принятой Всемирной организацией здравоохранения, МКБ-10 (1997).

Пациенты исследованы микологическим методом, идентификацию выделенных культур проводили по морфологическим, тинкториальным, культуральным и ферментативным свойствам согласно руководству по микологическим исследованиям. Изучение АЛФА микроорганизмов проводилось методом, основанным на определении остаточного количества лактоферрина в инкубационной смеси с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) [2]. Антилактоферриновую активность выражали в абсолютных величинах (нг/мл) инактивированного микроорганизмами лактоферрина. Антилизоцимную активность микроорганизмов определяли фотометрическим методом [3], результат выражали в мкг/мл. Остаточную активность фермента оценивали после инкубации супернатанта исследуемой культуры и раствора лизоцима в отношении тест-культуры *Micrococcus luteus*.

Статистический анализ данных выполнен на персональном компьютере с помощью программы Statistica (Data analysis software system, StatSoft) версия 6.0. Результаты исследований представлены в виде

средней $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Сравнение непрерывных величин с нормальным распределением проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали широкое распространение факторов персистенции (АЛФА и АЛА) у грибов, выделенных из полости рта у больных кандидозным стоматитом (табл. 1).

Антилактоферриновая и антилизоцимная активность выявлена у 92,31-100% штаммов *Candida*, выделенных у больных кандидозом полости рта; у лиц группы сравнения антилактоферриновая и антилизоцимная активность обнаружена у 60,0-88,89% выделенных штаммов. При большей распространённости адгезивной способности у штаммов, выделенных при кандидозе полости рта, различия по сравнению с группой контроля были не существенными ($p > 0,05$).

При определении выраженности маркёров персистенции установлена различная величина проявления антилактоферриновой и антилизоцимной защиты изученных штаммов условно-патогенных грибов. Штаммы грибов, выделенные у больных кандидозным стоматитом, характеризовались существенно большей АЛФА, чем культуры данных микроорганизмов, полученные у лиц группы сравнения ($p \leq 0,05$).

У штаммов *C. albicans*, выделенных у больных кандидозным стоматитом, АЛФА была в пределах $23,72 \pm 1,01$ - $36,22 \pm 1,62$ нг/мл и существенно ($p \leq 0,05$), то есть выше активности данного фактора штаммов, полученных у лиц группы сравнения – $16,32 \pm 0,70$ нг/мл. Культуры *C. tropicalis*, выделенные при кандидозном стоматите, имели несколько меньшую АЛФА в пределах $11,88 \pm 0,42$ - $20,32 \pm 1,02$ нг/мл, аналогичные штаммы в группе сравнения имели АЛФА $8,71 \pm 0,42$ ($p \leq 0,01$); соответствующие соотношения для *C. glabrata* составили $8,33 \pm 0,37$ - $14,51 \pm 0,66$ нг/мл против $6,52 \pm 0,32$ нг/мл ($p \leq 0,01$); *C. crusei* – $8,56 \pm 0,40$ - $17,81 \pm 0,80$ нг/мл против $6,77 \pm 0,34$ нг/мл ($p \leq 0,01$) и *C. guilliermondii* – $7,62 \pm 0,35$ - $12,33 \pm 0,52$ нг/мл против $4,42 \pm 0,21$ нг/мл ($p \leq 0,01$).

Антилактоферриновая активность культур *C. albicans* у больных кандидозом не только достоверно превосходила показатели активности АЛФА у лиц группы сравнения, но и была статистически значимо ($p \leq 0,01$) выше показателей антилактоферриновой активности других видов *Candida*.

Штаммы грибов *C. albicans*, полученные у больных кандидозным стоматитом отличались более значительным ($p \leq 0,01$) антилизоцимным потенциалом как по сравнению с аналогичными штаммами контроля, так и со штаммами *C. nonalbicans*. АЛА выделенных у больных штаммов *C. albicans* колебалась в пределах $10,32 \pm 0,42$ - $16,82 \pm 0,71$ мкг/мл, а у культур, выделенных у лиц группы сравнения, этот показатель был равен $4,32 \pm 0,21$ мкг/мл. Культуры *C. tropicalis*, выделенные при кандидозном стоматите, имели АЛА в пределах $7,90 \pm 0,30$ - $13,81 \pm 0,53$ мкг/мл, аналогичные штаммы в группе сравнения имели АЛА $3,61 \pm 0,14$ мкг/мл ($p \leq 0,01$); соответствующие соотношения для *C. glabrata* составили $5,88 \pm 0,23$ - $10,05 \pm 0,42$ мкг/мл против $2,11 \pm 0,09$ мкг/мл ($p \leq 0,01$); *C. crusei* – $4,52 \pm 0,40$ - $7,03 \pm 0,80$ мкг/мл против $1,82 \pm 0,07$ ($p \leq 0,01$) и *C. guilliermondii* – $4,33 \pm 0,19$ - $8,03 \pm 0,30$ мкг/мл против $2,23 \pm 0,08$ мкг/мл ($p \leq 0,01$).

Таблица 1

АЛФА и АЛА у штаммов микроорганизмов, выделенных у больных кандидозным стоматитом, абс. (%)

Вид Candida	Контроль	АЛФА, нг/мл					Контроль	АЛА, мкг/мл				
		острый		хронический				острый		хронический		
		В 37.00	В 37.01	В 37.02	В 37.03	обострение		В 37.00	В 37.01	В 37.01	В 37.02	обострение
C. albicans	$\frac{90}{80}$ (88,89)	$\frac{13}{1}$ (100,0)	$\frac{15}{15}$ (100,0)	$\frac{40}{40}$ (100,0)	$\frac{85}{85}$ (100,0)	$\frac{72}{72}$ (100,0)	$\frac{90}{80}$ (100,0)	$\frac{13}{13}$ (100,0)	$\frac{15}{15}$ (100,0)	$\frac{40}{36}$ (90,0)	$\frac{85}{84}$ (100,0)	$\frac{72}{72}$ (100,0)
C. tropicalis	5	2	3	5	16	12	5	2	3	5	16	12
	$\frac{3}{(60)}$	$\frac{2}{(100,0)}$	$\frac{3}{(100,0)}$	$\frac{4}{(80,0)}$	$\frac{15}{(93,75)}$	$\frac{12}{(100,0)}$	$\frac{3}{(60)}$	$\frac{2}{(100,0)}$	$\frac{3}{(100,0)}$	$\frac{4}{(80,0)}$	$\frac{15}{(93,75)}$	$\frac{12}{(100,0)}$
C. globrata	5	1	1	9	13	15	5	1	1	9	13	15
	$\frac{4}{(80,0)}$	$\frac{1}{(100,0)}$	$\frac{1}{(100,0)}$	$\frac{9}{(100,0)}$	$\frac{12}{(92,31)}$	$\frac{15}{(100,0)}$	$\frac{4}{(80,0)}$	$\frac{1}{(100,0)}$	$\frac{1}{(100,0)}$	$\frac{9}{(100,0)}$	$\frac{12}{(92,31)}$	$\frac{15}{(100,0)}$
C. crusei	6	1	1	1	13	12	6	1	1	1	13	12
	$\frac{3}{(50,0)}$	$\frac{1}{(100,0)}$	$\frac{1}{(100,0)}$	$\frac{1}{(100,0)}$	$\frac{13}{(100,0)}$	$\frac{12}{(100,0)}$	$\frac{3}{(50,0)}$	$\frac{1}{(100,0)}$	$\frac{1}{(100,0)}$	$\frac{1}{(100,0)}$	$\frac{13}{(100,0)}$	$\frac{12}{(100,0)}$
C. guilmermonde	4	1	-	2	16	11	4	1	-	2	16	11
	$\frac{3}{(75,0)}$	$\frac{1}{(100,0)}$		$\frac{2}{(100,0)}$	$\frac{15}{(93,75)}$	$\frac{11}{(100,0)}$	$\frac{3}{(75,0)}$	$\frac{1}{(100,0)}$		$\frac{2}{(100,0)}$	$\frac{15}{(93,74)}$	$\frac{11}{(100,0)}$

Примечание. В числителе всего исследованных штаммов, в знаменателе количество штаммов с антилактоферриновой и антилизоцимной активностью.

Таблица 2

АЛФА и АЛА микроорганизмов, выделенных у больных кандидозным стоматитом

Вид Candida	Контроль	АЛФА, нг/мл					Контроль	АЛА, мкг/мл				
		острый		хронический				острый		хронический		
		В 37.00	В 37.01	В 37.02	В 37.03	обострение		В 37.00	В 37.01	В 37.02	В 37.03	обострение
C. albicans	16,32±0,70	28,62±1,35 ^a	30,31±1,25 ^a	23,72±1,01 ^a	26,81±1,25 ^a	36,72±1,62 ^{ab}	4,32±0,27	12,32±0,52 ^a	14,41±0,66 ^a	11,88±1,01 ^a	10,32±0,42 ^a	16,81±0,71 ^{ab}
C. tropicalis	8,71±0,42 ^b	12,81±0,56 ^{ab}	13,42±0,60 ^{ab}	11,88±0,42 ^{ab}	12,03±0,60 ^{ab}	20,32±1,02 ^{ab}	3,61±0,14	9,52±0,35 ^{ab}	8,88±0,38 ^{ab}	8,07±0,25 ^{ab}	7,90±0,30 ^{ab}	13,81±0,53 ^{ab}
C. globata	6,52±0,32 ^b	10,52±0,47 ^{ab}	9,61±0,41 ^{ab}	8,33±0,37 ^{ab}	10,22±0,48 ^{ab}	14,51±0,66 ^{ab}	2,11±0,09	7,30±0,33 ^{ab}	6,40±0,25 ^{ab}	5,88±0,23 ^{ab}	4,04±0,17 ^{ab}	10,05±0,42 ^{ab}
C. crusei	6,77±0,34 ^b	9,80±0,99 ^{ab}	10,33±0,35 ^{ab}	9,08±0,43 ^{ab}	8,56±0,40 ^{ab}	17,81±0,80 ^{ab}	1,82±0,07	5,22±0,39 ^{ab}	5,92±0,33 ^{ab}	4,66±0,30 ^{ab}	4,52±0,22 ^{ab}	7,03±0,37 ^{ab}
C. guilmermonde	4,42±0,21 ^b	10,20±0,44 ^{ab}	8,52±0,38 ^{ab}	7,62±0,35 ^{ab}	8,07±0,33 ^{ab}	12,33±0,52 ^{ab}	2,03±0,08	7,32±0,27 ^{ab}	6,62±0,27 ^{ab}	5,81±0,27 ^{ab}	4,33±0,19 ^{ab}	8,03±0,30 ^{ab}

Примечание. а – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; б – $p < 0,05$ по сравнению с группой с C. albicans; в – $p < 0,05$ по сравнению с хронической формой.

Лактоферрин и лизоцим являются одним из компонентов иммунной системы организма, принимают участие в системе неспецифического гуморального иммунитета, регулирует функции иммунокомпетентных клеток [4,7,11,12]. ЛФ вырабатывается эпителиальными клетками слизистых оболочек. Этот многофункциональный гликопротеин обнаруживается в слизистых выделениях, основная функция этой молекулы заключается в защите слизистой от экзопатогенов [2,9,13]. В дальнейшем было установлено, что ЛФ, который синтезируется и накапливается нейтрофилами [8], эффективно используется в защите организма от энтеральных инфекций [5,6,11].

Таким образом, при кандидозе полости рта выделяются грибы рода Candida отличающиеся выраженным персистентным потенциалом. Отдельные штаммы условно-патогенных грибов, полученные при кандидозном стоматите, имеют более выраженные персистентные характеристики по сравнению с клиническими штаммами, выделенными у пациентов без патологии слизистой оболочки полости рта. У больных кандидозом слизистые полости рта оболочки колонизированы грибами, чаще проявляющими антилизоцимную активность и имеющими более выраженный антилактоферриновый потенциал, что может играть роль в патогенезе заболевания, снижая уровень лактоферрина и нарушая выживание нейтрофилов [7,10]. Наряду с этим, все штаммы отдельных видов грибов Candida проявляют существенно большую антилизоцимную активность. Высокий уровень антилизоцимной и антилактоферриновой защиты у грибов, выделенных при

кандидозе, может способствовать усугублению колонизации слизистых организма больных условно-патогенными грибами и развитию инвазивного кандидоза полости рта и других органов. Наличие факторов персистенции у грибов, заселяющих организм больного, также может способствовать развитию длительных воспалительных коморбидных инфекций при кандидозе полости рта.

Выводы

1. При кандидозном стоматите существенно чаще выделяются условно-патогенные микроорганизмы, имеющие факторы персистенции: антилактоферриновую и антилизоцимную активность, при этом повышение активности факторов персистенции, наряду с C. albicans, обнаруживается у штаммов C. tropicalis, C. globata, C. crusei и C. guilmermonde, что определяет их патогенетическую значимость в развитии кандидозной инфекции полости рта.

2. При хроническом течении заболевания обнаруживаются высокая активность факторов персистенции грибов Candida, что определяет высокую вероятность развития рецидивов заболевания.

3. Штаммы C. albicans имеют более высокую антилактоферриновую и антилизоцимную активность.

Литература

1. Арзуманян В.Г., Шмелев О.А. Клинически значимые дрожжевые грибы – классификация, антигены и современные методы диагностики // Микология сегодня; Под ред. Т.Ю. Дьякова, А.Ю. Сергеева. – Т. 3. – М.: Нац. академия микологии, 2016. – С. 120-123.
2. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Харитонов Т.В. и др. Способ определения антилактоферриновой активности микроорганизмов: Патент РФ, 2156807. – 27.09.2000.

3. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Елагина Н.Н. и др. Способ определения антилизоцимной активности микроорганизмов: Патент РФ, 2126051. – 10.02.1999.

4. Бухарин О.В., Гинцбург А.Л., Романова Ю.М. Механизмы выживания бактерий. – М.: Медицина, 2005. – 367 с.

5. Довнар А.Г., Александрова Л.Л., Казеко Л.А. Особенности клинических проявлений кандидоза полости рта у взрослых // *Стоматолог Stomatologist* 1. – 2015. – №1. – С. 51-57.

6. Николаев А.А. Комплексообразование ингибина-А с лактоферрином человека // *Успехи соврем. естествознания*. – 2015. – №1. – С. 401-405.

6. Николаев А.А., Сухарев А.Е. Лактоферрин и его роль в репродукции (обзор литературы) // *Пробл. репрод.* – 2015. – №6. – С. 25-30.

7. Akiyama Y., Oshima K., Kuhara T. et al. A lactoferrin-receptor, intelectin 1, affects uptake, sub-cellular localization and release of immunochemically detectable lactoferrin by intestinal epithelial Caco-2 cells // *J. Biochem.* – 2013. – Vol. 154, №5. – P. 437-448.

8. Chow B.D., Reardon J.L., Perry E.O. et al. Host Defense Proteins in Breast Milk and Neonatal Yeast Colonization // *J. Hum. Lact.* – 2015. – Vol. 26.

9. Kuroda K., Okumura K., Isogai H., Isogai E. The Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide LL-37 and Mimics are Potential Anticancer Drugs // *Front. Oncol.* – 2015. – Vol. 5, №1. – P. 144-159.

10. Legrand D., Vigie K., Said E.A. et al. Surface nucleolin participates in both the binding and endocytosis of lactoferrin in target cells // *Europ. J. Biochem.* – 2014. – Vol. 281, №2. – P. 303-317.

11. Sujata Sh., Mau S., Sanket K. et al. Singh C-Lobe of Lactoferrin: The Whole Story of the Half-Molecule // *Biochem. Res. Intern.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 1-8.

12. Vesce F., Giugliano E., Bignardi S. et al. Vaginal lactoferrin administration before genetic amniocentesis decreases amniotic interleukin-6 levels // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2014. – Vol. 77, №4. – P. 245-249.

АНТИЛИЗОЦИМНАЯ И АНТИЛАКТОФЕРРИНОВАЯ АКТИВНОСТИ ГРИБОВ CANDIDA, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ПОЛОСТИ РТА ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ КАНДИДОЗНЫМ СТОМАТИТОМ

Юсупалиходжаева С.Х., Бекжанова О.Е.

Цель: изучение степени выраженности антилактоферриновой и антилизоцимной активности грибов *Candida*, выделенных из полости рта пациентов с различными клиническими формами кандидозного стоматита. **Материал и методы:** изучено 353 штамма грибов *Candida*, из них 244 штамма, выделенных от больных кандидозом слизистой оболочки полости рта, и 109 клинических штаммов, полученных у лиц группы сравнения. **Результаты:** при кандидозе полости рта выделяются грибы рода *Candida*, отличающиеся выраженным персистентным потенциалом. Отдельные штаммы условно-патогенных грибов, полученные при кандидозном стоматите, имеют более выраженные персистентные характеристики по сравнению с клиническими штаммами, выделенными у пациентов без патологии слизистой оболочки полости рта. **Выводы:** при хроническом течении заболевания обнаруживается высокая активность факторов персистенции грибов *Candida*, что определяет значительную вероятность развития рецидивов заболевания. Штаммы *C. albicans* имеют высокую антилактоферриновую и антилизоцимную активность.

Ключевые слова: кандидозный стоматит, грибы рода *Candida*, рецидивы, антилактоферриновая и антилизоцимная активность.



МЕТАБОЛИК СИНДРОМИ ВА НАЙСИМОН СУЯКЛАРНИНГ СИНИШИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ТАНА ВАЗНИННГ ТАФСИФИ

Якубджанов Р.Р., Каюмов У.К., Каримов М.Ю., Ибадова М.У., Кабилов Н.Р.

ХАРАКТЕРИСТИКА МАССЫ ТЕЛА У БОЛЬНЫХ С ПЕРЕЛОМАМИ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Якубджанов Р.Р., Каюмов У.К., Каримов М.Ю., Ибадова М.У., Кабилов Н.Р.

CHARACTERISTICS OF BODY WEIGHT IN PATIENTS WITH TUBULAR BONES FRACTURES IN METABOLIC SYNDROME

Yakubjanov R.R., Kayumov U.K., Karimov M.Yu., Ibadova M.U., Kabilov N.R.

Ташкентская медицинская академия,
ташкентский институт усовершенствования врачей

Цель: оценка степени выраженности избыточной массы тела и абдоминального ожирения у больных с переломами длинных трубчатых костей при метаболическом синдроме. **Материал и методы:** обследованы 103 пациента с метаболическим синдромом с переломами длинных трубчатых костей, поступивших в отделение травматологии клиники Ташкентской медицинской академии. Компоненты метаболического выявлялись на основании критериев Международной федерации диабета (IDF), принятых в 2005 г. **Результаты:** у большинства больных с переломами трубчатых костей имели место предшествующие нарушения углеводного обмена в виде не диагностированного метаболического синдрома и его компонентов (сахарный диабет, нарушенная толерантность к глюкозе, ожирение). Степень ожирения у больных с переломами трубчатых костей тесно коррелировала с инсулинорезистентностью, более выраженной, чем в популяции. Среди больных с переломами трубчатых костей на фоне метаболического синдрома часто отмечались повторные переломы костей. **Выводы:** у больных с переломами костей и ожирением лечение сахарного диабета, как диагностированного ранее, так и выявленного впервые, не приводит к его компенсации.

Ключевые слова: сахарный диабет, ожирение, переломы трубчатых костей, лечение, компенсация сахарного диабета.

Objective: To evaluate the extent of body overweight and abdominal obesity in patients with long tubular bones fractures in metabolic syndrome. **Materials and Methods:** 103 patients with metabolic syndrome and long tubular bones fractures entered the Department of Traumatology of the Clinic of Tashkent Medical Academy were examined. Metabolic components were identified based on the International Diabetes Federation (IDF) criteria adopted in 2005. **Results:** The majority of patients with tubular bone fractures had previous disorders of carbohydrate metabolism in the form of unidentified metabolic syndrome and its components (diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, obesity). The degree of obesity in patients with tubular bones fractures was closely correlated with insulin resistance, more pronounced than in the population. Among patients with tubular bones fractures on the background of metabolic syndrome, repeated bones fractures were often noted. **Conclusions:** In patients with bone fractures and obesity, the treatment of diabetes mellitus, as diagnosed previously, and detected for the first time, does not lead to its compensation.

Key words: diabetes, obesity, tubular bones fractures, treatment, compensation of diabetes mellitus.

Метаболик синдром (МС) организмда ўзгаришлар комплекси бўлиб, кўпчилик касалликлар мажмуасини ўз ичига олади, жумладан: абдоминал семизлик (АС), тана вазнини ортиши (ТВО), инсулинга резистентлик, қандли диабетнинг II тури (ҚД), глюкозага нисбатан толерантлик, артериал гипертензия (АГ) ва гиперлипидемия [7]. Метаболик синдром кенг тарқалган касаллик бўлиб, турли аҳоли популяциясида 15% дан 43% гача учраши мумкин. Масалан, Россияда МС тарқалиши 20% дан 35% гача кузатилади, аёлларда эркакларга нисбатан 2,5 маротаба кўп учрайди ва ёши ўтган сари ортиб боради [3]. Метаболик синдромнинг ҳар бир компоненти бир-бири билан боғлиқ бўлиб, биргаликда шаклланиш хавфи ва жиддий кардиоваскуляр натижаларни сезиларли даражада оширади [2,4]. Шу билан бирга, тадқиқотчиларнинг фикрича, турли касалликларнинг хавф даражасини аниқловчи асосий таркибий қисмлар инсулин қаршилиги ва қорин семиришидир [8].

Метаболик синдром билан касалланган беморларда суяк массасини сезиларли йўқотиш бор [10]. Бундай ҳолатда, метаболик синдромли аёлларда ортиқча тана оғирлиги ва суяк тўқималарининг бузилиш хавфи намоён бўлади [9].

Климактерик синдромнинг аниқ намоён бўлиши билан эрта постменопауза даврдаги аёлларда суяк минерал зичлиги ўртача йиллик камайишининг юқори интенсивлиги аниқланди [1]. Шу билан бирга адабиётда БМИ ва

суяк минерал зичлиги ўртасидаги ижобий коррелятсия аниқланмаган [5]. Ушбу ишда ҳар иккала жинсдаги турли ёшдаги гуруҳларда ўрганилаётган беморларда ВК ни аниқлашнинг тезлиги ҳам мавжуд эмас.

Юқорида келтирилганларни ҳисобга олган ҳолда, суяк синишлари ва вазнининг айрим хусусиятларини ўрганиш тавсия этилади, улар ҳозирда Кетле индексининг қийматини ва бел атрофини ҳисобга олиш учун баҳоланади.

Тадқиқот мақсади

Метаболик синдромда узун найсимон суяклари синган беморларда ортиқча вазнининг оғирлиги ва қорин семизлиги даражаси ўрганилади.

Материал ва усуллар

Тошкент тиббиёт академиясининг клиникаси Травматология кафедрасига 103 нафар бемор узун найсимон суяк синиши билан мурожаат қилди. Метаболик синдром таркибий қисмлари 2005-йилда қабул қилинган Халқаро Диабет Федерацияси (ИДФ) мезонлари асосида аниқланди [7]. Глюкоза даражасида майда қонда текширилди ва субъектлар гуруҳларга бўлинди: НТГ бўлмаган ҳолатлар – нормал гастроинтестинал гликемия ва глюкоза юклангандан 2 соатдан кейин, очлик гликемияси - очлик глюкоза > 5,6 ммол / л глюкоза даражасида глюкоза билан < 7,8 ммол / л; глюкоза - глюкоза даражаси > 7,8 ммол / л ва < 11,1 ммол / л нормал гликемия даражасида 2 соатдан кейин; қандли диабет - гликемия даражасида очлик 5,6 ммол / л ва юқдан 2 соатдан кейин - < 11,1 ммол / л.

Шу билан бирга, гликозириланган гемоглобин даражаси (HbA1c) Америка Диабетик Ассоциацияси (American Diabetes Association — ADA):- мезонларига мувофиқ белгиланди: - HbA1c $\leq 5,6\%$ - нормал гликемия;- HbA1c 5,7 дан 6,4% - гача ривожланиш хавфи мавжуд СД (НТГ); - HbA1c $\geq 6,5\%$ - СД [6]. Қон босимини баҳолашда ЖССТ ВОЗ таснифи қўлланилган (WHO,1999) ва РФ ГНСС экспертларининг мезонлари (иккинчи кузатиш 2004). АХ бўлган гуруҳга СБП даражаларига ≥ 140 мм Хг ва / ёки ДБП ≥ 90 мм Хг бўлган шахслар киритилган. Гипертония билан оғриган беморлар гуруҳи оддий БП индикаторлари бўлган, аммо текширувдан 2 ҳафта олдин антигипертензиал дориларни қабул қилганлар.

Эркакларда 94 см, аёлларда 80 см бўлган бел атрофи бўлганларда қориндаги семизлик (АО) аниқланди, бунда тана массаси индекслари (Кетле индекслари) бўйича семизлик билан оғриган беморлар аниқланди. Шу билан бирга, семизлик даражаси фарқлантирилди: БМИ 30 дан 34,9 гача, семизлик 1 та; 35 дан 39,9 гача БМИ бўлган - семизлик 2 та ва 40 ёки ундан кўп БМИ бўлганлари 3та.

Дислипидемия триглицеридлар ва триглицеридлар даражасида ўрганилиб, гипертриглицеридемия (ТХГ) учун 1,7 ммол / л бўлган.

Натижалар ва мунозаралар

Кузатилишидан (1-жадвал), метаболик синдром касаллиги қўйилган 103 бемордан фақатгина суяклардаги синишлар учун клиникага келган вақтларида, фақат 7,77% (8 киши) оддий гликозириланган гемоглобин даражасини (HbA1c), қолган 92,23 % (95 бемор) HbA1c даражаси ДМ ёки НТГ белгиларини акс эттирган. Турли хил гипергликемия тоифалари бўлган беморларда I даража семизлигининг частотаси ортди, чунки HbA1c оддий қандли бўлганларда 9,09% дан, диабетнинг юқори хавфи бўлган гуруҳда 16,36% гача, диабет билан оғриган беморларда эса 27,5% гача ошиши кузатилди. II ва III даражали семизлик билан боғлиқ аниқроқ фарқлар кузатилди. Диабет хавфи юқори бўлган беморлар орасида семизлик I, II ва III даража 16,36%, 41,82% ва 41,82% ташкил этди. Шу билан бирга, диабет касаллиги бўлган беморларда бу кўрсаткичлар мос равишда 27,5%, 30% ва 42,5% ни ташкил этди.

Жадвал1.

Турли хил семириб кетиш частоталари гипергликемия тоифалари (глюкозириланган гемоглобин билан), абс. (%)

HbA1c ҳолатида	Семириш 1х.	Семириш 2х.	Семириш 3х.	Жами
Оддий гликемия	2 (9,09)	5 (12,50)	1 (2,44)	8 (7,77)
Диабет ривожланиш хавфи СД (НТГ)	9 (16,36)	23 (41,82)*	23 (41,82)*	55 (100)
СД	11 (27,50)*	12 (30,00)*	17 (42,50)*	40 (100)
Умумий	22 (21,36)	40 (38,83)*	41 (39,81)*	103 (100)

Изох. $p < 0,05$.

Жадвал кўрсаткичлар орасидаги фарқларнинг ишончилигини кўрсатади. Оддий гликемия (HbA1c даражаси $\leq 5,6\%$) бўлган гуруҳга нисбатан.

Ушбу маълумотлар кўрсатадики, беморлар суякларнинг синишидан олдинги тана вазнидаги бузилишлар ва гипергликемияга боғлиқ. Метаболик синдромнинг бу таркибий қисмлари, ҳар бирида суяк тўқимасининг ҳолатига патогенетик таъсир кўрсатиши мумкин. Шунинг учун уларнинг комбинацияси суяк ёриғи хавфини оширади. Кейинчалик Кетле индексининг ўртача кўрсаткичлари бўйича бел айланасини ўргандик. Олинган маълумотларга кўра, (2-жадвал) турли хил гликемия тоифалари бўлган гуруҳларда сезиларли фарқ йўқ эди (фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятсиз эди).

Ушбу ҳолатни МС га эга бўлган кишилар ўрганишга киритилганлиги билан изохлаш мумкин. Бундай ҳолда барча беморлар семиз бўлган. Бошқа томондан, олинган маълумотлар метаболик синдромнинг асосий таркибий қисмларидан бири бўлган, семизлик билан оғриган беморлар, томонидан суяк синишларининг аниқ таъсирланишини кўрсатмоқда.

Жадвал 2

Кетле индексининг ўртача кўрсаткичлари ва гипергликемия тоифалари бўйича бел айланаси (глюкозириланган гемоглобин билан), М±т

HbA1c нинг ҳолати	Кетле индекси	Бел айланаси
Оддий гликемия	36,97±2,68	122,0±5,87
Диабет ривожланиш хавфи (НТГ)	39,26±3,27	120,47±7,53
СД	38,31±4,36	118,49±9,33
Умумий	38,77±3,77	119,53±8,18

Суякнинг такрорий синиши - остеопороз учун хавф омилларидан бири инсулин қаршилигининг тез-тез содир бўлиши билан кечади. Тадқиқотда такрорий суяклар синиши (88 киши) бўлган беморларда 90,91% (80 киши) НТГ ва 2-тоифа диабет шаклида аввалги инсулин қаршилиги ва фақатгина 9,09% (8 киши) бўлган маълумотларга кўра, HbA1c инсулин қаршилиқ бўлмаган.

HbA1c кўрсаткичлар асосида ўтган 2-3 ой давомида диабетнинг компенсация даражасини баҳолаш мумкин. Суяк синиши ва илгари аниқланган диабет билан касалланган (96,45%) HbA1c даражасига эга бўлган деярли барча беморларнинг диабетни даволаш мақсадли даражада эмаслигини эътироф этиш керак. Ушбу тадқиқотда биринчи марта диабет касаллиги аниқланган суяк синишларидаги беморларга декомпенсациялиги кузатилиши мумкин. Улар касалликлари ҳақидаги маълумотга ва шунинг учун тегишли даволанишга эга эмаслар.

Хулосалар

1. Кўпчилик беморларда найсимон суяклардаги синишлар борлиги метаболик синдром ва унинг таркибий қисмлари диабет, глюкозага нисбатан турғунлиқни бузилиши ва семизлик шаклига боғлиқ углевод метаболизмининг бузилиши аниқланди.

2. Найсимон суяклар синиши бўлган беморларда семириш даражасига боғлиқ ҳолда инсулинга нисбатан резистентлик юқори бўлди.

3. Метаболик синдром бўлган беморларда найсимон суякларнинг синишлари тез-тез такрорланиб туриши аниқланди.

4. Метаболик синдром негизида суяк синдроми ва семириб кетган беморларда компенсацияга эришиш кузатилмади.

Адабиётлар

- Захаров И.С. Оптимизация комплексной диагностики прогнозирования постменопаузального остеопороза. / Дисс. докт. мед.наук. Кемерово. – 2016. – с. 257.
- Предикторы неблагоприятных исходов хирургической профилактики ишемического инсульта (клинико-инструментальное исследование). // Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Санкт-Петербург. – 2017. – с. 22
- Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. – Москва, 2013. – с. 43.
- Сяоян Чу, Киргизова О.Ю. Метаболический синдром: некоторые итоги и перспективы решения проблемы. // Бюллетень ВШНЦ СО РАМН, 2016, Том 1, (111). - С. 187-194
- Смирнова О.А., Новикова Е.В., Нуднов Н.В. Определение возможной зависимости остеопоротических изменений позвоночника от индекса массы тела. // Радиология – практика. – 2012. - №6. – С. 34-39.

6. Станкевич Л.И. HbA1c: современный подход к диагностике и ведению пациентов с сахарным диабетом. / Научно-практический образовательный форум «Современная лабораторная медицина: Фундаментальные основы, инновационные и передовые технологии, импортозамещение». - Астрахань, 26-27 апреля 2017 г. <https://www.ramld.ru/userfiles/file/Astrakhan%202017/StankewichAstrahan.pdf>

7. Eckel R. H., Grundy S. M., and P. Z. Zimmet, "The metabolic syndrome," The Lancet, vol. 365, no. 9468, pp. 1415–1428, 2005.

8. Luo J.-Q., F.-Z. He, Z.-M. Wang et al., "SLC01B1 variants and angiotensin converting enzyme inhibitor (Enalapril)—induced cough: a pharmacogenetic study," Scientific Reports, vol. 5, Article ID 17253, 2015.

9. Chia-Ying Yu et al. Association between metabolic syndrome and bone fracture risk. A community-based study using a fracture risk assessment tool. / Medicine. December 2017 - Volume 96 - Issue 50 - p. 9180.

10. Wong S.K. Osteoporosis is associated with metabolic syndrome induced by high-carbohydrate high-fat diet in a rat model. / Biomedicine & Pharmacotherapy. - Volume 98, February 2018, Pages 191-200.

МЕТАБОЛИК СИНДРОМИ ВА НАЙСИМОН СУЯКЛАРНИНГ СИНИШИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ТАНА ВАЗНИННГ ТАФСИФИ

Якубджанов Р.Р., Каюмов У.К., Каримов М.Ю., Ибадова М.У., Кабилов Н.Р.

Мақсад: метаболик синдромда узун найсимон суякларини синган беморлар ортиқча вазнининг оғирлиги ва қорин семизлик даражаси ўрганилади. **Материал ва усуллар.** Тошкент тиббиёт академиясининг клиникаси Травматология кафедрасига 103 нафар бемор узун найсимон суяк синиши билан мурожаат қилди. Метаболик синдром таркибий қисмлари 2005-йилда қабул қилинган Халқаро Диабет Федерацияси (ИДФ) мезонлари асосида аниқланди. **Натижа:** кўпчилик беморларда найсимон суяклардаги синишлар борлиги метаболик синдром ва унинг таркибий қисмлари диабет, НТГ ва семизлик шаклида углевод метаболизмининг олдинги бузилиши мавжуд. **Хулоса:** суяк синдроми ва семириб кетган беморларда, диабет касаллиги билан оғриган беморларда илгари таххис қўйилган ва биринчи марта аниқланганидек, диабет учун компенсацияга эришишга олиб келмайди.

Калит сўзлар: диабет, семизлик, найсимон суякларнинг синиши, даволаш, диабет учун компенсация.



БИОЛОГИЯ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ ЧИРЧИКЕ

Хайдаров А.М., Мухамедов И.М., Шорустамова Г.Т.

ЧИРЧИҚ ШАҲРИДА ЯШОВЧИ БОЛАЛАРДА ОҒИЗ БУШЛИҒИНИНГ БИОЛОГИЯСИ

Хайдаров А.М., Мухамедов И.М., Шорустамова Г.Т.

BIOLOGY OF THE ORAL CAVITY IN CHILDREN LIVING IN THE CITY OF CHIRCHIK

Khaydarov A.M., Mukhamedov I.M., Shorustamova G.T.

Ташкентский государственный стоматологический институт

Мақсад: маҳаллий ўсимлик ва Чирчиқ шаҳрида яшовчи болаларда оғиз бўшлиғи ҳимоя омиллар миқдор ва сифат кўрсаткичларини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** Чирчиқ шаҳрида яшовчи болаларнинг оғиз бушлиғининг микробиологик ва иммунологик кўрсаткичлари ўрганилди. микробиологик ва Чирчиқ sanoat шаҳрида яшаётган болалар оғиз бўшлиғи иммунологик параметрлари. **Натижа:** бу шаҳар болалар яшовчилар белгиланган далолат санитария-гигиена ва микробиологик тадқиқотлар, Чирчиқ шаҳри экологик жиҳатдан ноқулай вилоятлари эканлигини кўрсатди дисбиотик ҳолатини билдириб, асосий хусусияти бўлган авлоднинг сонининг камайиши ва стафилококклар ва Кандида тури замбуруғлар сониди ўсиш бўлади. **Хулоса:** бу факат бу болаларнинг ривожланиш эҳтимоли патологик шароитлар кўрсатади, чунки 6-7 ёшда болаларда оғиз бўшлиғи.

Калит сўзлар: болалар, анаэроблар, аэроблар, стрептококклар, лактобацилла, фагоцитоз, секретор иммуноглобулин А.

Purpose: To assess the state of quantitative and qualitative indices of flora and local factors of oral protection in children living in the city of Chirchik. **Material and methods:** The microbiological and immunological parameters of the oral cavity of children living in the industrial town of Chirchik were studied. **Results:** Conducted sanitary and hygienic and microbiological studies have shown that the city of Chirchik is an ecologically unfavorable region, as evidenced by the expressed dysbiotic conditions in the children living in this city, the main feature of which is a decrease in the number of lactobacilli and an increase in the number of staphylococci and fungi of the genus Candida. **Conclusions:** The changes occurring in the colonization of microbes in the biotopes of the oral cavity in children 6-7 years of age, should alert the children's dentists, since this fact indicates the possibility of developing these pathological conditions in these children. These children need to improve oral hygiene and carry out preventive measures to normalize the identified violations.

Key words: children, anaerobes, aerobes, streptococci, lactobacilli, phagocytosis, secretory immunoglobulin A.

Мы живём в XXI веке – веке научно-технического прогресса, когда в нашу жизнь широко внедряются новые технологии. При этом научно-технический прогресс является решающим фактором роста общественного производства. С развитием научно-технической революции неизбежно возрастает воздействие человека на природу, которое становится все более и более заметным. Нередко она связана с загрязнением воздушного бассейна, водоемов, нарушением почвенного покрова.

Современные медицинские исследования свидетельствуют, что здоровье человеческой популяции, в том числе стоматологическое, в последнее десятилетие отличается неблагоприятными тенденциями. Как показывают наблюдения, определяющее значение в нарушении здоровья населения принадлежит образу жизни, экологии природной среды, генотипу популяции и уровню оказания медицинской помощи.

Неблагоприятные экологические факторы в первую очередь оказывает негативное влияние на здоровье детей, в том числе на стоматологический статус. При этом стоматологическое здоровье детей является одним из чувствительных показателей, отражающих качество окружающей среды, так как для развивающихся и активно растущих тканей челюстно-лицевой области ребенка потенциально опасны любые концентрации и дозы вредных веществ.

Цель исследования

Оценка состояния количественных и качественных показателей флоры и местных факторов защиты полости рта у детей, проживающих в городе Чирчике.

Вполне очевидно, что к числу важных региональных экологических факторов, негативно влияющих на состояние здоровья населения, следует отнести промышленные выбросы. Одним из промышленных городов в

Ташкентской области является город Чирчик, где расположены такие промышленные производства как Чирчикский химический завод «Махам-Чирхиқ», Узбекский комбинат тугоплавных и жаропрочных металлов (УзКТЖМ), трансформаторный и капролактамовый заводы, которые выбрасывают свои промышленные отходы (пыль, сернистые газы, двуокисью азота и аммиак и др.) в атмосферу.

Материал и методы

Нами проведены микробиологические и иммунологические исследования у 57 детей, проживавших в городе Чирчике. Все обследованные в зависимости от возраста были разделены на 3 группы. 1-я – 17 детей в 6-7 лет, 2-я группа – 25 детей в возрасте 8-12 лет, 3-я группа – 15 детей в возрасте 13-15 лет.

У всех этих детей, забирали ротовую жидкость методом смыва со слизистой оболочки полости рта (путем полоскания) для этого были подготовлены пробирки с 9 мл стерильного физиологического раствора (Ефимович О.И., 2002). Полученный этим способом материал считали как первое разведение (101), из этого материала в лаборатории готовили ряд серийных разведений, в последующем определенный объем засеивали на поверхность дифференциально-диагностических питательных сред. Для этого использовали высокоселективные питательные среды Эндо, молочно-солевой агар, агар Сабуро, бифидоагар, МРС-4 (молочно-индуцирующая среда) производства узбекско-индийской фирмы «Hei-edia», Посевы на кровяном агаре, среде Эндо, молочно-солевом агаре и агаре Сабуро культивировали в обычных условиях 18-24 часа при температуре 37°C, а культивирование посевов для выделения анаэробов осуществляли в анаэроостате путем использования газогенераторных патронов.

Посевы в анаэроостате со средами МРС-4, КАБ и Блоурок помещали в термостат при 37°С на 3-5 суток. По истечении указанного срока все засеянные чашки вынимали из термостата, производили подсчет выросших колоний, на основе данных микроскопии мазков окрашенных по Граму определяли групповую и видовую принадлежность изолированных колоний микробов, характера роста на селективных питательных средах.

Родовую принадлежность стафилококков и микрококков определяли следующими тестами: наличие пигмента, данные микроскопии, ферментация глюкозы в анаэробных условиях. Для дифференциации видов стафилококков использовали способность вырабатывать гемолизин, плазмокоагулазу, лецитиназу, ферментировать маннит в анаэробных условиях. При наличии всех этих свойств изучаемые культуры нами были отнесены к золотистым стафилококкам. Эпидермальные стафилококки подобными свойствами не обладали.

К стрептококкам группы Д мы относили штаммы, ферментирующие маннит, дающие рост в 40% желчи, 6,5% хлорида натрия, редуцирующие в молоке 1% синьку.

При работе по модифицированной методике результат учитывали по последнему разведению, в котором получен рост бактерий, количеству микроорганизмов подсчитывали по следующей формуле: $k=A*200*P$ (КОЕ/мл). Количество микробов каждого вида выражали в Лг КОЕ /мл.

Параллельно с микробиологическими исследованиями у детей изучали местные факторы защиты полости рта, таких как фагоцитарная активность нейтрофилов, уровень лизоцима и титр секреторного иммуноглобулина А (slgA). Фагоцитарную активность нейтрофилов в ротовой жидкости определяли по модифицированной методике А.В. Антонова (1996). Для этого отобранную ротовую жидкость очищали, промывали забуференным раствором и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин, надсадочную жидкость сливали, а к осадку добавляли 0,5 мл физиологического раствора. К 0,2 мл полученной взвеси в пробирке добавляли 0,1 мл взвеси частиц латекса ($5*10^8$ 1 мл) диаметром 0,8 мкм. Смесь инкубировали во влажной камере 30 мин при 37°С. В последующем из этой смеси готовили мазки окрашивали по Романовскому – Гимза. Подсчитывали не менее 100 нейтрофилов с латексом и без него в каждом препарате, определяли показатель фагоцитоза, результат выражали в процентах.

Активность лизоцима в ротовой жидкости определяли с помощью метода, предложенного Ш.Р. Алиевым (2004), используя стерильные бумажные диски. С этой целью брали пинцетом бумажные диски (схожие с антибиотиковыми дисками) и тщательно пропитывали их в ротовой жидкости. После этого эти диски укладывали на поверхность питательного агар Мюллер Хинтона в чашках Петри, засеянных газонем суточной культурой *M. luteus* (штамм №003596/126/ национальная коллекция микроорганизмов инфекции человека НИИЭМИЗ МЗ РУз), посевы инкубировали в термостате при температуре 37°С, активность лизоцима в ротовой жидкости определяли по методу диффузии в агар.

Титр slgA определяли по методу Манчини (1994), который основан на измерении диаметра кольца преципитации, образующегося при внесении ротовой жидкости в лунки, вырезанные в слое агара, в котором предварительно диспергированы моноспецифические сыворотки. В стандартных условиях опыта диаметр кольца преципитации прямо пропорционален концентрации иммуноглобулина.

Нам представлялось интересным изучить состояние колонизационной резистентности различных биотопов полости рта у детей, таких как десна поверхность языка, щеки и неба. Для этого нами были использованы гильзы из нержавеющей стали с определенной глубиной и поверхностью, которые после тщательной стерилизации в асептических условиях заливали высокоселективными питательными средами,

после чего помещали в чашки Петри и хранили в холодильнике. При обследовании детей производили посев отпечатками. Для этого эти гильзы со стороны поверхности с питательными средами прикладывали к поверхности слизистых оболочек: десны, языка, щеки и неба на 2-3 с, затем вновь помещали в чашки Петри и вносили в термостат при температуре 37°С на 24-48 часов. По истечении срока инкубации чашки вынимали из термостата, забирали из них гильзы с посевами и производили подсчет выросших колоний (КОЕ /см²), после чего у выросших колоний изучали морфологию, культуральные, тинкториальные и биохимические свойства, тем самым устанавливали вид выросшего микроба.

Результаты

Полученные результаты в таблице 1. Как видно из таблицы, у детей в возрасте 6-7 лет общее количество факультативной группы превышало количество анаэробной. Среди анаэробов особенно страдали лактобактерии, количество составляло $Lg 2,10 \pm 0,1$ КОЕ/ мл. Настораживал тот факт, что у этих детей высевались патогенные штаммы стафилококка. Что касается остальных групп микроорганизмов, то выявленные изменения были недостоверными.

У детей 2-й и 3-й возрастных групп флора полости рта во многом была близка к норме, хотя зарегистрировано достоверное увеличение количества стрептококков, особенно штаммов *Str. mutans* и *Str. mitis*.

Таблица 1

Характеристика микрофлоры ротовой жидкости у детей, проживающих в Чирчике, Лг М±т КОЕ/мл

Группа микробов	Норма	Возраст больных, лет		
		6-7	8-12	13-15
Общ. колич. анаэроб	5,8±0,4	4,60±0,2	5,60±0,3	6,10±0,4
Лактобактерии	4,7±0,3	2,10±0,1	2,60±0,2	2,10±0,2
Пептострептококки	3,85±0,3	3,30±0,2	5,0±0,3	5,30±0,3
Общ. колич. аэробов	5,60±0,4	5,30±0,4	5,10±0,3	5,10±0,3
<i>Staph. aureus</i>	-	2,10±0,1	-	-
<i>Staph. epidermidis</i>	4,40±0,3	3,30±0,1	5,0±0,3	5,30±0,3
<i>Str. salivarius</i>	4,70±0,2	2,10±0,3	3,0±0,2	4,0±0,2
<i>Str. mutans</i>	2,40±0,2	4,0±0,2	4,0±0,3	5,0±0,3
<i>Str. mitis</i>	2,60±0,2	3,0±0,2	5,0±0,3	5,0±0,3
Эшерихии ЛП	1,40±0,1	1,0±0,1	-	-
Эшерихии ЛН	-	1,30±0,1	1,30±0,1	1,0±0,1
Протей	1,40±0,1	1,60±0,1	2,30±0,1	-
Грибы р. Кандида	2,15±0,1	2,60±0,1	3,10±0,2	1,60±0,1

Результаты иммунологического исследования титра лизоцима, показателя фагоцитоза и уровня slgA приведены в таблице 2. Из таблицы видно, что у детей в возрасте 6-7 лет почти по всем показателям отмечается иммунодефицит. Так, титр лизоцима составил $14 \pm 0,41$ мг/% (в норме $19,180 \pm 0,60$ мг/%), показатель фагоцитоза составил $48,4 \pm 1,45\%$, что достоверно ниже контрольных значений, уровень slgA был равен $1,7 \pm 0,1$ г/л, что значительно ниже нормы. Интересно, что у детей в возрасте 8-12 и 13-15 лет эти показатели были существенно лучше, иммунодефицит сохранялся только в отношении фракции slgA.

Таблица 2

Состояние местных факторов защиты полости рта у детей, проживающих в Чирчике

Показатель	Норма	Возраст, лет		
		6-7	8-12	12-15
Титр лизоцима мг/%	19,8±0,60	14,0±0,41	16,0±0,31	15,0±0,30
Показ. фагоцитоза, %	59,1±1,60	48,4±1,45	51,0±2,0	50,0±2,5
Уровень slgA, г/л	2,0±0,30	1,7±0,1	1,3±0,1	1,4±0,1

По-видимому, возраст 12 и 15 лет – это период начала полового созревания, поэтому у детей происходит улучшение показателей местных факторов защиты полости рта, т.е. процесс, направленный на охрану слизистой оболочки полости рта от развития патологических процессов. Интересно отметить, что эти позитивные сдвиги в показателях местных факторов защиты полости рта у детей вполне коррелируют с состоянием микробиологических процессов.

Наиболее интересные данные нами получены при исследовании колонизационной резистентности микробов биотопов полости рта, таких как десна, поверхность языка, щека и небо, у детей, проживающих в г. Чирчике.

Как видно из таблицы 3, плотность микробной популяции в полости рта у здоровых детей, будучи основополагающей характеристикой сообществ, во многом зависит от топографии экологической ниши. Наибольшее ее значение отмечается в десне ($4,01 \pm 0,3$ КОЕ/см²), минимальное – на слизистых оболочках неба ($1,20 \pm 0,1$ КОЕ/см²). При этом преобладающей по численности и видовому составу в биоценозе была грамположительная флора, которая колонизировала 100% обследованных. Интересно отметить, что основную часть микрофлоры полости рта у здоровых детей составили стрептококки, при этом доминировали *Str. salivarius*.

Среди грамположительной флоры значительное место в колонизации занимали стафилококки, которые встречались преимущественно на поверхности языка и десне. Среди других изучаемых групп микробов свойством колонизации полости рта очень слабо обладали грамотрицательные палочки (эшерихии, клебсиеллы), а грибы рода Кандида колонизировали только слизистые оболочки десны и языка.

Таблица 3

Состояние колонизационной резистентности микробов биотопов полости рта у здоровых детей, $M \pm m$ КОЕ/см²

Группа микробов	Биотопы полости рта			
	десна	язык	щека	небо
Лактобактерии	$2,15 \pm 0,1$	$1,80 \pm 0,1$	$1,15 \pm 0,1$	$1,15 \pm 0,1$
<i>Str. salivarius</i>	$4,11 \pm 0,3$	$2,75 \pm 0,1$	$1,30 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$
<i>Str. mutans</i>	$1,7 \pm 0,1$	$2,10 \pm 0,1$	$1,10 \pm 0,1$	$1,10 \pm 0,1$
<i>Str. mitis</i>	$2,45 \pm 0,2$	$2,30 \pm 0,1$	$1,30 \pm 0,1$	$1,20 \pm 0,1$
Стафилококк	$3,75 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,1$	$1,10 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$
Эшерихии	-	$1,15 \pm 0,1$	-	-
Клебсиеллы	-	-	-	-
Грибы р. Кандида	$1,30 \pm 0,1$	$2,15 \pm 0,1$	-	-

Вполне очевидно, что изучение способности микробов к колонизации различных биотопов полости рта позволяет понять те интимные процессы, которые происходят в полости рта и, видимо, связаны с состоянием pH ротовой жидкости, а также от наличия специальных рецепторов в наших клетках.

Таблица 4

Характеристика колонизационной резистентности биотопов полости рта у детей, проживающих в Чирчике

Группа микробов	Биотопы полости рта			
	десна	язык	щека	небо
Лактобактерии	$1,0 \pm 0,1$	$0,60 \pm 0,1$	-	-
<i>Str. salivarius</i>	$2,80 \pm 0,1$	$2,65 \pm 0,1$	$1,30 \pm 0,1$	$1,10 \pm 0,1$
<i>Str. mutans</i>	$2,60 \pm 0,1$	$2,80 \pm 0,2$	$2,10 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$
<i>Str. mitis</i>	$2,40 \pm 0,2$	$1,80 \pm 0,1$	$1,60 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$
Стафилококки	$4,60 \pm 0,3$	$3,80 \pm 0,2$	$3,10 \pm 0,1$	$2,20 \pm 0,1$
Эшерихии	$2,10 \pm 0,1$	$2,15 \pm 0,1$	$2,30 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$
Клебсиеллы	$2,10 \pm 0,1$	$1,90 \pm 0,1$	$1,70 \pm 0,1$	$1,30 \pm 0,1$
Грибы р. Кандида	$4,80 \pm 0,3$	$3,80 \pm 0,2$	$3,20 \pm 0,2$	$2,60 \pm 0,1$

Далее изучение колонизационной резистентности микробов различных биотопов полости рта было проведено у детей 6-7 лет, проживающих в городе Чирчике. Из таблицы 4 видно, что у этих детей произошли достоверные сдвиги в вопросах колонизации почти по всем биотопам. Почти во всех биотопах отмечается достоверное снижение способности колонизации у всех видов стрептококков, при этом стали преобладать стафилококки и грибы рода Кандида. Во-вторых, настораживает тот факт, что во всех биотопах достоверно уменьшилась способность к колонизации у культур лактобактерий, а в отдельных биотопах, таких как щека и небо, они вообще элиминировали. Среди грамотрицательной флоры можно отметить стабильное состояние по колонизации эшерихий и клебсиелл.

Эти изменения, происходящие в колонизации микробов в биотопах полости рта у детей 6-7 лет, должны настораживать детских стоматологов, так как этот факт указывает на возможность развития у этих детей патологических состояний. По-видимому, эти дети нуждаются в улучшении гигиены полости рта и проведении профилактических вмешательств по нормализации выявленных нарушений.

Состояние колонизационных процессов в полости рта изучено также у проживающих в городе Чирчике детей 8-12 лет. Из таблицы 5 видно, что у детей этой группы произошли достоверные сдвиги количественных параметров колонизации микробов в большинстве биотопов по лактобактериям и стрептококкам. При этом преобладание колонизации таких микробов как грибов рода Кандида сохраняется.

Микробиологические исследования процессов колонизации микробов различных биотопов в полости рта у детей, проживающих в Чирчике в возрасте 13-15 лет, представлены в таблице 6. Из таблицы видно, что в этой возрастной группе позитивные процессы были еще более выраженными.

Таблица 5

Особенности колонизационной резистентности биотопов полости рта у детей, проживающих в Чирчике

Группа микробов	Биотопы полости рта			
	десна	язык	щека	небо
Лактобактерии	$16,0 \pm 0,1$	$1,30 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$	$1,10 \pm 0,1$
<i>Str. salivarius</i>	$3,15 \pm 0,2$	$2,30 \pm 0,1$	$1,15 \pm 0,1$	$1,00 \pm 0,1$
<i>Str. mutans</i>	$2,10 \pm 0,1$	$2,15 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$1,20 \pm 0,1$
<i>Str. mitis</i>	$3,0 \pm 0,2$	$2,30 \pm 0,1$	$2,15 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$
Стафилококк	$3,45 \pm 0,2$	$2,60 \pm 0,1$	$2,10 \pm 0,1$	$2,00 \pm 0,1$
Эшерихии	$2,10 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$1,60 \pm 0,1$	$1,20 \pm 0,1$
Клебсиеллы	$1,10 \pm 0,1$	$1,15 \pm 0,1$	$1,30 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$
Грибы р. Кандида	$3,60 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,1$

Таблица 6

Показатели колонизационной резистентности биотопов полости рта у детей, проживающих в Чирчике

Группа микробов	Биотопы полости рта			
	десна	язык	щека	небо
Лактобактерии	$17,0 \pm 0,1$	$1,15 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$
<i>Str. salivarius</i>	$3,30 \pm 0,2$	$2,15 \pm 0,1$	$1,30 \pm 0,1$	$1,15 \pm 0,1$
<i>Str. mutans</i>	$2,00 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$2,10 \pm 0,1$	$1,10 \pm 0,1$
<i>Str. mitis</i>	$2,60 \pm 0,1$	$2,60 \pm 0,1$	$2,30 \pm 0,1$	$1,60 \pm 0,1$
Стафилококк	$2,0 \pm 0,2$	$2,10 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$2,10 \pm 0,1$
Эшерихии	$2,0 \pm 0,1$	$1,60 \pm 0,1$	$1,85 \pm 0,1$	$1,60 \pm 0,1$
Клебсиеллы	$1,0 \pm 0,1$	$1,30 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$
Грибы р. Кандида	$3,30 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,1$	$2,10 \pm 0,1$	$2,60 \pm 0,1$

Так, почти по всем изучаемым биотопам отмечается доминирование культур стрептококков. При этом несколько снизилось количество стафилококков. Однако

настораживает сохранение высоких показателей колонизации по всем биотопам микробов рода Кандида.

Выводы

1. Проведенные санитарно-гигиенические и микробиологические исследования показывают, что город Чирчик является экологически неблагоприятным регионом.

Изучение микробиологии ротовой жидкости у детей, проживающих в Чирчике, позволило установить, что у детей в возрастной группе 6-7 лет наиболее выражены дисбиотические состояния, главной особенностью которого является снижение количества лактобактерий и возрастание количества стафилококков и грибов рода Кандида.

При изучении местных факторов защиты полости рта у детей, проживающих в Чирчике в возрастном аспекте, было выявлено, что иммунодефицитные состояния наиболее выражены у детей 1-й возрастной группы.

Изучение состояния колонизационной резистентности микробов у детей, проживающих в городе Чирчике, показало, что наиболее выраженные нарушения имеют место у детей 1-й возрастной группы.

Литература

1. Жуматов У.Ж. Стоматологический статус детей в экологически неблагоприятных районах Узбекистана и разработка лечебно-профилактических мероприятий: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ташкент, 1996. – 37 с.
2. Козицын А.Н., Рудой Г.Н. Опыт и перспективы решения вопросов охраны здоровья населения, проживающего на территориях размещения промышленных предприятий // Мед. труда и пром. экология. – 2011. – №3. – С. 5-8.
3. Ризаев Ж.А., Юсупов Р.Г., Кодиров О.Ш. Экология территории промышленных центров Узбекистана: влияние аэрозольных загрязнителей и биоэлементов на стоматологическую заболеваемость населения // Мед. журн. Узбекистана. – 2008. – №2. – С. 17-21.
4. Хайдаров А.М., Ризаев Ж.А. Оценка результатов обследования полости рта детей, проживающих на территории размещения про-

мышленных предприятий // Вестн. ТМА. – 2014. – №3. – С. 89-91.

5. Crossner C.G., Unell L. A longitudinal study of dental health from the age of 14 to 41 // Swed. Dent. J. – 2007. – Vol. 31, №2. – С. 65-74.

6. Nakai Y., Shinga-Ishihara C., Kaji M. et al. Xylitol gum and maternal transmission of mutans streptococci // J. Dent. Res. – 2010. – Vol. 89, №1. – P. 56 - 60.

7. Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Periodontal Diseases of Children and Adolescents // J. Periodontol. – 2003. – Vol. 74. – P. 1696-1704.

БИОЛОГИЯ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ ЧИРЧИКЕ

Хайдаров А.М., Мухамедов И.М., Шорустамова Г.Т.

Цель: оценка состояния количественных и качественных показателей флоры и местных факторов защиты полости рта у детей, проживающих в городе Чирчике. **Материал и методы:** изучены микробиологические и иммунологические показатели полости рта у детей, проживающих в промышленном городе Чирчике. **Результаты:** проведенные санитарно-гигиенические и микробиологические исследования показали, что город Чирчик является экологически неблагоприятным регионом, о чем свидетельствуют выявленные у проживающих в этом городе детей выраженные дисбиотические состояния, главной особенностью которого является снижение количества лактобактерий и возрастание количества стафилококков и грибов рода Кандида. **Выводы:** изменения, происходящие в колонизации микробов в биотопах полости рта у детей 6-7 лет, должны настораживать детских стоматологов, так как этот факт указывает на возможность развития у этих детей патологических состояний. Эти дети нуждаются в улучшении гигиены полости рта и проведении профилактических мероприятий по нормализации выявленных нарушений.

Ключевые слова: дети, анаэробы, аэробы, стрептококки, лактобактерии, фагоцитоз, секреторный иммуноглобулин А.



ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Даминов Т.А., Худайкулова Г.К., Рахматуллаева Ш.Б.

ОИВ-ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН ЗАРАРЛАНГАН БОЛАЛАРДА ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Даминов Т.А., Худайкулова Г.К., Рахматуллаева Ш.Б.

THROMBOCYTOPENIA IN HIV INFECTION IN CHILDREN

Daminov T.A., Khudaykulova G.K., Rakhmatullaeva Sh.B.

Ташкентская медицинская академия

ОИВ эпидемияси болалар орасида тезда қўпайиши кузатилади. ОИВ инфекциясининг ривожланиши ва ҳаётга хавф соладиган қон кетишини асоратларининг энг юқори хавфи ёш болаларда қайд этилган. ОИВ юқтиришда тромботцитопения ривожланишида бир қатор механизмлар жалб қилинади, уларнинг асосий қисмлари иммун ва депрессия бўлган мегакариоцитлардир. Инсон иммунитет танқислиги вируси тромбоцитлар билан ўзаро боғлиқлиги туфайли тромбоцитларни антигеник тузилишини ўзгартира олади.

Калит сўзлар: ОИВ инфекцияси, мегакариоцитлар, тромбоцитлар, тромбоцитопения.

The HIV epidemic quickly spreads with an increase in the number of cases among children. The highest risk of progression of both HIV infection and the most life-threatening complication - bleeding, is noted in young children. In the development of thrombocytopenia on the background of HIV infection, several mechanisms are involved, the main ones being immune and depressed megakaryocytes. The human immunodeficiency virus is capable of altering the antigenic structure of platelets due to interaction with the membrane of proteins and non-specific fixation on the surface of platelets.

Key words: HIV infection, megakaryocytes, thrombocytes, thrombocytopenia.

По данным объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДу UNAIDS, за все время эпидемии глобально зарегистрировано 78 млн случаев ВИЧ-инфекции (Global AIDS Update, Unaid, 2016).

Из проявлений аутоиммунного синдрома иммунной недостаточности при ВИЧ-инфекции у детей чаще всего встречается тромбоцитопения, которая в дальнейшем может приводить к кровоизлияниям в жизненно важные органы и быть причиной летального исхода [16]. Все это диктует необходимость изучения особенностей и причин развития, клинических проявлений, разработки методов диагностики и лечения тромбоцитопений у данной категории пациентов.

Согласно данным литературы, тромбоциты, или кровяные пластинки представляют собой цитоплазматические осколки гигантских клеток костного мозга – мегакариоцитов. Тромбоциты выполняют в организме важные биологические функции, связанные в основном с процессами гемостаза.

К тромбоцитопении, по мнению большинства исследователей, относят состояние, характеризующееся уменьшением количества тромбоцитов периферической крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$ [1,6,9,13,16]. Снижение уровня тромбоцитов, коррелирующее с уменьшением количества CD4-лимфоцитов, отмечается у 10-15% пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Классификация ВИЧ-инфекции у детей основывается на определении иммуносупрессии по уровню CD4-T-лимфоцитов (абсолютное количество или процентное содержание). Разной степени ее выраженности соответствуют определенные показатели периферической крови (в том числе тромбоцитов). Для умеренной иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции у детей (наиболее часто выявляется соответствующая симптоматика) характерны следующие изменения периферической крови: анемия (менее 80 г/л), нейтропения (менее 1000 мм^3), тромбоцитопения (менее 100000 мм^3) в течение 30 дней [8,13].

По данным ряда авторов (Schneider P.A., Abrams D.I., Rayner A.A., Hohn D.C., 1997), тромбоцитопения может встре-

чаться на всех стадиях ВИЧ-инфекции, включая раннюю [13,14]. Так, при обследовании 348 ВИЧ-инфицированных пациентов в Самарском областном центре по профилактике и борьбе со СПИДом тромбоцитопения выявлена у 79%, тяжелая степень у 23,1% из них [2,15].

В 2006-2011 гг. в больницах г. Измира (Турция) были проведены исследования в поперечном разрезе среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Согласно полученным данным, частота тромбоцитопении составила 35,8% (Hekimoglu C.H. et al., 2012).

В 2016 г. в Танзании были обследованы 1205 ВИЧ-инфицированных пациентов, посещающих службы ухода и лечения в Bugando CTC. Анемия, лейкопения и тромбоцитопения были обнаружены соответственно у 704 (58,4%), 285 (23,6%) и 174 (14,4%) участников (Гунда Д.В. и др., 2016). Средний возраст пациентов в данном исследовании – 41 год, среди детей такие исследования не проводились.

Патогенетические механизмы развития тромбоцитопении при ВИЧ-инфекции различны и, как правило, включают несколько компонентов: прямое поражение мегакариоцитов, сопровождающееся уменьшением их содержания в костном мозге с дисплазией других ростков кроветворения (Schneider P.A., Abrams D.I., Rayner A.A., Hohn D.C., 1997), нарушение регуляции иммунной системы, приводящей к продукции аномальных иммуноглобулинов и антител, гиперпродукцию цитокинов, воздействие вторичных инфекций, опухолевую инфильтрацию костного мозга [4,6,13].

Большинство авторов предполагают, что тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции в большинстве случаев обусловлена иммунными механизмами и депрессией мегакариоцитов [13,14,16]. Считают, что вирусы способны влиять на антигенную структуру тромбоцитов, изменяя ее не только вследствие взаимодействия с белками мембран, но и в результате неспецифической фиксации на поверхности тромбоцитов. Это приводит, во-первых, к выработке антител против измененных тромбоцитарных антигенов, а

во-вторых, к взаимодействию противовирусных антител с вирусными белками, которые фиксируются на поверхности тромбоцитов.

Кроме того, некоторые авторы полагают, что возможны перекрестные реакции антител, которые вырабатываются против вирусных белков с неизмененными антигенами тромбоцитов [4,6].

Антитромбоцитарные антитела, в первую очередь, направлены против гликопротеинов GP IIb/IIIa, GP Ib/IX и GP Ia/IIa b, сосредоточенных на поверхности тромбоцитов [1,6].

До сих пор, согласно данным литературы, не изучено влияние антител на мегакариоциты. Это связано с тем, что тромбо- и мегакариоциты имеют общие антигены (Schneider P.A., Abrams D.I., Rayner A.A., Hohn D.C., 1997).

С помощью иммунофлюоресценции при использовании меченых антисывороток было выявлено наличие аутоантител на мегакариоцитах и сделано предположение об их повреждении, приводящем к последующему дефекту их созревания.

Степени тромбоцитопении характеризуются различными по тяжести клиническими проявлениями и уровнем снижения тромбоцитов (зависит от стадии онтогенеза, на которой произошло проникновение вируса в случае внутриутробного заражения и от возраста ребенка в случае постнатального заражения) [1,9]:

- легкая степень – уровень тромбоцитов $30-50 \times 10^9/\text{л}$, клинические проявления не выражены, отмечается склонность к носовым кровотечениям;

- среднетяжелая – уровень тромбоцитов $20-50 \times 10^9/\text{л}$, характерно возникновение мелких высыпаний по всему телу (пурпуры) на коже и слизистых;

- тяжелая – количество менее $20 \times 10^9/\text{л}$, множественные высыпания по телу, желудочно-кишечные кровотечения.

К основным клиническим проявлениям тромбоцитопений относятся кожные геморрагии (петехиальные высыпания, экхимозы), кровотечения (чаще мелена, внутрижелудочковые и внутричерепные кровоизлияния), гепатоспленомегалия, желтуха.

Для геморрагического синдрома при тромбоцитопениях характерны спонтанность, несимметричность, полиморфизм. Наличие кровоизлияний на склерах и конъюнктиве в сочетании с тромбоцитопенией, по мнению многих авторов, является прогностически неблагоприятным признаком в плане возникновения кровоизлияний в головной мозг.

Особенно тяжело тромбоцитопения протекает у новорожденных детей в случае внутриутробного инфицирования ВИЧ-инфекцией при наличии неблагоприятного преморбидного фона (гипоксические состояния, недоношенность, задержка внутриутробного развития) [11].

При анализе анамнеза жизни необходимо обратить особое внимание на продолжительность заболевания, вероятность ВИЧ-инфицирования (наличие ВИЧ-инфицирования у матери), историю предшествующих переливаний тромбоцитов, наличие тромбоцитопении и гематологических заболеваний у родственников.

Для дифференциальной диагностики тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелой степенью необходимо проведение стерильной пункции с цитологической оценкой. Для большинства пациентов будут характерны морфологические признаки поражения костного мозга, причем, по мнению большинства авторов, частота нарушений будет увеличиваться с прогрессированием ВИЧ-инфекции [13,16].

К наиболее распространенному нарушению относится пониженное содержание или отсутствие мегакариоцитов в костном мозге (72,5%). Миелоидно-эритроидное со-

отношение обычно в норме или имеется относительная миелоидная гиперплазия или дисплазия.

Наличие геморрагического синдрома независимо от характера тромбоцитопении (первичная или вторичная) ставит в основу лечебных мероприятий купирование геморрагических проявлений.

Основные направления терапии тромбоцитопении у ВИЧ-инфицированных больных [1,7,11,13]:

- устранение причины тромбоцитопении (лечение основного заболевания: в случае ВИЧ-инфицирования ребенку назначают специфическую антиретровирусную терапию, проводят профилактику пневмоцистной пневмонии);

- купирование геморрагического синдрома (аминокaproновая кислота, дицинон, адроксон);

- исключение внутримышечных инъекций и прочих манипуляций, сопровождающихся повреждением целостности кожного покрова;

- гормонотерапия при выраженном геморрагическом синдроме с кровотечениями в дозе 1,5-2 мг/кг в сутки, не более 2-х недель (опасность угнетения тромбопоэза);

- при выраженной тромбоцитопении (менее $30 \times 10^9/\text{л}$), обусловленной изоиммунизацией, показано переливание совместимых антиген-негативных тромбоцитов в количестве 10 мл/кг (используют отмытые материнские тромбоциты).

В качестве альтернативного выбора возможно переливание отмытых тромбоцитов без тромбоцитарных антигенов HPA-1a от негативного донора с индивидуальным подбором по антиген-совместимости.

Особенностью наблюдения за детьми с иммунными формами тромбоцитопении в амбулаторных условиях после выписки из стационара является отсрочка профилактических прививок на фоне гипосенсибилизирующей терапии на 6-12 месяцев. Живые вирусные вакцины противопоказаны [7].

Таким образом, развитие тромбоцитопении у детей с ВИЧ-инфекцией является главным проявлением аутоиммунного синдрома иммунной недостаточности. Своевременная диагностика и лечение, направленные на устранение последствий тромбоцитопении и лечение основного заболевания (ВИЧ-инфекции), будут способствовать улучшению здоровья ребенка в целом и повышению качества его жизни [3,5,12].

Литература

1. Васильев С.А., Берковский А.Л., Антонова О.А., Мазуров А.В. Тромбоцитопении: патогенез, дифференциальная диагностика и основы терапии // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2000. – №4. – С. 6-15.
2. ВИЧ-инфекция и СПИД: Нац. руководство; Под ред. В.В. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 606 с.
3. Воронин Е.Е. и др. Диспансеризация детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. Наблюдение и лечение детей с ВИЧ-инфекцией. – М., 2006. – 82 с.
4. Воронина Е.Н., Филиппенко М.Л., Сергеевичев Д.С., Пикалов И.В. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм // Вестн. ВОГиС. – 2006. – Т. 10, №3. – С. 553-564.
5. Доклад (новый) к Всемирному дню борьбы со СПИДом, опубликованный Объединенной программой Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС). – Женева, 2012. – 5 с.
6. Зотиков Е.А., Бабаева А.Г., Головкина Л.Л. Тромбоциты и анти-тромбоцитарные антитела. – М., 2003.
7. Клинический протокол лечения детей с ВИЧ/СПИДом: Утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 13.05.05. – Минск: Белсэкс, 2005. – 77 с.
8. Либман Г., Макадон Х. Дж. ВИЧ-инфекция – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 560 с.
9. Мазур Э.М. Тромбоцитопении // Патофизиология крови; Под ред. Ф.Дж. Шиффмана. – Москва; Петербург, 2000. – С. 167-172.
10. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. – М.: Литтера, 2011.

11. Масчан А.А., Румянцева А.Г. Иммуно-опосредованные тромбоцитопении новорожденных: дифференциальный диагноз и принципы терапии // *Вопр. гематол., онкол. и иммунол. в педиатрии*. – 2010. – Т. 9, №3. – С. 13-18.

12. Оптимизация подходов к наблюдению и лечению детей с ВИЧ/СПИДом: Инструкция по применению: Утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 20.09.08. – Минск, 2008. – 100 с.

13. Пивник А.В., Коровушкин В.Г., Туваева А.О. и др. Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции // *Тер. арх.* – 2008. – Т. 80, №7. – С. 75-80.

14. Рахманова А.Г., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А. ВИЧ-инфекция у детей. – СПб: Питер, 2003. – 448 с.

15. Хайретдинов Р.К., Давыдкин И.Л. и др. Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции // *Вестн. РУДН. – Сер. Медицина*. – 2010. – №3. – С. 129-132.

16. Ratner L. HIV-1 associated thrombocytopenia // *AIDS Clinical Treatment Group Meeting*. – Washington, DC, 2002.

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Даминов Т.А., Худайкулова Г.К., Рахматуллаева Ш.Б.

Эпидемия ВИЧ-инфекции достаточно быстро распространяется с увеличением числа заболевших среди детского населения. Наиболее высокий риск прогрессирования как ВИЧ-инфекции, так и наиболее жизнеугрожающего осложнения – кровотечения, отмечается у детей раннего возраста. В развитии тромбоцитопении на фоне ВИЧ-инфекции задействовано несколько механизмов, основными из которых являются иммунные и связанные с депрессией мегакариоцитов. Вирус иммунодефицита человека способен изменять антигенную структуру тромбоцитов вследствие взаимодействия с мембраной белков и неспецифической фиксацией на поверхности тромбоцитов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, мегакариоциты, тромбоциты, тромбоцитопения.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Джураева Э.Р., Бердиева Д.У., Қўчқаров А.Б.

ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА БИЛАН ҚАНДЛИ ДИАБЕТНИНГ КЛИНИК КЎРИНИШИ

Джураева Э.Р., Бердиева Д.У., Қўчқаров А.Б.

A CLINICAL CASE OF WEGENER'S GRANULOMATOSIS IN COMBINATION WITH DIABETES MELLITUS

Juraeva E.R., Berdieva D.U., Kuchkarov A.B.

Ташкентская медицинская академия

Вегенер гранулематози – ноаниқ этиологияли, кам учрайдиган тизимли касаллик бўлиб, гистопатологик гранулематоз-некротик тизимли васкулит билан ифодаланади, кўпинча юқори ва пастки нафас йўллари ва кейинчалик ўпканинг зарарланиши билан кечади. ВГ бошланғич даврида клиник белгиларнинг носпецификлиги ва ўз вақтида таъхис қўйиш мураккаблиги билан ажралиб туради, бу ўз навбатида давонинг кечикишига ва оқибатининг ёмонлашишига олиб келади. Мақолада касалликни бошланишида таъхис қўйишда қийинчилик туғдирган ВГ билан беморнинг касаллик тарихи намоён этилган.

Калит сўзлар: тизимли васкулит, Вегенер гранулематози.

Wegener's granulomatosis is a rare systemic disease of unknown etiology, histopathologically characterized by granulomatous necrotic systemic vasculitis, most often involving the upper and lower respiratory tract with further lung involvement. The debut of Wegener's granulomatosis in most cases is characterized by the non-specificity of the clinical picture and the difficulty of timely diagnosis, which leads to delay in treatment and worsening of prognosis. This article presents a case of Wegener's granulomatosis, which caused considerable difficulties in diagnosis at the initial stage of the development of the disease.

Key words: systemic vasculitis, Wegener's granulomatosis.

Гранулематоз Вегенера (ГВ) – редкое системное заболевание неизвестной этиологии, гистопатологически характеризующееся гранулематозно-некротическим системным васкулитом, наиболее часто затрагивающим верхние и нижние дыхательные пути с дальнейшим поражением легких на какой-либо стадии заболевания у большинства пациентов. В патологический процесс могут быть вовлечены и другие органы и системы: почки, органы зрения, центральная нервная система и т.д. [2].

В настоящее время ГВ рассматривают как системный васкулит с преимущественным поражением сосудов мелкого калибра. ГВ относится к числу относительно редких заболеваний, однако в последнее время отмечается тенденция к увеличению его распространенности. ГВ могут возникать в любом возрасте, чаще в возрасте 25-55 лет, вдвое чаще у мужчин, чем у женщин. Распространенность ГВ в Европейских странах – 5 на 100 тыс. населения [4,10].

Этиология ГВ неизвестна. Заболевание нередко возникает после ОРВИ, переохлаждения, вакцинации, антибиотикотерапии [1,2]. В самом общем виде механизм возникновения ГВ, как и любого васкулита, объясняют иммунной дисфункцией, когда клетки иммунной системы организма и вырабатываемые ими агрессивные вещества начинают атаковать собственные ткани и органы. В свою очередь, такую аутоагрессию могут вызвать разные факторы. Большое значение имеют инфекции, как острые, так и хронические. В основе ГВ лежит нарушение клеточного и гуморального иммунитета; формирование антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA), развитие ДВС-синдрома, нарушение микроциркуляции. Образование ANCA – характерный признак ГВ, используемый для ранней диагностики ГВ, так как чувствительность и специфичность этого теста при ГВ превышают 70%. На основании этого факта ГВ относят к числу так называемых ANCA-васкулитов. Выделяют несколько подтипов ANCA, наиболее характерным для ГВ является выявление ANCA к миелопероксидазе и протеиназе-3 [2,6].

Диагноз ГВ выставляется с использованием критериев Американского колледжа ревматологов, позволяющих

отделить это заболевание от других форм васкулитов. Для постановки диагноза необходимо наличие у больного двух из четырех признаков: признаки поражения верхних дыхательных путей, язвы слизистой рта, наличие инфильтратов или полостей на рентгенографии легких, мочевого синдром в виде микрогематурии или эритроцитарных цилиндров, гистологические изменения в виде гранулематозного воспаления стенок артерий или артериол или в периваскулярном пространстве в биоптате [5,9].

Для классической картины ГВ характерна триада признаков: поражение верхних дыхательных путей, легких и почек. Часто на первый план выступает симптоматика хронического риносинусита, но при этом проводимая противовоспалительная терапия, применяемая при острых ринитах и синуситах, не дает эффекта. Поэтому до уточнения клинического диагноза больные нередко обращаются к специалистам различного профиля. Только у 50% больных ГВ диагностируется в первые 3-6 месяцев от начала болезни, а у 7% это заболевание не диагностируется даже в течение 5-16 лет от появления первых клинических симптомов [6]. Возможно формирование седловидной деформации носа за счет деструкции костных и хрящевых структур носа в ходе воспалительного процесса. Помимо ринита могут быть патологические изменения в трахее, придаточных пазухах носа, полости рта, гортани с последующим формированием гранулем. При объективном исследовании в полости носа слизистая оболочка резко отечна, гиперемирована, не сокращается под действием адреналина, дыхание через нос затруднено, как правило, имеются гнойные выделения из носа, носовые кровотечения, язвенные изменения слизистой оболочки.

Поражение легких наблюдается на различных стадиях заболевания у значительного числа (до 90%) пациентов, характеризуется образованием легочных инфильтратов, в 33% случаев сопровождается кровохарканьем [2]. Прогрессирование болезни и вовлечение в процесс бронхов, легких приводит к лихорадке, мучительному кашлю, кровохарканью, болям в грудной клетке, одышке [11].

В зависимости от поражения почек выделяют генерализованную и ограниченную формы ГВ. В дебюте заболевания гломерулонефрит наблюдают у 11-18%, а в развернутой стадии – у 77-85% больных. Поражение почек, прежде всего, проявляется мочевым синдромом (гематурия, протеинурия, цилиндрурия). При отсутствии лечения у пациентов быстро (в среднем в течение 5 мес.) развивается хроническая почечная недостаточность (ХПН), которая наиболее часто и становится причиной смерти. Даже на фоне адекватной терапии ХПН, требующая гемодиализа или пересадки почек, развивается более чем у 30% больных [3].

Поражение глаз возникает у 28-58% больных, у 6-8% – в дебюте болезни. У 8% больных поражение глаз приводит к слепоте [5]. Псевдоопухоль орбиты – один из характерных симптомов ГВ – необходимо дифференцировать с инфекционными заболеваниями, злокачественными и доброкачественными новообразованиями [8]. У пациентов могут также отмечаться суставной синдром (артралгии, мигрирующий полиартрит мелких и крупных суставов без деструкции – у 32-53% больных в дебюте и у 67-76% в процессе развития болезни), миалгии, лихорадка, похудание, поражение кожи (в виде пурпуры, папулезной, везикулезной сыпи), поражение нервной системы (множественный мононеврит, реже дистальная, симметричная полинейропатия, наблюдаются у 22-50% больных), поражение сердца (миокардит, аритмии, перикардит, коронарит, способный привести к возникновению инфаркта миокарда, наблюдаются у 30% больных), а также геморрагический цистит, который может быть как следствием терапии циклофосфамидом, так и возникать в результате некротизирующего васкулита сосудов мочевого пузыря.

Больных беспокоят также неспецифические симптомы: головная боль, потеря аппетита, резко выраженная слабость и лихорадка (повышение температуры выше 38°C) [3,4]. Характерны изменения лабораторных показателей: нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение уровня СРБ. У 50-70% пациентов можно выявить ANCA – показатель, являющийся также фактором неблагоприятного прогноза заболевания. Примерно у каждого второго пациента может быть обнаружен ревматоидный фактор, являющийся неспецифическим маркером активности ГВ. Уровень сывороточных иммуноглобулинов, как правило, в пределах нормы, повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов, гипокплементемия, появление антител к мембране клубочков не характерно.

«Золотой стандарт» – гистологическое исследование пораженной ткани (слизистой оболочки носа, ткани легкого, кожи или почки, грануляционной ткани орбиты глаза), получаемой путем биопсии, с обнаружением фибриноидного некроза и воспаления стенки сосудов в сочетании с периваскулярными и экстравазальными гранулемами [2,11].

Согласно данным литературы, летальность при ГВ в настоящее время остается высокой. Наиболее частые при-

чины летальных исходов: интеркуррентные инфекции, дыхательная и почечная недостаточность, сердечно-сосудистые катастрофы, злокачественные новообразования (рак мочевого пузыря). Это диктует необходимость своевременной диагностики заболевания с последующим ранним назначением агрессивной терапии до развития необратимого поражения жизненно важных органов. ГВ необходимо заподозрить у всех больных с лихорадкой, похуданием и признаками полиорганного поражения (верхних дыхательных путей, легких, при наличии мочевого синдрома, сосудистой пурпуры, множественного мононеврита). При адекватной терапии ГВ пятилетняя выживаемость превышает 65% [1,7].

Мы наблюдали клинический случай ГВ в сочетании с сахарным диабетом 1-го типа, вызвавший затруднения в диагностике заболевания.

Пациент Д., 27 лет, заболел в марте 2018 года, когда после переохлаждения стал отмечать боли и отечность в левой половине лица, слизистые выделения из носа. Через несколько дней появился субфебрилитет, снизилась острота зрения на правый глаз. Поскольку больной страдал сахарным диабетом 1-го типа в течение одного года, он обратился в эндокринологию, и был госпитализирован в отделение эндокринологии с диагнозом диабетическая ретинопатия. При лабораторном исследовании в анализе крови имело место повышение СОЭ до 72 мм/ч, лейкоцитоз ($20 \times 10^9/\text{л}$), уровень глюкозы 9,2 ммоль/л, гликированный гемоглобин 9,4%. Общий анализ мочи: протеинурия, цилиндрурия. Определение острофазных проб: СРБ 24 мг/л. Рентгенография легких: корни легких расширены и уплотнены, легочные поля чистые. МРТ головного мозга: патологических изменений не выявлено. Больному было проведено лечение гипогликемическими, метаболическими препаратами и средствами, улучшающими периферическое кровообращение. Однако терапия не дала существенных результатов. За время нахождения в стационаре в области правой половины спинки носа, правого века и на слизистой твердого нёба появились язвенно-некротические высыпания сливающегося характера. С тали беспокоить слизисто-гнойные выделения из носа с образованием кровянистых корочек, затруднявших носовое дыхание, ноющие боли в области обоих коленных суставов, не сопровождавшиеся припухлостью. Больной был осмотрен отоларингологом и окулистом, которые рекомендовали консультацию челюстно-лицевого хирурга. Больному был выставлен диагноз гранулематоз Вегенера и рекомендовано лечение в ревматологическом отделении.

При поступлении состояние больного средней тяжести, сознание ясное. Отмечается осиплость голоса. Температура тела 37,4°C. Седловидная деформация носа. Кожные покровы бледные, в области правой половины спинки носа, правого века имеются язвенно-некротические высыпания с нечеткими границами, в полости рта на твердом нёбе изъязвление, имеющее форму овала с ярко выраженными красными границами и серовато-желтым налетом в центре



В помощь
практическому
врачу

Пальпировались умеренно увеличенные подчелюстные лимфатические узлы. Отёк голени с двух сторон. Пальпация коленных суставов болезненна. В легких ослабленное везикулярное дыхание, хрипы не выслушиваются. ЧД 20 в мин. Область сердца без особенностей. Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС 114 в мин, АД 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации безболезненный, печень +1 см из-под правой реберной дуги. Селезенка не увеличена. Стул и диурез не нарушены. Выставлен клинический диагноз: Системный васкулит. Гранулематоз Вегенера, генерализованная форма, острое течение, высокой активности, с поражением верхних дыхательных путей (деструкция хрящевой и костной ткани носовой перегородки, твёрдого нёба), органов зрения, почек (вторичный гломерулонефрит с нефротическим синдромом), сердца. Сопутствующий диагноз: Сахарный диабет 1-го типа в стадии декомпенсации.

Учитывая высокую клинико-лабораторную активность заболевания, проведена комбинированная пульс-терапия солумедролом 500 мг и циклофосфамидом 1000 мг №2. На последующий прием был назначен метилпреднизолон внутрь в дозе 40 мг в сутки, циклофосфамид внутривенно капельно в дозе 200 мг в неделю, азатиоприн внутрь в дозе 100мг в сутки. Переносимость лечения была удовлетворительной. Отмечалась положительная динамика. Полностью купировались признаки ринита, границы некротических очагов стали чётко очерченными. В дальнейшем больному была рекомендована программная пульс-терапия.

Таким образом, описанный случай демонстрирует многоликость проявлений ГВ, склонность заболевания к развитию генерализованной формы с поражением жизненно важных органов, что значительно ухудшает прогноз. Своевременное активное лечение ГВ оказывает решающее влияние на течение болезни и может предотвратить инвалидизацию больного.

Литература

1. Лапшина С.А., Афанасьева М.А., Митрофанова Е.И. и др. Гранулематоз Вегенера. Два случая из практики // Актуальные проблемы медицины. – 2012. – Т. 1. – С. 99-102.
2. Месова А.М., Сагымбаева Г.К., Кажиекберова А.Т. и др. Грану-

лематоз Вегенера (клинический случай) // Вестн. КазНМУ. – 2016. – №1. – С.71-73.

3. Ревматология: Клин. рекомендации; Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

4. Allen S.D., Harvey C.J. Imaging of Wegener's granulomatosis // Brit. J. Radiol. – 2007. – Vol. 80. – P. 757-765.

5. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Granulomatous vasculitis, giant cell arteritis and sarcoidosis // Textbook of pediatric rheumatology. – Harcourt Health Science Company; editor 6th edition. – Philadelphia, USA: WB Saunders Company, 2010. – P. 315-343.

6. Guillemin L. Mahr A. Wegener's granulomatosis // Orphanet encyclopedia. – 2004. – P. 1-5.

7. Khan A.R., Chapman P.T., Stamp L.K. et al. Wegener's granulomatosis: treatment and survival characteristics in a high-prevalence southern hemisphere region // Int. Med. J. – 2012. – Vol. 42. – P. 23-26.

8. Kubal A.A., Perez V.L. Ocular manifestations of ANCA-associated vasculitis // Rheum. Dis. Clin. North Amer. – 2010. – Vol. 36, №3. – P. 573-586.

9. Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis // Arthritis Rheum. – 1990. – Vol. 33. – P. 1101-1107.

10. Mahr A.D., Neogi T., Merkel P.A. Epidemiology of Wegener's granulomatosis: Lessons from descriptive studies and analyses of genetic and environmental studies and analyses of environmental risk determinants // Clin. Exp. Rheumatol. – 2006. – Vol. 24 (Suppl. 41). – P. 82-91.

11. Pagnoux C., Wolter N.E. Vasculitis of the upper airways // Swiss. Med. Wkly. – 2012. – Vol. 142. – P. 135-141.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Джураева Э.Р., Бердиева Д.У., Қўчқаров А.Б.

Гранулематоз Вегенера – редкое системное заболевание неизвестной этиологии, гистопатологически характеризуется гранулематозно-некротическим системным васкулитом, наиболее часто вовлекающим верхние и нижние дыхательные пути с дальнейшим поражением легких. Дебют гранулематоза Вегенера в большинстве случаев отличается неспецифичностью клинической картины и сложностью своевременной диагностики, что ведет к задержке лечения и ухудшению прогноза. Представлен случай ГВ, вызвавший значительные сложности в диагностике на начальном этапе развития болезни.

Ключевые слова: системный васкулит, гранулематоз Вегенера.



ОРГАНИЗАЦИЯ РАЦИОНАЛЬНОГО РЕЖИМА ПИТАНИЯ ПОДРОСТКОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Закирова У.И.

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛ РЕФЛЮКС КАСАЛЛИГИ БИЛАН ОҒРИГАН ЎСМИРЛАР УЧУН ОҚИЛОНА ПАРҲЕЗНИ ТАШКИЛ ЭТИШ

Закирова У.И.

ORGANIZATION OF RATIONAL DIET FOR ADOLESCENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Zakirova U.I.

Ташкентская медицинская академия

Гастроэнтерологик патология тизимида ўсмирлик ёшида учрайдиган, ҳаёт сифатини сезиларли даражада пасайтирадиган, кенг тарқалишга мойил бўлган гастрозофагеал рефлюкс касаллиги (ГЭРК) муҳим аҳамият касб этиб бормоқда. Ўсмир организмиде тез ўсишни таъминлаш ва жинсий етуклик учун зарур юқори физиологик талабаларни талаб қилади. ГЭРК овқатланишдаги хатолар билан тўғридан тўғри боғланган. Ўсмирлар овқатланишининг рационал тартибига риоя қилиш ГЭРК ҳолатини енгилаштириш ва салбий симптоматикани енгилаштиришга ёрдам беради.

Калит сўзлар: гастрозофагеал рефлюкс касаллиги, озиқ-овқат одатлари, терапевтик овқатланиш, қизилўнгач ва ошқозоннинг функционал ҳолати.

The therapeutic diet is prescribed irrespective of the stage of gastroesophageal reflux disease and provides for changing eating habits and the exclusion of certain foods and dishes. In cooking, preference should be given to food for a couple. The diet provides for the exclusion of products and dishes that provoke heartburn, in the form of citrus and fatty dairy products; causing gassing and fermentation in the form of cabbage, legumes, carbonated drinks; enhancing the secretion of gastric juice in the form of fatty and high-protein meals; irritating mucous in the form of sharp, salty and acidic products. With the correct conduct of therapeutic nutrition for adolescents with gastroesophageal reflux disease, effectiveness is ensured not only by sparing the principles of local mechanical, thermal and chemical effects of food on the functional state of the esophagus and stomach, but also the overall positive effect on the whole organism by changing the various types of metabolism, nervous and humoral regulation.

Key words: gastroesophageal reflux disease, eating habits, therapeutic nutrition, functional state of the esophagus and stomach.

В последние десятилетия в структуре гастроэнтерологической патологии все большую значимость приобретает гастрозофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), которая значительно ухудшает качество жизни пациентов. Нередко заболевание манифестирует в подростковом возрасте. В современной гастроэнтерологии большое внимание уделяется ГЭРБ как фактору, способствующему формированию органических изменений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Основными этиологическими факторами развития являются нарушение режима и качества питания, стресс, работа, связанная с наклонным положением туловища, чрезмерная физическая нагрузка, запоры, ожирение, некоторые лекарственные средства. Успешность лечения напрямую зависит от соблюдения требований медиков, касающихся образа жизни и состава рациона [2,6,7,10].

В клинической симптоматике ГЭРБ принято выделять пищеводные и внепищеводные проявления. Среди характерных пищеводных симптомов ГЭРБ основное значение имеют изжога, кислая отрыжка, болезненное и затрудненное прохождение пищи, ощущение жжения в эпигастрии и за грудиной, которые чаще возникают после еды, при наклоне туловища вперед или в ночное время. Изжога является наиболее характерным симптомом, встречается более чем у 80% больных, появляется вследствие длительного контакта кислого (pH<4) желудочного содержимого со слизистой пищевода. Особенностью данного симптома является его усиление при погрешностях в диете, приеме газированных напитков, физическом напряжении, наклонах и в горизонтальном положении. Вторым по частоте проявлением данного заболевания считается боль в эпигастриальной области, в проекции мечевидного

отростка, возникающая вскоре после еды и усиливающаяся при наклонных движениях. Нередко у пациентов с ГЭРБ регистрируется ретростеральная боль, которая может иррадиировать в межлопаточную область, шею, нижнюю челюсть, левую половину грудной клетки и способна имитировать кардиальную боль. Для эзофагеальных болей, в отличие от стенокардиальных, характерны связь с приемом пищи, положением тела и купирование приемом щелочных минеральных вод [1,9,11].

В настоящее время выделяют следующие синдромы внепищеводных проявлений ГЭРБ: воспаление носоглотки, развитие эрозий эмали зубов, кариеса, периодонтита; ощущение кома в горле, фарингит. Отоларингологическая симптоматика проявляется ларингитом, средним отитом. Бронхолегочная симптоматика характеризуется хроническим рецидивирующим бронхитом, развитием аспирационной пневмонии, приступами пароксизмального кашля, а также бронхиальной астмой. Боли в грудной клетке, связанные с заболеваниями сердца, проявляются рефлекторной кардиалгией при рефлюксе содержимого желудка в пищевод; нарушением сердечного ритма.

Здоровое питание – существенный и постоянно действующий фактор, обеспечивающий адекватные процессы роста и развития организма, один из основополагающих моментов сохранения и укрепления здоровья. Рациональное здоровое питание обеспечивает гармоничное физическое и нервно-психическое развитие детей, повышает сопротивляемость к инфекционным заболеваниям и устойчивость к неблагоприятным условиям внешней среды [3,6,8].

Организм подростка предъявляет повышенные требования к удовлетворению физиологических потребностей с целью обеспечения быстрого роста, развития и полово-

В помощь
практическому
врачу

го созревания в условиях современного обучения с интенсивными интеллектуальными нагрузками. Неполноценное питание этой группы детей недопустимо, так как отражается на их способности к обучению, влияет на здоровье и рост. Это важно как в отношении мальчиков – будущих мужчин, в том числе военнослужащих, так и девочек – будущих матерей. Обучение в лицеях и колледжах происходит в период ускоренного роста и полового созревания. Адаптация в коллективе, процесс обучения, умственные и физические нагрузки повышают потребности организма в основных пищевых веществах и энергии. Дефицит витаминов приводит к снижению резистентности организма формированию неблагоприятных факторов окружающей среды, развитию иммунодефицитных состояний [4,6].

В домашних условиях характер питания детей и родителей также часто не соответствует принципам здорового питания. В суточном рационе подростков обязательно должны присутствовать овощи, фрукты, молочные продукты, мясо, рыба, соки, орехи, сухофрукты, мед, растительное масло. Во всех средних и высших учебных заведениях имеются точки так называемого быстрого питания. Ассортимент их ограничен картофелем фри, чипсами, хот-догами, гамбургерами, газированными напитками. Но, к сожалению, лишь единицы из подростков знают, что при их изготовлении используются вкусовые синтетические наполнители и консерванты. Такое питание далеко от сбалансированного по всем необходимым нутриентам, витаминам и минералам. Наиболее эффективным и быстрым путем улучшения структуры питания, ликвидации дефицита микронутриентов является широкое применение витаминных препаратов, белково-витаминно-минеральных комплексов, биологически активных добавок к пище.

Для здорового питания подростков необходимо расширять ассортимент пищевых продуктов, создавать продукты профилактической направленности и внедрять их в рацион питания. Для правильного развития организма, сохранения высокой работоспособности подросткам необходимо соблюдение режима питания. Изменение интервалов между едой часто приводит к нарушению аппетита. Прием пищи без аппетита вызывает расстройство работы органов пищеварения, способствует развитию хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Подросткам в зависимости от возраста, умственной и физической нагрузки в течение дня необходим 4-5-разовый прием пищи. В первой половине дня следует использовать продукты, богатые животным белком, а на ужин – молочно-растительные продукты. Для учащихся образовательных учреждений предусмотрена организация двухразового горячего питания, а также реализация готовых блюд и буфетной продукции в достаточном ассортименте. Двухразовое питание предполагает организацию завтрака и обеда, а при организации учебного процесса во 2-ю смену – обеда и полдника [5,6,8].

В настоящее время питание детей подросткового возраста характеризуется его несбалансированностью по основным пищевым ингредиентам, нерегулярностью приема пищи, предпочтением недопустимых форм организации школьного питания (фаст-фуд, буфеты), что ведет к формированию алиментарно-зависимых и хронических заболеваний. Большинство подростков осознают важную роль питания в сохранении здоровья, но недостаточно информированы о том, какие факторы питания являются наиболее важными и каковы последствия дисбаланса в питании. Необходимо повышать уровень образования детей, их родителей, врачей школ и лицеев, педагогов в вопросах рационального питания. Эффективны информационные и образовательные программы, посвященные вопросам здорового питания, циклы лекций, по-

священных основам рационального, здорового питания для детей и их родителей. Это поможет частично восполнить существующий недостаток знаний и подчеркнуть важность образовательных мер по формированию навыков и принципов здорового питания в комплексе становления здорового образа жизни. Следует обращать внимание подростков на необходимость уменьшения в суточном рационе продуктов с повышенным содержанием холестерина, насыщенных жиров, простых сахаров, соли, а также газированных напитков, чипсов, конфет, шоколада.

Существуют физиологические нормы питания подростков с учетом данных биохимии, физиологии и гигиены питания на основании изучения энергозатрат, белкового, липидного, витаминного и минерального обмена у детей различных возрастных групп. Одним из основных требований рационального питания является правильно организованный режим, что подразумевает: 1) рациональную в физиологическом отношении кратность приемов пищи; 2) соблюдение интервалов между ними; 3) правильное распределение калорийности и качественного состава рациона по отдельным приемам на протяжении дня. Доказано, что нормальная желудочная секреция может поддерживаться только при наличии четко установленных промежутков между приемами пищи. При нарушении времени приема пищи и интервалов между ними происходят нарушения ритма работы пищеварительных органов, ухудшение перевариваемости и всасываемости пищевых веществ, снижение аппетита. Четкий режим питания вырабатывает рефлекс «на время», то есть к установленному часу в желудке начинает выделяться пищеварительный сок. В этой связи допустимые отклонения во времени приема пищи не должны превышать 10-15 мин [5,6,8].

Объем пищи должен строго соответствовать возрасту ребенка, удовлетворять его потребности, вызывать чувство насыщения и соответствовать возрастной емкости желудка. Если маленькие порции не вызывают чувство насыщения, то избыточный объем может послужить причиной нарушения нормальной функции пищеварительных органов, способствовать изменению аппетита, а у некоторых детей даже вызвать негативное отношение к еде. Поэтому объемы разовых порций и суточный объем пищи нормирован для детей каждой возрастной группы.

Детей следует приучать не только к правильному режиму питания, но и к правильному питьевому режиму. Потребность ребенка в жидкости при рациональном питании покрывается за счет чая, компота, молока, сока, первых блюд, то есть жидкой пищи. Вода поступает в организм из плотной пищи – мяса, хлеба, овощей, фруктов. Наконец, в организме при окислении жиров и углеводов образуется эндогенная вода. Потребность в дополнительном количестве воды возникает в летнее время и в жарком помещении, после интенсивных физических нагрузок (усиленное потоотделение). Ребенка следует приучать воду пить маленькими глотками. Для питьевых целей используется вода гарантированного качества. Не рекомендуется давать детям напитки, приготовленные на синтетических эссенциях с добавлением сахара и красителей (фанга, пепси-кола, лимонад, юппи, спрайт и т.д.).

Основу меню составляют утвержденные наборы продуктов питания, удовлетворяющие физиологическую потребность детей и подростков в основных пищевых веществах и энергии. Обязательно учитывается длительность работы учебного заведения, которая определяет количество приемов пищи. При разработке меню принимаются также во внимание сложившиеся традиции и привычки. Одним из условий правильно составленного меню является максимальное разнообразие блюд, обязательное введение свежих фруктов и овощей в натуральном виде.

Меню может меняться в зависимости от времени года и наличия продуктов. Однако основным критерием правильно составленного меню является его энергетическая ценность (калорийность) и оптимальный уровень основных пищевых веществ, соответствующий физиологическим потребностям детей подросткового возраста. Замену продуктов надо проводить с таким расчетом, чтобы количество белка и жира в суточном рационе не менялось. Так, блюда из рыбы, яиц, творога могут служить для замены мясных блюд, равных им по пищевой ценности. В то же время мясо нельзя заменять крупой. Еще одно неперемное условие составления меню – учет требований санэпидслужбы в отношении запрещенных продуктов и блюд, использование которых может стать причиной возникновения в коллективе желудочно-кишечных заболеваний, инфекций и пищевых отравлений [4,6].

В течение десятилетий при болезнях верхних отделов желудочно-кишечного тракта рекомендовали строгое соблюдение щадящих диет. Однако в наши дни применение

новых препаратов, оказывающих и этиотропное и патогенетическое воздействие на течение заболевания, позволяет больным придерживаться менее строгих принципов в питании, что повышает качество их жизни. В то же время обучение подростков принципам лечебного питания очень важно и сегодня. Больные должны знать принципы лечебного питания, а также, какие продукты и блюда обладают могут способствовать прогрессированию клиники заболевания.

Медиками разработаны основные рекомендации по режиму и лечебному питанию при ГЭРБ. При этом необходимо избегать употребление острой, очень горячей и холодной пищи. Последний прием пищи должен быть не позднее, чем за 2 часа до сна. Принимать пищу нужно регулярно небольшими порциями. Избегать нагрузок на мышцы брюшного пресса, работы внаклон, ношения тугих поясов, ремней, поднятие тяжестей. Спать на кровати, головной конец которой приподнят на 10-15 см с помощью подставок (особенно если симптомы ГЭРБ возникают ночью).

Продукты, рекомендуемые для больных с ГЭРБ

Продукты и блюда диеты	Рекомендуется	Исключить
Хлеб и мучные изделия	Хлеб пшеничный вчерашней выпечки или подсушенный. Сухой бисквит. Печенье сухое. 1-2 аза в неделю хорошо выпеченные несдобные булочки. Печеные пирожки с яблоками, отварным мясом или рыбой и яйцами, джемом, ватрушка с творогом.	Ржаной и любой свежий хлеб. Изделия из сдобного и слоеного теста.
Супы	Из разрешенных протертых овощей на морковном, картофельном отваре. Молочные супы из протертых или хорошо разваренных круп (геркулес, манная крупа, рис и др.), вермишели с добавлением протертых овощей. Молочные супы-пюре из протертых овощей. Суп-пюре из заранее вываренных кур или мяса. Муку для супов только подсушивают. Супы заправляют сливочным маслом, яично-молочной смесью, сливками.	Мясные бульоны. Грибные и крепкие овощные отвары, щи, борщи, окрошка.
Мясо и птица	Паровые и отварные блюда из: языка, печени, нежирной телятины, говядины, молодой нежирной баранины и обрезной свинины, курицы, индейки, кролика. Паровые котлеты, биточки, кнели, суфле, пюре, зразы, бефстроганов из вареного мяса.	Жирные или жилистые сорта мяса и птиц. Утка. Гусь. Консервы. Копчености.
Рыба	Нежирные виды без кожи, куском или в виде котлетной массы. Варится в воде или на пару.	Жирная, соленая, рыбные консервы
Молочные продукты	Молоко, сливки, некислый кефир, простокваша, ацидофилин, свежий некислый творог (протертый), неострый сыр. Творожные блюда: запеченные сырники, суфле, ленивые вареники, пудинги.	Молочные продукты с высокой кислотностью. Острые соленые сыры. Ограниченно сметана.
Яйца	2-3 штуки в день. Всытку, паровой омлет.	Крутые и жареные.
Крупы	Манная, гречневая, овсяная, рис. Каши, сваренные на молоке или воде, полувязкие, протертые. Вермишель, макароны отварные.	Пшено. Перловая. Ячневая. Кукурузная. Бобовые.
Овощи	Картофель, морковь, свекла, цветная капуста. Ограниченно – зеленый горошек. Сваренные на пару или воде и протертые: пюре, суфле, паровые пудинги. Непротертые ранние тыква и кабачки. Мелко нарезанный укроп в супы. Спелые некислые томаты до 100 г.	Белокочанная капуста, репа, брюква, редьку, щавель, шпинат. Лук. Огурцы. Соленые, квашенные и маринованные овощи. Грибы. Овощные консервы.
Закуски	Салаты из отварных овощей, мяса, рыбы. Язык отварной. Паштет из печени. Колбасы диетические. Заливная рыба на овощном отваре. Изредка вымоченная нежирная сельдь или форшмак. Неострый сыр. Несолёная ветчина без жира.	Все острые и соленые закуски. Консервы. Копчености.
Фрукты	В протертом, вареном виде сладкие ягоды и фрукты.	Кислые. Недостаточно спелые.
Сладкие блюда	Пюре. Кисели, муссы. Желе. Компоты. Сливочный крем. Молочный кисель.	Непротертые сухофрукты.
Сладости	Сахар, мед, некислое варенье. Зефир, пастила.	Шоколад. Мороженное.
Соусы и пряности	Молочный (бешамель) без пассировки муки, с добавлением сливочного масла сметаны. Фруктовые. Молочно-фруктовые.	Томатные соусы. Хрен. Горчица. Перец. Ограниченно: укроп. Петрушка. Ванилин. Корица.
Напитки	Некрепкий чай. Чай с молоком, сливками. Слабые какао и кофе с молоком. Сладкие соки из фруктов и ягод. Отвар шиповника.	Алкоголь. Газированные напитки. Квас. Черный кофе.
Жиры	Сливочное несоленое масло.	Коровье топленое высшего сорта. Рафинированные растительные масла, добавляемые в блюда. Все другие жиры.

Существуют полные таблицы запрещенных и разрешенных продуктов. Но следует учитывать, что не существует одинаковых организмов. Почти у всех подростков наблюдаются индивидуальные особенности пищеварения и наличие сопутствующих патологий. Поэтому рекомендованная медиками общая лечебная диета должна корректироваться под пациента.

Чтобы отследить индивидуальные реакции организма на определенные продукты и блюда, больному необходимо вести пищевой дневник. Записывают в него не только полный рацион, но и реакцию организма. Таким простым способом можно составить собственные списки, которые могут в некоторой степени не совпадать с рекомендованными медиками. На основании индивидуальных наблюдений необходимо формировать личный лечебный рацион подростков с ГЭРБ.

Подросткам с с ГЭРБ рекомендовано придерживаться следующих требований:

- разбить привычный рацион на несколько необъемных приемов пищи в день,
- употреблять блюда нейтральной температуры,
- готовить пищу при помощи отваривания, запекания или на пару,

- не употреблять жидкости после трапез,
- пищу тщательно измельчать или пережевывать,

Детям старшего возраста необходимо снизить в диете содержание жира (сливки, сливочное масло, жирная рыба, свинина, гусь, утка, баранина, торты), повысить содержание белка, уменьшить разовый объем пищи, избегать прием раздражающих продуктов (соки цитрусовых, томаты, кофе, крепкий чай, шоколад, мята, лук, чеснок и др.). Не показаны медикаменты, отрицательно влияющие на моторику и тонус нижнего пищеводного сфинктера (седативные, спазмолитики, транквилизаторы, антагонисты кальция, теофиллин, холинолитики), а также повреждающие слизистую оболочку пищевода (аспирин и другие НПВС). Тяжесть рефлюксной болезни усугубляют также курение и алкогольсодержащие напитки.

Грамотно составленная диета способствует скорейшему выздоровлению и предотвращает рецидивы заболевания.

ГЭРБ напрямую связана с ошибками в питании. Физико-химические свойства некоторых употребляемых пациентами продуктов и напитков способствуют: раздражению слизистой непосредственно в пищеводе; увеличению секреции желудочной кислоты и желчи; газообразованию в желудке и кишечнике. Подобные факторы негативно влияют на физиологические процессы в организме и провоцируют патологические рефлюксы, что приводит к раздражению пищевода, которое при отсутствии лечения принимает эрозивный характер.

Лечебная диета назначается независимо от стадии ГЭРБ. При этом предусматривает изменение пищевых привычек и исключение определенных блюд и продуктов. Не принимать горизонтального положения и избегать наклонов, сильных нагрузок сразу после обильной еды. В приготовлении предпочтение должно отдавать еде на пару. Диета предусматривает исключение продуктов и блюд: провоцирующих изжогу, в виде цитрусовых и жирных молочных продуктов; вызывающих газообразование

и брожение в виде капусты, бобовых, газированных напитков; усиливающих секрецию желудочного сока в виде жирных и высокобелковых блюд; раздражающих слизистую в виде острых, соленых и кислых продуктов [5,6,11].

При правильном проведении лечебного питания подростков с ГЭРБ эффективность обеспечивается не только за счет щадящих принципов местного механического, термического и химического воздействия пищи на функциональное состояние пищевода и желудка, но и положительного влияния в целом на весь организм путем изменения различных видов обмена, нервной и гуморальной регуляции у подростков.

Таким образом, соблюдение рационального режима питания подростков поможет справиться с негативной симптоматикой и облегчить состояние при ГЭРБ.

Литература

1. Авдеева Т.Г. Детская гастроэнтерология: Руководство. – М., 2011. – 192 с.
2. Белоусов Ю.В. Педиатрическая гастроэнтерология детского возраста. – М., 2007. – 376 с.
3. Лучанинова В.Н. Профилактическое и лечебное питание детей и подростков: Учеб. пособие для педиатров. – Владивосток; Москва, 2009. – 196 с.
4. Мельникова И.Ю., Гончар Н.В. Детская гастроэнтерология: Практик. руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 480 с.
5. Новикова В.И., Мельникова И.Ю. Диспансеризация детей и подростков с патологией пищеварительной системы: Учеб.-метод. пособие. – М., 2017. – 210 с.
6. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология. – 2 изд. – М., 2015. – 816 с.
7. Шабалов Н.П. Детская гастроэнтерология: Руководство для врачей. – М., 2011. – 736 с.
8. Якубчик Т.Н. Клиническая гастроэнтерология. – Гродно, 2014. – 325 с.
9. Gastrosapiens.ru. ГЭРБ у детей.

ОРГАНИЗАЦИЯ РАЦИОНАЛЬНОГО РЕЖИМА ПИТАНИЯ ПОДРОСТКОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Закирова У.И.

Лечебная диета назначается независимо от стадии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и предусматривает изменение пищевых привычек и исключение определенных блюд и продуктов. В приготовлении предпочтение нужно отдавать еде на пару. Диета предусматривает исключение продуктов и блюд, провоцирующих изжогу, в виде цитрусовых и жирных молочных продуктов; вызывающих газообразование и брожение в виде капусты, бобовых, газированных напитков; усиливающих секрецию желудочного сока в виде жирных и высокобелковых блюд; раздражающих слизистую в виде острых, соленых и кислых продуктов. При правильном проведении лечебного питания подростков с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью эффективность обеспечивается не только за счет щадящих принципов местного механического, термического и химического воздействия пищи на функциональное состояние пищевода и желудка, но и положительного влияния в целом на весь организм путем изменения различных видов обмена, нервной и гуморальной регуляции.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевые привычки, лечебное питание, функциональное состояние пищевода и желудка.



КОНЦЕПЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФОРМАЦИОННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ МОНИТОРИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ КЛИНИКЕ

Марасулов А.Ф., Султанов С.Н., Касымходжаев А.Ш., Базарбаев М.И.

АХБОРОТ ТЕХНОЛОГИЯЛАРИ КОНЦЕПЦИЯСИНИ ҚЎЛЛАШ ОРҚАЛИ ИХТИСОСЛАШГАН КЛИНИКАДА РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ АЁЛЛАРНИНГ ТИББИЙ ҲОЛАТИНИ КУЗАТИБ БОРИШ

Марасулов А.Ф., Султанов С.Н., Касымходжаев А.Ш., Базарбаев М.И.

THE CONCEPT OF USE OF INFORMATION TECHNOLOGY TO MONITOR THE HEALTH STATUS OF WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE IN A SPECIALIZED CLINIC

Marasulov A.F., Sultanov S.N., Kasymkhodjaev A.Sh., Bazarbaev M.I.

Ташкентская медицинская академия

Интеграллаштирилган АЙЎ мажмуаси, унинг барча таркибий қисмларини ихтисослаштирилган тиббий-технологик таъминотлари ва Oracle йуналтирилган Power Designer дастури тизими асосида репродуктив ёшли аёлларни соғлиқлари ҳолатларининг мониторинглаш таклиф этилмоқда. Врач АЙЎ мустақил фаолият кўрсатганда, уларни датурий қўлланишлари уч АЙЎ тўплами билан тақдим этилади: масалан, ўзларини тегишли вазифаларини бажарувчи АЙЎ «Регистратура»; АЙЎ «Врач-терапевт»; АЙЎ «Администратор».

Калит сўзлар: врач, АЙЎ, аёлларни соғлиқлари ҳолатлари, репродуктив ёшли, тиббий-технологик таъминот, дастурий тизим, дастурий иловаларни амалга ошириш воситалари.

An integrated set of automated workplaces (AWP) for physicians for monitoring the health status of women of reproductive age is proposed on the basis of specialized medical and technological support and a software system Power Designer, oriented to Oracle. With the independent operation of the physician's workstation, the means of their software support is represented by a set of three automated workstations: for example, the AWP "Registrar"; AWP "Physician-therapist"; AWP "Administrator", which perform the corresponding functions.

Key words: doctor, automated workplaces, women's health condition, reproductive age, medical and technological support, software systems, software implementation tools.

Степень влияния новых информационных технологий на повышение качества и эффективности лечения решающим образом зависит от выбора автоматизируемых функций лечебно-диагностической организации. Общеизвестно, что применение информационных технологий в клинической медицине приводит к повышению эффективности лечения лишь тогда, когда они обеспечивают управление собственно процессом лечения каждого конкретного больного. Такое возможно, если лечение рассматривать как технологический процесс (в крупных современных клиниках он таковым, по сути, и является). Такой подход предусматривает разработку методов и программных средств анализа претендентов лечебно-диагностических процессов по каждой из нозологических форм, хранящихся в базах данных госпитальных информационных систем, выявление особенностей пациентов, построение обобщенных описаний лечебно-диагностических процессов по различным нозологиям, адаптацию таких описаний для конкретных пациентов на основе учета их особенностей и построение на этой основе планов ведения больного.

В современных системах при составлении клинических руководств, используется опыт врачей и стандарты диагностики и лечения больных с различными заболеваниями. Однако такие руководства разрабатываются лишь в крупнейших клиниках и ориентированы на их условия. В то же время существует огромный разрыв между достижениями научной медицины, используемыми в таких руководствах и теми методами лечения, которые используются в подавляющем большинстве клиник. Таким образом, необходимо преодоление этого разрыва на пути построения методов и программных средств анализа претендентов лечебно-диагностических процессов, учета особенно-

стей конкретных пациентов, учета новейших достижений медицинской науки и синтеза на этой основе планов ведения больных, адаптированных к особенностям пациентов и к условиям лечебно-диагностических учреждений. К основным задачам, решение которых обеспечивает эффективность лечения, относятся создание и применение электронных технологических карт по различным нозологиям для реализации пациент-ориентированного подхода; разработка электронных средств оперативного доступа к новейшей лечебной и диагностической информационной базе данных и знаний, разработка программных средств оценки достоверности и клинической доказательности информации, исследование методов и средств интеллектуального анализа данных, разработка методов синтеза медицинских технологических процессов, методов оценки рисков хронических заболеваний, конструирование индивидуальных программ управления рисками [3].

Информационная технология мониторингирования состояния здоровья беременных женщин предназначена для оказания современной и высокоэффективной перинатальной помощи беременным женщинам независимо от места их проживания с целью снижения материнской, перинатальной и детской смертности, заболеваемости беременных, родильниц и новорожденных, а также случаев врожденной инвалидности детей.

Информационная технология мониторингирования должна помогать лечащим врачам и кураторам отслеживать состояние беременных женщин с момента постановки на учет до момента родоразрешения. На основании занесенной информации в системе автоматически определяется принадлежность пациентки к той или иной группе риска, формируются направления на консультации,

В помощь
практическому
врачу

инструментальные и лабораторные исследования. По результатам осмотра специалистов и проведенных исследований лечащий врач оперативно получает информацию об изменениях в состоянии здоровья курируемой пациентки, что помогает ему оперативно принять решение и сделать соответствующие назначения. Кроме того, в элек-

тронном виде происходят учет обслуживаемых беременных женщин, ведение медицинских карт, расписания и запись на повторные приемы [5].

Составим структурно-функциональную схему лечебно-диагностического процесса специализированной клиники (рис. 1).

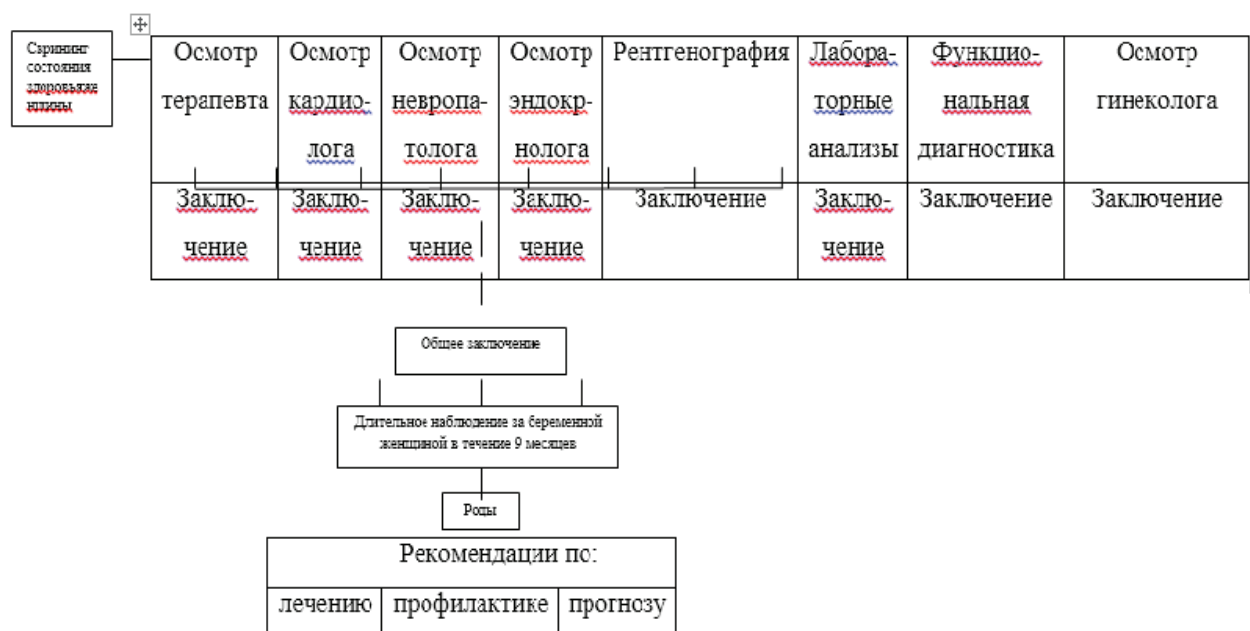


Рис. 1. Структурно-функциональная схема лечебно-диагностического процесса специализированной клиники.

Реализация данной схемы может быть проведена на основе разработки и эксплуатации специализированных автоматизированных рабочих мест (АРМ) всех субъектов и инстанций по планированию, организации,

обеспечению, проведению и оценки качества лечебно-диагностических процессов.

В общем виде основные функции и АРМа врача могут быть представлены следующим образом (рис. 2).



Рис. 2. Основные функции АРМ врача.

Структурно-функциональная схема АРМов и блоков лечебно-диагностического процесса специализированной

клиники выглядит следующим образом (рис. 3).

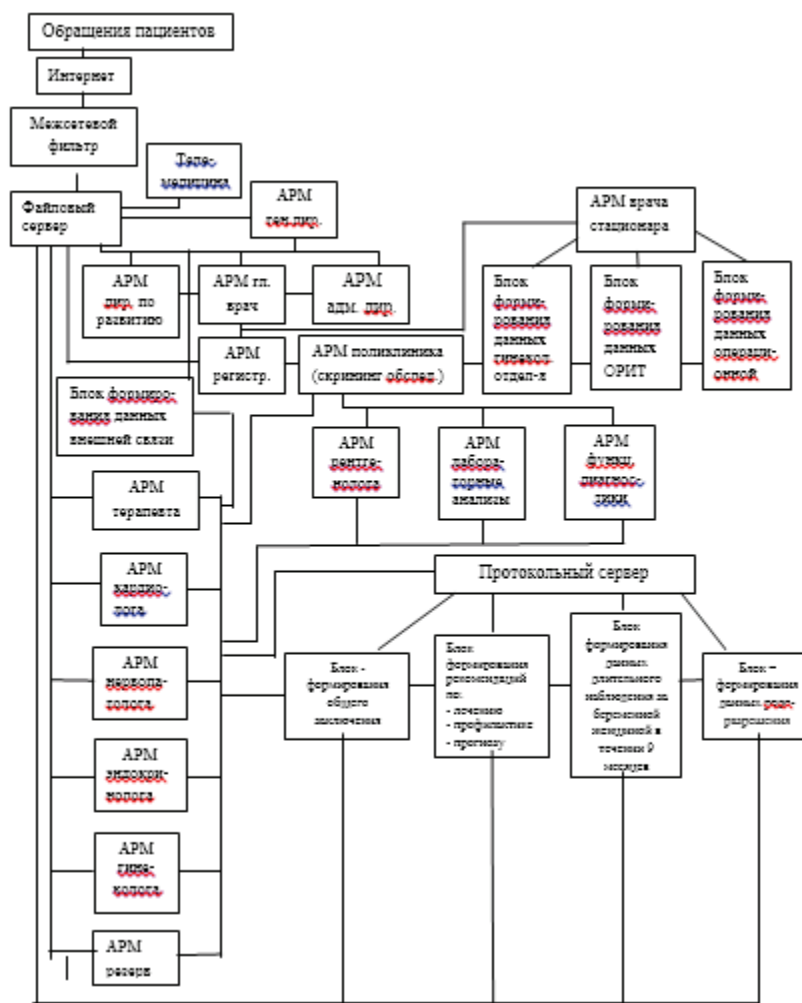


Рис. 3. Структурно-функциональная схема АРМов и блоков лечебно-диагностического процесса специализированной клиники.

Эффективность функционирования данной структурно-функциональной схемы АРМов и блоков лечебно-диагностического процесса клиники зависят от полноты и качества специализированного медико-технологического обеспечения всех её составных частей и надлежащего современного программного приложения, кроме того, от скорости, точности и своевременности обмена данными как внутри этой схемы (между её составляющими частями), так и вне её, то есть взаимодействие и обмен данными с другими медицинскими и научными центрами, ЛПУ первичного звена и др.

Актуальность программного приложения обуславливается необходимостью:

- сбора сведений и оценки результатов оказания медицинской помощи для эффективного лечения, профилактики и реабилитации;
- сокращения сроков ожидания медицинской помощи за счет управления потоками пациентов, предоставления данных о загрузке врачей, доступности ресурсов в реальном времени;
- сокращения затрат на лечебно-профилактический процесс;
- повышения оперативности доступа к информации: вся медицинская информация о пациенте, результатах профилактической и лечебно-диагностической работы,

включая результаты исследований, доступна врачу с рабочего места, в реальном времени;

- обеспечения врача необходимыми информационными ресурсами: непосредственно в процессе оказания медицинской помощи врач имеет доступ к актуальным данным;
- формирования структуры базы знаний и базы данных по выявлению новых ситуационных случаев (новые симптомокомплексы или нозологии) с использованием математических методов моделирования.

Структуру программного приложения на примере АРМ врача – терапевта можно представить нижеследующим образом [2] (рис. 4).

Возможны следующие средства реализации программного приложения [1,4].

1. Power Designer, которые поддерживает средства построения моделей и диаграмм, методологию UML, CDM, PDM и возможности хранилищ данных. Данное программное приложение поддерживает возможности командной разработки;
2. Oracle – мощная и устойчивая СУБД, работающая под управлением различных операционных систем, включая Windows 98, Windows 2000/XP, несколько вариантов Unix. Она является одной из самых популярных СУБД в мире и имеет длительную историю разработки и использования. Значительная часть технологий Oracle открыта для разработчика, что обеспечивает большую гибкость при ее конфигурировании и настройке.

Однако все это означает, что Oracle может быть не простой в установке, для работы с ней необходимо многому научиться. Более того, методики, которые работают в версии Oracle, предназначенные для одной операционной системы, могут потребовать модификации в версии для другой операционной системы.

Существует много конфигураций программного пакета Oracle. Во-первых, есть две различные версии ядра СУБД Oracle: для индивидуального пользования и для организаций. Кроме того, имеется программа Oracle Designer для разработки форм и отчетов, программа Oracle Designer и множество средств для публикации баз данных Oracle в WEB [4]

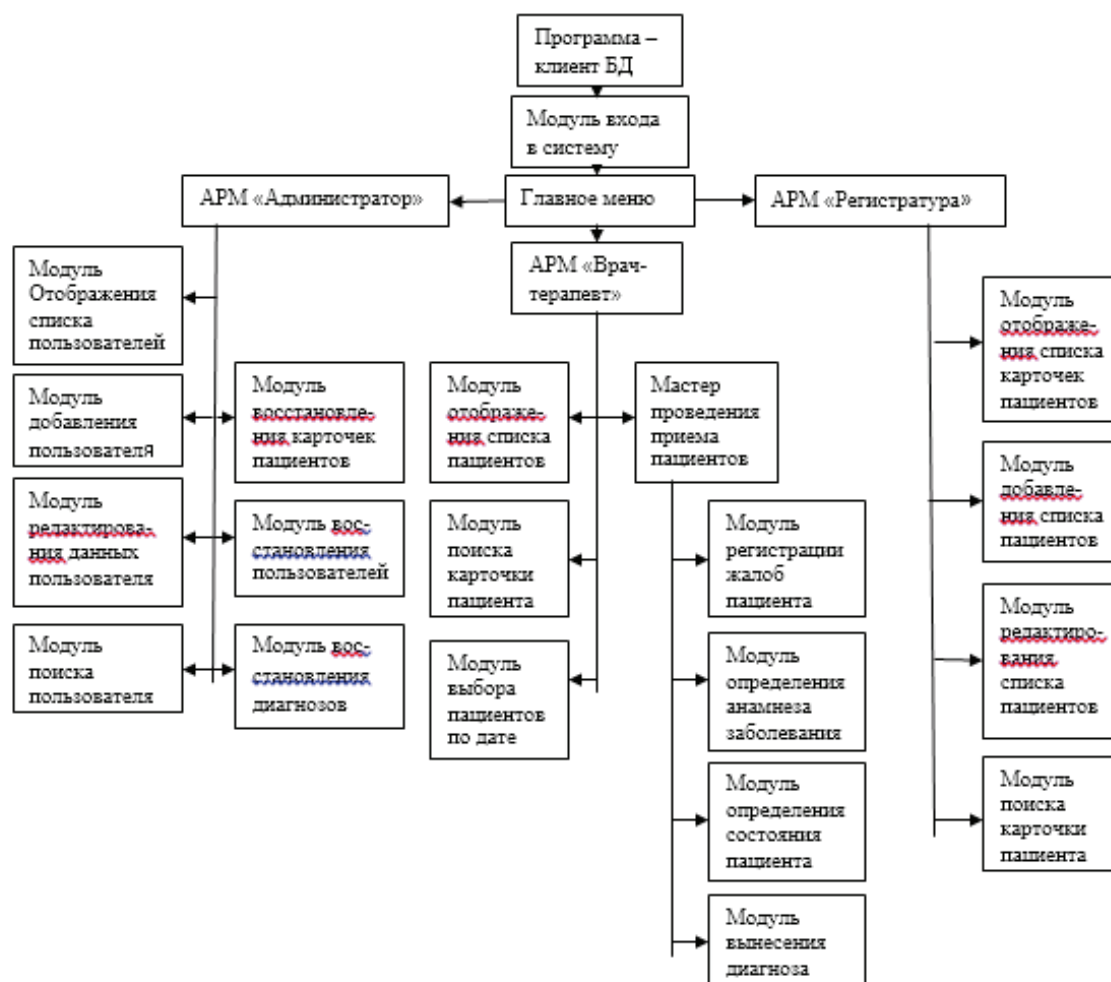


Рис. 4. Структура программного приложения.

3. SQL Navigator – самая популярная среда разработки под Oracle, предоставляющая широкие возможности по написанию, настройке и отладке библиотек PL/SQL, включающая встроенную экспертную систему и систему подсказок.

4. Delphi – является средой визуального проектирования, что позволяет быстро и качественно создавать программы в коллективе на производстве, значительно снизить затраты времени на подготовку приложений, а также согласовать деятельность группы поставщиков, кодировщиков, тестеров и технических писателей. Ещё одним достоинством Delphi является её межплатформенность, то есть возможность компиляции Windows-приложений в формат Kylix для Linux.

В общем случае средства программной поддержки врача-терапевта можно представить совокупностью трех автоматизированных рабочих мест (АРМов): АРМ «Регистратура»; АРМ «Врач-терапевт»; АРМ «Администратор».

АРМ «Врач-терапевт».

Рассматривая работу врача-терапевта в общем, можно отметить, что к нему поступает пациент с карточкой и, возможно, результатами дополнительного диагностического обследования, а основная задача врача состоит в выявлении ранних симптомов, факторов риска заболеваний внутренних органов, в формировании профилактических рекомендаций, схем лечения пациента, в которую могут войти раз-

личные процедуры, медикаментозная терапия, посещение узких специалистов и т.д. Врач-терапевт должен разобраться в проблемах пациента, определить стадию заболевания и решить, что делать пациенту для улучшения своего здоровья.

Всю работу по подготовке принятия решения можно разбить на несколько этапов: описание состояния пациента, клиническое обследование, постановка диагнозов, определение целей профилактики и терапии, постановка целевых критериев профилактики и лечения, анализ состояния пациента и синтез схемы лечения на основе полученной информации. Интерфейс врача терапевта должен быть построен в соответствии с приведенной схемой. Основной формой АРМа должно быть отображение состояния пациента в виде формализованного протокола (история болезни или амбулаторной карты) пациентов, которые проходят наблюдение, лечение у данного врача и их повторных посещений врача. Посещения могут быть нескольких типов: первичный прием, повторный прием, профилактическая консультация.

Для каждого типа посещения в АРМе врача-терапевта должен выбираться свой инструментарий (некий минимум обследований и лабораторных анализов) для работы с пациентом. У формы отображения пациентов должны быть те же возможности по поиску и фильтрации соответствующих записей, что и у формы отображения АРМа регистрато-

ра. Для более тонкой классификации типов посещения пациентов должно быть введено понятие – цель посещения. Так, в идентификаторах списка должно быть поле даты следующего прихода пациента. Форма приема пациента должна быть организована в виде соответствующего протокола (мастера), который представляет работу в логической последовательности. На первом этапе протокола регистрируются жалобы пациента, анамнез заболевания пациента, анамнез жизни пациента, проводится опрос по органам и системам. Если до приема врачом пациент прошел диагностирующую процедуру, которая каким — либо образом исключает заболевания некоторых органов и систем, то опрос стоит сократить, для экономии времени врача. Кроме того, на первом этапе работы мастера имеется возможность провести диагностическую процедуру в рамках АРМ «Дополнительная диагностика». При приеме пациента с целью оценки его состояния опрос следует начинать с регистрации жалоб пациента. Необходимо выяснить:

- 1) жалобы пациента (больного),
- 2) точную локализацию болезненных явлений,
- 3) иррадиацию боли.
- 4) время их появления (днем/ночью),
- 5) факторы, вызывающие болезненные ощущения (физическое или психическое напряжение, прием пищи и т.д.),
- 6) характер болезненного ощущения, например, характер боли: сжимающий, колющий, жгучий, постоянный, приступообразный и т.д., а также ее интенсивность, продолжительность,
- 7) чем купируется болезненное явление (прием лекарств или какие-либо приемы),
- 8) поведение больного, вынужденное положение больного, облегчающие болезненные ощущения.

Каждую жалобу необходимо классифицировать по принадлежности к той или иной системе организма. После этого следует провести детальный опрос пациента по тем органам и системам, которые упоминались на этапе регистрации жалоб. В процессе детализации рассматриваются соответствующие органы и системы организма: органы головы и шеи, грудной клетки, область брюшной полости малого таза, нижние конечности и др. После регистрации жалоб и детализации по пораженным органам и системам подробно в хронологической последовательности описываются возникновение, развитие и течение настоящего заболевания от первых его проявлений до момента обследования больного терапевтом (описание анамнеза заболевания). Описание может свестись к опросу (история болезни) по следующей схеме:

- 1) в течение какого времени считает себя больным,
- 2) где и при каких обстоятельствах заболел впервые,
- 3) факторы, способствующие началу заболевания,
- 4) с каких признаков началось заболевание,
- 5) первое обращение к врачу, результаты проведенных исследований, диагноз заболевания, лечение в тот период, его эффективность,
- 6) последующее течение заболевания.

Вторым этапом работы мастера является проведение клинического осмотра, врача-терапевта. В рамках клинического осмотра врач проводит внешний осмотр пациента, пальпацию, перкуссию, аускультацию с целью определения состояния различных органов и систем, оценку частоты пульса (ЧП), артериального давления (АД), измеряет рост, массу тела. Информация о результатах каждого вида осмотра регистрируется врачом на соответствующих полях протокола проведения осмотра.

На третьем этапе работы мастера проводится внесение диагноза, поставленного врачом пациенту. Вносятся основной диагноз, определяется, находится ли заболевание в стадии ремиссии или обострения, вносятся сопутствующие диагнозы, для них также определяется состояние (настоящий статус), в котором они находятся. После постановки диагнозов и определения течений заболева-

ний врач может принять на себя обязательства по лечению соответствующего заболевания, либо направить пациента на консультацию к узкому специалисту.

АРМ «Администратор».

На уровне АРМа «Администратор» осуществляются следующие виды работы: конфигурирование клиники; настройка АРМов; настройка справочников.

Реализация программного приложения. С помощью программной системы Power Designer можно реализовать концептуальную модель данных. Так как для регистрации жалоб пациента необходимо заполнять практически одни и те же поля для каждой жалобы, следует разработать абстрактную таблицу регистрации жалоб.

Должны быть разработаны следующие таблицы: данные о пользователях системы; карточка пациента; жалобы пациента; системы организма человека; вид жалобы на конкретную систему организма; таблица для определения настоящего состояния пациента; анамнез заболевания; последующее течение заболевания; диагноз пациента; сопутствующие основному заболеванию и др.

С помощью программной системы Power Designer на основе концептуальной модели данных может быть получена физическая модель данных, ориентированная на Oracle.

Такое формирование медико-технологического обеспечения АРМов врачей и программное приложение с соответствующей модернизацией можно использовать для автоматизации рабочего места врача любого профиля.

Описанные принципы взяты нами за основу разработки в настоящее время информационной технологии мониторинга состояния здоровья женщин репродуктивного возраста специализированной клиники.

Литература

1. Дейт К. Введение в системы баз данных. – 6-е изд. – Киев; Москва; Санкт-Петербург: Вильямс, 2000. – 848 с.
2. Заргарян Е.В., Заргарян Ю.А., Мищенко А.С., Лимарева Н.В. Проектирование автоматизированного рабочего места врача-терапевта санатория // Современ. техника и технологии. – 2014. – №11 [Электронный ресурс]. URL: <http://technology.snauka.ru/2014/11/4881>
3. Информационные технологии для клинической медицины (Е-здравоохранение). 2013.<https://robo-med.com/articles/informatsionnye-tehnologii-v-meditsine/>
4. Крэнке Д. Теория и практика построения баз данных. – 8-е изд. – СПб: Питер, 2003.
5. Система мониторинга состояния здоровья беременных женщин тиражирована в Чувашии. «КОРУС Консалтинг ИТ». Сайт – <http://med.korusconsulting.ru>.

КОНЦЕПЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФОРМАЦИОННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ МОНИТОРИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ КЛИНИКЕ

Марасулов А.Ф., Султанов С.Н., Касымходжаев А.Ш., Базарбаев М.И.

Предложен интегрированный комплекс автоматизированных рабочих мест (АРМ) врачей для мониторинга состояния здоровья женщин репродуктивного возраста на базе специализированного медико-технологического обеспечения и программной системы Power Designer, ориентированной на Oracle. При самостоятельном функционировании АРМ врача средства их программной поддержки представляется совокупностью трех АРМов: например, АРМ «Регистратура»; АРМ «Врач-терапевт»; АРМ «Администратор», которые выполняют соответствующие функции.

Ключевые слова: врач, автоматизированные рабочие места, состояние здоровья женщин, репродуктивный возраст, медико-технологическое обеспечение, программные системы, средства реализации программного приложения.

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ

Рахимова В.Ш., Эгамова И.Н., Мирзаев У.

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ

Рахимова В.Ш., Эгамова И.Н., Мирзаев У.

CRYOGLOBULINEMIA

Rakhimova V.Sh., Egamova I.N., Mirzaev U.

*Ташкентский институт усовершенствования врачей,
Научно-исследовательский институт вирусологии*

Криоглобулинемия бу нима? Бу криоглобулинларнинг преципитациясининг келиб чиқиши ва ҳосил бўлган комплексларни қон томирларнинг деворларида чўкма ҳосил бўлишига сабаб бўлувчи иммунопатогенетик жараён. Маълумки, 40% аҳоли қон зардобиди 0,8мг/л криоглобулинлар аниқланади, аммо улар криопреципитация бермайди ва ички ағзоларда ўзгаришларга олиб келмайди. Бугунги кунда, криоглобулинемияга бўлган қизиқиш ортиб бораётган бўлсада, ушбу ҳолатнинг кўпгина клиник жиҳатлари тўлиқ ўрганилмаган. Сурункали вирусли гепатит билан оғриган касалларда криоглобулинемия ҳолати кузатилади, лекин ушбу ҳолатнинг клиник жиҳатлари ўрганилмаганлиги, лаборатор диагностика усуллари ишлаб чиқилмаганлиги рационал патогенетик даво жараёнини қийинлаштиради.

Калит сўзлар: вирусли гепатит С, преципитация, лаборатор ташхис, рационал патогенетик даво.

What is cryoglobulinemia? This is immunopathological process, conditioned by cryoglobulins precipitation, deposition of cryoglobulinemic immune complexes on vascular walls. It is known that cryoglobulins in the concentration of less than 0.8 mg/l are determined in blood serum in 40% of the population, but they do not cryoprecipitate and do not cause pathological changes in tissues and organs. Today, despite the increased interest in cryoglobulinemia, many clinical aspects of this condition are not fully understood. The features of liver damage in patients with chronic viral hepatitis C with the presence of cryoglobulinemia are not clear, methods for laboratory diagnosis have not been developed. This makes it difficult to choose rational pathogenetic therapy.

Key words: viral hepatitis C, precipitation, cryoglobulinemia, laboratory diagnostics, rational pathogenetic therapy.

Вирусный гепатит С (ВГС) – основная причина патологических состояний, связанных с печенью, которые все чаще признаются в качестве стимулятора клеточных лимфопрлиферативных нарушений, таких как смешанная криоглобулинемия (КГ) и неходжкинская лимфома. Криоглобулинемия характеризуется клональным расширением экспрессирующих ревматоидный фактор В-клеток в печени, лимфатических узлах и периферической крови, что приводит к образованию криоглобулинов в кровообращении. В свою очередь, криоглобулинемия становится причиной внепеченочных проявлений при ВГС.

В мире в настоящее время насчитывается около 170 млн инфицированных ВГС. Криоглобулинемия после её первого упоминания М. Wintrobe, М. Buell (1933) привлекает все большее внимание исследователей. Особенно большой интерес к изучению этой проблемы специалисты проявляют в последние годы, после установления тесной связи криоглобулинемии (по классификации J. Vroquet, 1974; В.Г. Чернохвостовой, 1979) с вирусом гепатита С. Начиная с 1990 года было показано, что при смешанной КГ антитела к вирусу гепатита С выявляются у 70-91%, HCV RNA в сыворотке – у 71-86%, в криопреципитатах – у 93-99% больных.

Поэтому клиническая картина ВГС, наряду с симптомами поражения печени, ведущей к формированию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, отличается разнообразием иммунных реакций, включая смешанную криоглобулинемию. Криоглобулинемия – это синдром, обусловленный присутствием в сыворотке крови преципитатных белков (криоглобулинов), способных к выпадению в осадок при температуре ниже 37°C (греч. криос – холод). Встречаемость криоглобулинемии при ВГС варьирует в широких пределах – от 10 до 70%. Зачастую это связано с длительностью заражения, полом и возрастом больного. Так, криоглобулинемия чаще встречается у женщин (соотношение женщин и мужчин 3:1) и обычно обнаруживается у взрослых пациентов (старше 60 лет).

Криоглобулины представляют собой нерастворимые в холоде иммунные комплексы, содержащие ревматоидный фактор, поликлональный IgG и РНК ВГС, которые осаждаются на сосудистый эндотелий, вызывая васкулит в органах, таких как кожа, почки, периферические нервы. Криоглобулинемия может стать фактором развития В-клеточной неходжкинской лимфомы. Показано, что именно криоглобулинемия приводит к внепеченочным аутоиммунным проявлениям ВГС. Проявления криоглобулинемии при хроническом вирусном гепатите С могут включать геморрагическую сыпь, синдром Рейно, артралгию, периферическую полинейропатию, гепатоспленомегалию, гломерулонефрит, почечную недостаточность и др.

Связь вируса гепатита С с развитием криоглобулинемии стала очевидной уже с момента определения серологических маркеров вирусного гепатита. Есть все основания полагать, что прямое или косвенное инфицирование В-клеток ВГС приводит к их постоянной стимуляции, клональному расширению и высвобождению молекул с иммунной активностью.

Результатом взаимодействия антигенов вируса со специфическими рецепторами на поверхности В-лимфоцитов (установлено взаимодействие E2 HCV с CD81 В-лимфоцитов) является поли/олиго/моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с повышенной продукцией широкого спектра аутоантител. Формирование иммунных комплексов, в том числе криоглобулинов, лежит в основе многих системных клинических проявлений ХВГС, нередко определяющих прогноз заболевания.

Что же такое криоглобулинемия? Это иммунопатологический процесс, обусловленный преципитацией криоглобулинов, отложением на стенках сосудов криоглобулинических иммунных комплексов. Известно, что криоглобулины в концентрации менее 0,8 мг/л определяются в сыворотке крови у 40% населения, однако они не криопреципитируют и не вызывают патологических изменений в тканях и органах.

В зависимости от входящих в их состав компонентов криоглобулины делятся на три вида.

1-й вид – моноклональные иммуноглобулины одного класса (IgM, IgG, реже IgA). На них приходится 10-15% синдромов криоглобулинемии. Криоглобулинемия 1-го типа в основном встречается у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, такими как макроглобулинемия Вальденстрема и множественная миелома. Клинически имеет место увеличение вязкости сыворотки из-за того, что IgM – относительно большая молекула, и образование больших комплексов IgM может привести к окклюзии периферических сосудов, проявляющейся инсультом, феноменом Рейно или язвенным количеством ишемических лимб.

2-й вид – моноклональный иммуноглобулин (обычно IgM), соединенный с поликлональным IgG. Тип 2 встречается в 50-60% случаев.

3-й тип – иммуноглобулины нескольких классов (поликлональные) иногда неиммуноглобулиновые молекулы (липопротеины, фибронектин, С3-компонент комплемента). Криоглобулинемия III типа выявляется в 30-40% случаев.

Так, М. Минопетру и соавт. моноклональный компонент обнаружили у 25/43 (58,1%) пациентов. У 4/43 (9,3%) пациентов были криоглобулины 1-го типа, у 21/43 (48,8%) – 2-го типа, у 18/43 (41,9%) – 3-го типа. Большинство обнаруженных моноклональных белков относились к IgM-типа (23/25, 92%) IgM (κ) был обнаружен у 17/23 (74%), IgM (λ) – у 6/23 (26%) пациентов с моноклональным компонентом IgM в криопреципитате.

С вирусом гепатита С ассоциируется смешанная моноклональная криоглобулинемия (2-й тип) (40-60%). Характеризуется развитием иммунокомплексного васкулита. В крови присутствуют смешанные иммуноглобулины; патоморфологические изменения представлены эндотелиальной пролиферацией и мезангиальным отеком тканей. Преципитация криоглобулинов (если их концентрация высокая) является причиной закупорки сосудов. Отложение иммунных комплексов в стенке сосудов с последующей активацией комплемента вызывает воспаление. Агрегация тромбоцитов и потребление факторов свертывания криоглобулинами ведут к нарушениям свертывания крови, в результате чего развиваются тромбозы мелких сосудов и васкулит.

Наличие криоглобулинов коррелирует с повышением СОЭ, системным характером ревматического воспалительного процесса и высокой его активностью. Как правило, смешанная криоглобулинемия проявляется клинически триадой: пурпурой, слабостью и артралгией.

В патогенезе ВГС, ассоциированного с криоглобулинемией, решающее значение имеет лимфотропность вируса гепатита С с преимущественным вовлечением В-лимфоцитов. Результатом взаимодействия антигенов вируса со специфическими рецепторами на поверхности В-лимфоцитов (установлено взаимодействие E2 HCV с CD81 В-лимфоцитов) является поли/олиго/моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с повышенной продукцией широкого спектра аутоантител, образованием иммунных комплексов, в том числе смешанных криоглобулинов, создающих субстрат иммунопатологических реакций – криоглобулинемический васкулит, который лежит в основе многих системных клинических проявлений хронического ВГС, нередко определяющих прогноз. У части (8-10%) больных длительная активация В-лимфоцитов с накоплением генетических мутаций ведет к трансформации В-лимфоцитарной пролиферации в злокачественную В-клеточную лимфому.

В связи с этим в современных условиях смешанную КГ, прежде всего 2-го типа, содержащую моноклональный ком-

понент IgM со свойствами ревматоидного фактора, рассматривают как специфический маркер хронического ВГС.

Системные симптомы обычно возникают из-за криоглобулинемии 2-го или 3-го типа и могут включать:

- конституционные: интермиттирующий подъем температуры, слабость;
- дерматологические (54-82%): пурпура, язвы нижних конечностей, лейкоцитокластический васкулит;
- ревматологические (44-71%): артралгия (симметричные, мигрирующие, боли в малых и средних суставах);
- почечные (50%): гломерулонефрит (протеинурия, гематурия, гипертония, острая почечная недостаточность);
- неврологические (17-60%): периферическая невропатия, мультинейронит мононеврита;
- гематологические: анемия, тромбоцитопения
- легочные (<5%): обычно субклинические, такой как одышка, кашель, плевритные легочные кровоизлияния, легочный васкулит и т.д.;
- желудочно-кишечные жалобы (2-6%): боль в животе, гепатоспленомегалия, повышение ферментов печени.

К клиническим критериям диагностики криоглобулинемии (Monti и др., 1995) относятся наличие более 2-х признаков из триады Мелтцера (геморрагическая пурпура, слабость, артралгия); системность поражения (кожные проявления, поражение почек, печени и наличие периферической нейтропатии, что позволяет оценить степень прогрессирования васкулита); обнаружение криоглобулинов – уровень криокрита (отношение криопреципитата к объему плазмы) более 1%, что выявляется в течение более 6 месяцев; положительный ревматоидный фактор в сыворотке крови; низкий уровень С4-компонента комплемента в сыворотке крови (менее 8 мг/мл).

В общем анализе крови почти у всех больных с продолжительно протекающим криоглобулинемическим васкулитом отмечается нормоцитарная нормохромная анемия. Часто при использовании автоматических устройств для подсчета форменных элементов крови встречается псевдолейкоцитоз и псевдотромбоцитоз. Это связано с тем, что криоглобулины образуют большие преципитаты, ложно регистрируемые как лейкоциты и тромбоциты. При микроскопии мазка крови время от времени в нейтрофилах обнаруживают множественные включения, состоящие из криоглобулинов. При поражении почек в моче находят белок, эритроциты, цилиндры, при развитии почечной недостаточности в крови увеличивается уровень креатинина.

При определении наличия и содержания криоглобулинов нужно строго соблюдать условия забора крови (более 10 мл венозной крови в подогретую до 37°C пробирку) и постановки (сыворотка должна находиться при 4°C в течение 7 дней) теста, в других случаях его диагностическая ценность существенно понижается.

В заключение следует отметить, что на современном этапе, несмотря на повышенный интерес к криоглобулинемии, многие клинические аспекты этого состояния до конца не изучены. Не ясны особенности поражения печени у больных с хроническим ВГС с наличием криоглобулинемии, не разработаны методы лабораторной диагностики, что затрудняет выбор рациональной патогенетической терапии.

Литература

1. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции // Рос. мед. журн. – 2001. – №2. – С. 13-18.
2. Козловская Л.В., Гордовская Н.Б., Малышко Е.Ю. и др. Клиническое значение смешанной криоглобулинемии // Рос. мед. журн. – 2003. – №4. – С. 11-15.
3. Abel G., Zhang Q.X., Agnello V. Hepatitis C vims infectionin type

II mixed cryoglobulinemia (review) // Arthritis Rheum. – 1993. – Vol. 36. – С. 1341-1349.

4. Alric L., Plaisier E., Thebault S et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN // Amer. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 43. – P. 617-623.

5. Cacoub P., Delluc A., Saadoun D et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic vasculitis: where do we stand? // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 67, №3. – P. 283-287.

6. De Vita S., Quartuccio L., Fabris M. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia and BlyS upregulation: targeting the infectious trigger, autoimmune response, or both? // Autoimmun. Reviews. – 2008. – Vol. 8. – P. 95-99.

7. Charles E.D. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia // Kidney International. – 2009. – Vol. 8. – P. 818-824.

8. Ferri C., Mascia, M.T. Cryoglobulinemic vasculitis // Curr. Opin. Rheumatol. – 2006. – Vol. 18. – P. 54-63.

9. Ferri, C. Mixed cryoglobulinemia / C. Ferri // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2008. – №1. – P. 25-32.

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ

Рахимова В.Ш., Эгамова И.Н., Мирзаев У.

Что же такое криоглобулинемия? Это иммунопатологический процесс, обусловленный преципитацией криоглобулинов, отложением на стенках сосудов криоглобулинемических иммунных комплексов. Известно, что криоглобулины в концентрации менее 0,8 мг/л определяются в сыворотке крови у 40% населения, однако они не криопреципитируют и не вызывают патологических изменений в тканях и органах. Сегодня несмотря на повышенный интерес к криоглобулинемии, многие клинические аспекты этого состояния до конца не изучены. Не ясны особенности поражения печени у больных с хроническим вирусным гепатитом С с наличием криоглобулинемии, не разработаны методы лабораторной диагностики, что затрудняет выбор рациональной патогенетической терапии.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, преципитация, криоглобулинемия, лабораторная диагностика, рациональная патогенетическая терапия.



ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ДЕПРЕССИИ

Ядгарова Н.Ф., Ашуrow З.Ш., Кеворкова М.А.

ТЕРАПЕВТИК СЕЗГИР ДЕПРЕССИЯНИНГ ШАКЛЛАНИШИГА ТАЪСИР ҚИЛУВЧИ ОМИЛЛАР

Ядгарова Н.Ф., Ашуrow З.Ш., Кеворкова М.А.

FACTORS AFFECTING FORMATION OF THERAPEUTICALLY-RESISTANT DEPRESSION

Yadgarova N.F., Ashurov Z.Sh., Kevorkova M.A.

Ташкентская медицинская академия

Адабиётлар таҳлили шуни кўрсатдики, депрессия касалликлари оқибатида предикторлар эслатиб ўтилади. Улар орасида ҳозирги эпизоднинг давомийлиги ва унинг оғирлиги, олдинги эпизодлар сони, касалликнинг патологик ҳолати, аффектив касалликлар бўйича наслий омиллик, ижтимоий қўллаб қувватлаш, ҳаётдаги стресслар сони ва преморбиднинг невротик даражаси белгилайди. Инсоннинг шахсий хусусиятлари ва таълим даражаси, бир-бири билан ўзаро муносабатлар ҳам муҳим рол ўйнайди.

Калит сўзлар: психоижтимоий омиллар, коморбид соматик патология, депрессив эпизод, шахснинг преморбид хусусияти.

According to the literature analysis, the outcome of depressive disorder is influenced by such variable predictors as the duration and severity of the current episode, the number of previous episodes, comorbid pathology, familial burden on affective disorders, social support, the number of negative life events and the level of premorbid neuroticism. The interacting personal characteristics and level of education are also of great importance.

Key words: psychosocial factors, comorbid somatic pathology, depressive episode, premorbid personality type.

В последнее время неясно, какие факторы приводят к резистентным депрессивным состояниям, а какие факторы определяют выздоровление при депрессивных расстройствах [3]. Многие авторы считают, что течение депрессии не такое благоприятное, как предполагалось ранее. Экспериментальные данные подтверждают значительную роль психологических и социальных факторов в формировании устойчивости депрессии к лекарственным средствам [6]. К неблагоприятным жизненным обстоятельствам можно отнести [4] безработицу [8], бедность, неблагоприятную семейную обстановку [9]. Пациенты с депрессией, состоящие в браке, лучше реагируют на терапию антидепрессантами [19,20].

Эмоциональная поддержка семьи и друзей положительно влияет на исход депрессии [18]. Одиночество, отсутствие доверительных отношений с партнером, отсутствие дружеских отношений или их неудовлетворительное качество, критика со стороны членов семьи и низкий доход семьи являются факторами, пролонгирующими депрессивный эпизод [2,11,12,14,16]. Социальная поддержка является благоприятным прогностическим фактором для выздоровления от первого эпизода депрессии [9]. Пациенты, которые расстались с партнером, не проявляющим заботы, и пациенты имеющие поддержку от своих партнеров, показали сходный паттерн улучшения, а проживающие в натянутых отношениях вовсе не испытывали улучшения [12].

Мнения авторов о прогностической ценности такого фактора как возраст крайне противоречивы. У пожилых пациентов плохое физическое функционирование и снижение энергичности считается прогностически неблагоприятным фактором [14]. У пожилых пациентов прогноз достоверно ухудшается с увеличением длительности текущего эпизода и количества предшествующих эпизодов [10]. Молодой возраст (14-25 лет) и психоэмоциональные стрессовые факторы в семье ассоциированы с повышенным риском возникновения нового эпизода депрессии [13]. Некоторые авторы считают, что пациенты с более ранним началом депрессии лучше реагируют на антидепрессивную терапию [16].

Почти в 50% случаев резистентным депрессиям сопутствует скрытая коморбидная соматическая патоло-

гия, для них характерен более низкий ответ на терапию антидепрессантами, чем для «неотягощённой» депрессии. В случае неэффективности первого назначенного антидепрессанта необходим внимательный анализ анамнеза, лабораторные тесты и тесное сотрудничество с узкими специалистами для выявления и коррекции возможной соматической патологии [6,17].

В частности, важно выявление таких заболеваний и расстройств как болезнь Паркинсона, постинсультные депрессии, рассеянный склероз, эпилепсия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, гипотиреоз, болезнь Кушинга, ВИЧ и другие хронические инфекции, фибромиалгия, синдром раздражённого кишечника, синдром хронической усталости. Важно также определить уровень электролитов крови и при необходимости провести их коррекцию; проверить концентрацию некоторых витаминов, поскольку причиной резистентности может быть гиповитаминоз. Кроме того, считается, что почти у 50% пациентов с депрессией имеются болевые синдромы различной этиологии.

Адекватное обезболивание у тех пациентов с терапевтически резистентной депрессией, у которых имеется болевой синдром, может снизить их резистентность к психофармакотерапии [1,4]. К недостаточно благоприятному исходу при депрессии могут приводить и коморбидные психические заболевания, такие как алкоголизм и наркомания [1].

Есть данные, подтверждающие, что коморбидные тревожные расстройства, обсессивно-компульсивные расстройства или социофобии, либо неврологические патологии и наркологические причины депрессии являются факторами, определяющими более длительное течение депрессивного эпизода [7,13].

Предикторы, позволяющие предсказать недостаточный ответ, такие как отягощённость семейного анамнеза аффективными расстройствами, тяжесть депрессии, наличие суицидальных попыток, количество предшествующих эпизодов заболевания, значительная продолжительность депрессии до начала лечения, тоже являются важными факторами [11]. Острое начало заболевания и меньшая тяжесть состояния, меньшая длительность заболевания служат предикторами эффективности терапии [4,5].

В помощь
практическому
врачу

По данным многих авторов, тяжесть депрессивных расстройств при постановке диагноза до начала терапии является наиболее значимым фактором, определяющим её долгосрочный прогноз [8,9,15,17,20]. Высокий уровень депрессии и тревожных состояний обуславливают отсроченное наступление ремиссии [9,15,17].

По мнению ряда исследователей, тяжесть и длительность эпизода депрессивных состояний – единственные значимые предикторы выздоровления [2,8,16,17]. Пациенты с более длительным периодом до начала антидепрессивной терапии и большим количеством депрессивных эпизодов склонны к хронизации процесса независимо от схемы терапии [10,18]. В других исследованиях было показано, что ни длительность интервала, ни низкие дозы препаратов не имеют прогностического значения [14].

Сильное влияние на течение депрессивных расстройств оказывают личностные особенности. Наличие расстройств личности, низкая самооценка и низкая удовлетворенность социальной поддержкой – предикторы отсутствия ремиссии после начала лечения [19,20].

Для шизоидных типов личности характерна эмоциональная дисгармония: сочетание повышенной чувствительности, ранимости, впечатлительности, если проблема лично значима, и эмоциональной холодности и непробиваемости в отношении чужих проблем [2].

К группе циклоидов относятся личности с различным конституционально обусловленным уровнем настроения. Лица с постоянно пониженным настроением составляют группу конституционально-депрессивных психопатов (гипотимных). Это всегда мрачные, унылые, всем недовольные и малообщительные люди. В работе они излишне добросовестны, аккуратны, исполнительны, так как во всем готовы видеть осложнения и неудачи. Для них характерны пессимистическая оценка настоящего и соответствующий взгляд на будущее в сочетании с пониженной самооценкой. Они чувствительны к неприятностям, способны к сопереживанию, но свои чувства пытаются скрыть от окружающих. В беседе сдержанны и немногословны, боятся высказать своё мнение. Им кажется, что они всегда неправы, ищут во всем свою виновность и несостоятельность [2].

Депрессивные люди – пессимисты и сомневающиеся в наличии смысла жизни скептики. Имеют склонность к утонченному эстетизму, изысканности и самоистязанию, которые приукрашивают внутреннюю безотрадность. Они страдают от более или менее продолжительного подавленного настроения, обычно всё воспринимают в омраченном свете и во всём видят оборотную сторону. Некоторым депрессивным личностям свойственно высокомерие и насмешки над внутренне «лёгкими» и простыми людьми. Себя они ощущают как страдальцев, стоящих выше других, как аристократов [2].

Эмоционально лабильные – личности с неустойчивым настроением, склонные к его неожиданным сменам [2]. Неуверенные в себе – скованные, тревожно неуверенные и застенчивые личности. Могут скрывать эти черты чрезмерно дерзкой и смелой манерой поведения. Внутреннее нерешительны и часто слегка депрессивны [2].

Своевременная диагностика депрессии во многих случаях становится решающим условием для успешной медицинской помощи. Выявление и лечение депрессии в первичной сети позволяет облегчить ее симптомы, предупредить рецидив и снизить затраты на лечение, а также уменьшить негативное влияние заболевания на общество [6,18,19].

Литература

1. Быков Ю.В. Резистентные к терапии депрессии. – Ставрополь, 2009. – 74 с.

2. Ганнушкин П.Б. Клиника психопатий, их статика, динамика, систематика. – Н. Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. акад., 2000. – 124 с.

3. Ивашиненко Д.М., Култыгина С.В. Современные подходы к преодолению терапевтической резистентности депрессии (литературный обзор) // Вестн. новых мед. технологий. – 2011. – Т. XVIII, вып. 4.

4. Косточенко С. Лечение депрессии у взрослых: Обзор дополнений к практическому руководству по лечению депрессии у взрослых (Depression: the treatment and management of depression in adults). Ч. 2 // Heyro News: психоневрология и нейропсихиатрия. – 2010. – №3 (22).

5. Мазо Г.Э., Горбачев С.Е., Петрова Н.Н. Терапевтически резистентные депрессии: современные подходы к диагностике и лечению // Вестн. СПб ун-та. – Сер. 11. – 2008. – Вып. 2.

6. Матюха А.В. Медикаментозное лечение резистентных депрессий (краткий обзор) // Вестн. Асоц. психиатров Украины. – 2013. – №3.

7. Машков В.Н. Дифференциальная психология человека: Учеб. пособие. – СПб: Изд. дом «Питер», 2016. – С. 52.

8. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы её преодоления // Психиатр. и психофармакотерапия. – 2002. – Т. 4, вып. 4.

9. Подкорытов В.С., Чайка Ю.Ю. Депрессии. Современная терапия. – Харьков: Торнадо, 2003. – 352 с.

10. Подкорытов В.С., Чайка Ю.Ю. Депрессия и резистентность // Журн. психиатр. и мед. психол. – 2002. – №1. – С. 118-124.

11. Сапронов Н.С., Масалова О.О. Нейрофизиологические эффекты тиреоидных гормонов // Психофармакол. и биологическая наркол. – 2007. – Т. 7, №2. – С. 1533-1541.

12. Шмунк Е.В. Факторы, оказывающие влияние на клинику и течение депрессивных расстройств // Соц. и клин. психиатр. – 2009. – Т. XIX, №2. – С. 87 – 92.

13. Ястребов Д.В. Антидепрессивная терапия антидепрессантами. Ламиктал и проблема лекарственной резистентности // Рус. мед. журн. – 2010. – №16. – С. 1031.

14. Thase M.E., Corya S.A., Osuntokun O. Et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder // J. Clin. Psychiatr. – 2007. – Vol. 2. – P. 224-236.

15. Mariy-Mitchell A., Leuchter A.F., Choua C.-P. et al. Predictors of improved mood over time in clinical trials for major depression // Psychiatry Res. – 2004. – Vol. 127. N 1-2. – P. 73-84.

16. Nasser F.H., Overholser J.C. Recovery from major depression the role of support from family, friends, and spiritual beliefs // Acta Psychiatr. Scand. – 2005. – Vol. 11, №2. – P. 125-132.

17. Sherbourne C., Schoenbaum M., Wells K.B., Croghan T.W. Characteristics, treatment patterns, and outcome of persistent depression despite treatment in primary care // Gen. Hosp. Psychiatry. – 2004. – Vol. 26, №2. – P. 106-114.

18. Sullivan M.D., Katon W.J., Russo L.F. et al. Patient beliefs predict response to paroxetine among primary care patients with dysthymia and minor depression // J. Amer. Board. Fam. Pract. – 2003. – Vol. 16, №1. – P. 22-31.

19. Szadocky E., Rozsa S., Zambori J., Fruredi J. Predictors for 2 – year outcome of major depressive episode // J. Affect. Des. – 2004. – Vol. 83, №1. – P. 49-57.

20. Williams L.S., Jones W.J., Shen J. et al. Outcomes of newly referred neurology outpatients with depression and pain // Neurology. – 2004. – Vol. 63, №4. – P. 674-677.

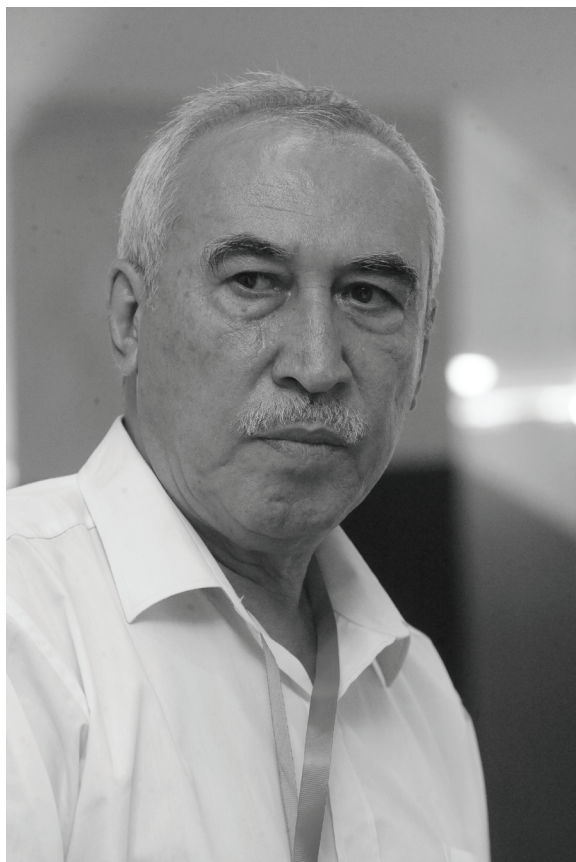
ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ДЕПРЕССИИ

Ядгарова Н. Ф., Ашуrow З.Ш., Кеворкова М.А.

Как показывает анализ литературы, на исход депрессивного расстройства влияют такие переменные предикторы как длительность и тяжесть текущего эпизода, количество предшествующих эпизодов, коморбидная патология, семейная отягощенность по аффективным расстройствам, социальная поддержка, количество негативных жизненных событий и уровень преморбидного невротизма. Большое значение имеют также взаимодействующие между собой личностные характеристики и уровень образования.

Ключевые слова: психосоциальные факторы, коморбидная соматическая патология, депрессивный эпизод, преморбидный тип личности.

ТУРСУНОВ БАХТИЁР ЗИЁЕВИЧ (таваллудининг 70 йиллиги муносабати билан)



Турсунов Бахтиёр Зиёевич – тиббиёт фанлари доктори, профессор – юқори малакали мутахассис, фан доктори, қўли енгил жарроҳ, илмий-ташкilotчилик ва жамоатчилик ишлардан ташқари халқаро илмий ва ўқув алоқаларни ривожлантиришга муваффақ бўлган. Ихтиро ва рационализаторлик таклифлар муаллифи, ўта маданиятли ва талабчан устоз, қон-томир жарроҳлигини комплекс ривожлантиришни амалга ошираётган таниқли тиббиёт олими.

Турсунов Б.З. 1948-йил 1-октябр куни Тошкент шахрида зиёлилар oilасида дунёга келди. Унинг отаси атоқли физиолог олим, ЎзФА Физиология институтининг асосчиси профессор Зиё Турсунов ёш Бахтиёрнинг илмий дунёқарашини шакллантириб, тиббиётга бўлган қизиқишини рағбатлантириб келди. У мактабда ўқиб юганида отасининг лабораториясига бориб турар, у ерда ўтказилаётган турли тажриба ва операцияларни синчковлик билан кузатарди. Лабораторияда олган таъсуротлари келажакда шифокор олим бўлишига туртки бўлган бўлса ажаб эмас. Зиё Турсунов нафақат тўнғич фарзанди Бахтиёрни, балки бошқа фарзандларини ҳам илмий, иймонли ва ўз касбларига фидойий бўлиш руҳида тарбиялаб, уларга доимо ўрнак ва раҳнамо бўларди. Оналари Жўраҳон опа уй бекаси бўлиб, oilада тўрт нафар фан докторлари, профессорлар етишиб чиқишига замин тайёрлаб тинимсиз меҳнат қилган табаррук инсон эдилар.

Оила анъанасини давом эттиришга аҳд қилган Бахтиёр 1966-йилда ўрта мактабни кумуш медал билан битириб, Тошкент Давлат медицина институтининг даволаш факультетига ўқишга кирди. У талабалик йилларидаёқ хирургияга қизиқиб, клиникада навбатчилик қилар ва операцияларда қатнашарди. Б.З.Турсунов 1972-йилда ТошМини

имтиёзли диплом билан тугатди ва ўқишни давом эттириш учун академик Ўктам Орипов раҳбарлик қилган факультет хирургия кафедрасида қон-томир жарроҳлик мутахассислиги бўйича клиник ординатурада қолдирилди. У 1974-йилда иқтидорли хирург ва тадқиқотчи сифатида ТошМИ аспирантурасига қабул қилинди. Бу вақтда эса унинг раҳбари доцент Каримов Шовкат Иброхимович Москва шахрига докторантурага кетадиган бўлиб қолди. Бахтиёр Зиёевич ҳам улар билан Москвага кетиб 1974-1977-йилларда собиқ Иттифоқ Тиббиёт фанлар академиясининг академик А.Н.Бакулев номидаги юрак қон-томир хирургияси институтида таниқли олим ва хирург профессор А.В.Покровский раҳбарлигида илмий-тадқиқот ва даволаш ишларини олиб борди. Б.З.Турсунов 1978-йилда шу институтнинг ихтисослаштирилган кенгашида «Состояние гемодинамики и толерантность к физической нагрузке у больных коарктацией аорты в отдалённые сроки после операции» мавзусида номзодлик диссертациясини ҳимоя қилди.

Тошкентга қайтгач Б.З.Турсунов 1977-1990 йилларда ТошМининг хирургия кафедрасида ассистент ва 1-Клиник шифонасида томирлар хирургияси бўлимининг раҳбари лавозимларида ишлади. У педагогик ва шифокорлик фаолияти билан бир қаторда илмий изланишларини ҳам давом эттирди. Уларнинг натижасида эссенциал гипертония касаллиқни чиқиб келиш сабаби чап буйрак усти бези бирламчи гиперплазия ва гиперфункцияси эканлигини назарий томондан аслаб берди ва экспериментал ҳайвонларда буйрак усти бези веноз томир тизимининг ўткир тромбози буйрак усти бези тўқимасини некрозга олиб келишини ва без гиперфункциясини бартараф этиш мумкинлигини исботлади. Лекин клиник шароитда бу операцияни қўллашга руҳсат ололмади. Шу сабабли ҳам олим бу йўналишдаги изланишларни Москвадаги академик А.В.Вишневский номи Хирургия институтида давом эттирди. 1989 йили академик А.В.Покровский раҳбарлигида профессор Ю.Д.Волинский ва Б.З.Турсунов биргаликда эссенциал гипертония билан ҳасталанган беморга дунёда биринчи марта чап буйрак усти бези рентгеноэндоваскуляр деструкция операциясини бажаришди.

Тошкент ва Москвада олиб борилган изланишлар асосида Турсунов Б.З. 1990 йилда «Диагностика и хирургическое лечение гиперальдостеронизма у больных с различными формами артериальной гипертензии» мавзусида докторлик диссертациясини катта муваффақият билан ҳимоя қилди. Хирургия институтида ишлаган даврда илмий ишдан ташқари даволаш ишларида фаол қатнашарди, ўзи ҳам мустақил равишда ўта мураккаб операциялар қилиб, тез орада у қўли енгил хирург ва шифокор сифатида танилди.

Фан доктори бўлган Бахтиёр Зиёевич янги ташкил этилган 2-Тошкент Давлат тиббиёт институти госпитал хирургия кафедрасида ассистент сифатида ўз фаолиятини давом эттирди. У 1992-2006 йилларда кафедра профессори ва томирлар жарроҳлиги бўлимининг раҳбари сифатида ўзининг педагогик, шифокорлик ва илмий фаолиятини олиб борди ва яратган усулларини клиника амалиётида кенг қўлланишига замин тайёрлади. Б.З.Турсунов яратган илмий кашфиётлар илмий журналларида кенг ёритилди, ҳамда собиқ СССРнинг Муаллифлик гувоҳномалари ва Ўзбекистон Республикасининг патентлари билан ҳимоя қилинди.

Б.З.Турсунов 1995-2000 йилларда шу Институтнинг илмий ишлар бўйича проректори лавозимида ишлади. Бу вазифада илмий-ташкilotчилик ва жамоатчилик ишлардан ташқари халқаро илмий ва ўқув алоқаларни ривожлантиришга муваффақ бўлди. 1998-1999 йилларда Ўзбекистон Давлат Жаҳон тиллари университети ва Иккинчи ТошМИ билан биргаликда Испания Гренада университети ва Финляндия Або университетлари билан олий таълим ривожлантириш бўйича Темпус-Тасис лойиҳасинининг маҳаллий координатори бўлди. Қон-томир жарроҳлик мутахассислиги бўйича магистратура очилишида ва шу соҳада малакали шифокорлар тайёрлашда у вақтини ҳам кучини ҳам аямади. Бахтиёр Зиёевич 2006-2009 йилларда биринчи ва иккинчи ТошМИларини бирлаштириш асосида ташкил этилган Тошкент тиббиёт академиясининг (ТТА) даволаш факультети госпитал хирургия кафедраси профессори бўлди. Унинг фидокорона меҳнати ва юксак салоҳияти туфайли ТТА госпитал хирургия кафедраси артериал гипертензиянинг турли кўринишларини даволашнинг хирургик ва рентгенохирургик усулларини яратиш, такомиллаштириш ва амалда қўллаш бўйича Республика миқёсидаги марказга айланди.

Б.З.Турсуновнинг бевосита раҳбарлигида 2 та фан доктори ва 7 та фан номзодлари тайёрланди. У малакали магистр ва бакалаврлар тайёрлашга ҳам муносиб ҳисса қўшиб, узоқ йиллар уларга маърузалар ўқиди. Талабалар профессор Б.З.Турсуновни кенг қамровли, ўта маданиятли ва талабчан домла сифатида миннатдорчилик билан эслайдилар. У магистрал қон томирларида, қорин бўшлиғи ва ундан ташқаридаги аъзоларда бажариладиган барча оператив усулларни ўзлаштирган етук жарроҳдир. Бахтиёр Зиёевич собиқ СССРда биринчи бўлиб тавон веноз оқимини артериализация қилиш операциясини ўтказган, Ўзбекистонда эса биринчи бўлиб брахиоцефал артерияларни экстраторакал реконструкцияси, оғир ишемияни даволашда оёқда катта чарвини кўчириб ўтказиш-трансплантация, умуртқа артериясини стентлаш, умуртқа артерияси патологиясида реконструктив операцияларини бажарган.

Б.З.Турсунов 200 дан ортиқ илмий ишларни, шу жумладан 2та монография, бир ўқув қўлланма, собиқ СССР муаллифлик гувоҳномалари ва Ўзбекистон Республикаси патентлари билан муҳофаза қилинган 10та ихтиро, ҳамда 11та рационализаторлик таклифлар муаллифи. Бундан ташқари академик А.В.Покровский таҳрири остида чоп этилган "Клиническая ангиология" (Москва, 2004) ва академик В.С.Савельев таҳрири остида чиқарилган "80 лекций по хирургии" (Москва 2008) китобларининг ҳаммуаллифидир. У 1993 йилда профессор илмий унвонига сазовор бўлди. 1993 йилдан Халқаро ангиологлар колледжи, 1999 йилдан Россия ва 2005 йилдан Европа ангиолог ва қон-томир жарроҳлари жамияти каби нуфузли ташкilotлар аъзосидир. Олим 2012 йилда Евро-Осиё ангиологлари ва қон –томир жарроҳлари Ассоциациясининг фахрий аъзоси бўлди. Бахтиёр Зиёевич асосий фаолияти билан ниҳоятда банд бўлишига қарамай жамоат ишларига ҳам катта эътибор қаратди. У узоқ вақт давомида Ўзбекистон ОАК хирургия бўйича эксперти, Фармакологик комитет ва диссертация ҳимоя қилиш кенгашларининг, ҳамда "Ўзбекистон хирургияси" журнали таҳририятининг аъзоси бўлди.

Б.З.Турсунов 2009 йилдан бошлаб Ўзбекистон Республикаси Ички ишлар вазирлигининг Марказий госпиталида бош ангиохирург ва томирлар жарроҳлиги бўлимининг бошлиғи вазифасида ишлаб келмоқда. Тез орада госпитал амалиётида аорта ва магистрал артерияларда реконструктив операциялар бажарилиши бошланди; коронар, ёнбош, сон, буйрак, уйқу артерияларни стентлаш амалиёти кенг қўлланиладиган бўлди. Унинг раҳбарлиги ва шахсий иштирокида Марказий госпитал шароитида Ўзбекистонда биринчи бўлиб варикоз кенгайган веналарни лазер нури ёрдамида абляция қилиш операцияси, умуртқа артериясини бош мия суягидан ташқари ва ичкари қисмларини стентлаш операциялари бажарилди. Амалий ишлар билан бир қаторда қандли диабет билан ҳасталанган беморларда оёқ ва қўл артерияларини окклюзион касалликларининг ташхис ва даволашни такомиллаш бўйича илмий изланишлар ҳам олиб борилмоқда. Олинган натижалар асосида нуфузли журналларда 5 мақола ва 20 дан ортиқ тезислар чоп этилди. Бундан ташқари госпитал ходимлари Москва (2013), Лондон (2015), Калининград (2016), Нью-Йорк (2016) шаҳарларда ўтказилган конференция ва симпозиумларда маърузалар қилишди. Б.З.Турсунов шифокорлик фаолияти билан бир қаторда доимий равишда мураббийлик фаолиятини олиб бориб, юқори малакали ангиохирург ва ангиологларни тайёрлашга салмоқли ҳисса қўшиб келмоқда.

Турсунов Бахтиёр Зиёевич ўзининг 70 ёшида ижодий куч ва буюк илмий ғояларга тўла.

ТТА Ахборотномаси таҳририяти профессор
Турсунов Бахтиёр Зиёевични таваллудининг
70 йиллиги билан табриклаб, унга мустаҳкам соғлиқ,
илмий ва шифокорлик фаолиятида муваффақиятлар тилайди.

**К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА
АВАКОВА ВЯЧЕСЛАВА ЕРВАНДОВИЧА – ВЫДАЮЩЕГОСЯ УЧЕНОГО
И ОРГАНИЗАТОРА ШКОЛЫ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ
И РЕАНИМАТОЛОГОВ УЗБЕКИСТАНА**



14 сентября 2018 года исполнилось 80 лет Вячеславу Ервандовичу Авакову – доктору медицинских наук профессору, заслуженному врачу СССР, профессору кафедры анестезиологии и реанимации Ташкентской медицинской академии.

Вячеслав Ервандович Аваков родился 14 сентября 1938 году в г. Самарканде в семье рабочих.

В 1962 году он с отличием окончил лечебный факультет Самаркандского государственного медицинского института, в 1962-1964 гг. работал врачом-хирургом в ККАССР, с 1964 по 1965 гг. – хирургом Самаркандской областной больницы, в 1965-1967 гг. – клиническим ординатором кафедры общей хирургии стоматологического факультета ТашГосМИ. Уже в эти годы он проявил себя как ученый с огромным научным потенциалом. В 1968 году по направлению МЗ республики он был направлен в очную аспирантуру в Центральный ордена Ленина институт усовершенствования врачей (ЦОЛИУВ, Москва), где работал под руководством ведущих специалистов-реаниматологов страны, благодаря чему в 1970 г. он блестяще защитил кандидатскую диссертацию на тему: «ОЦК и тонус периферических сосудов у больных, оперированных в условиях НЛА». По возвращению в республику он работал ассистентом, а затем доцен-

том кафедры общей хирургии ТашГосМИ. За время работы в институте В.Е. Аваков основал школу анестезиологов и реаниматологов, постепенно начал готовить специалистов по анестезиологии и реанимации. Именно благодаря его активной деятельности по подготовке специалистов в республике родилась целая плеяда анестезиологов и реаниматологов, сформировалась отечественная школа анестезиологии-реаниматологии. В 1974 г. после преобразования хирургических кафедр в ТашГосМИ открылась кафедра анестезиологии и реаниматологии, которую возглавил к этому времени уже ведущий в этой области специалист В.Е. Аваков.

Упорное стремление к совершенствованию своих знаний и повышению качества врачей-анестезиологов и реаниматологов в республике, кропотливые научные изыскания позволили ему в 1984 г. блестяще защитить диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «ОПН при патологии беременности, родов, некоторые вопросы её интенсивности терапии и профилактики».

Проф. В.Е. Аваков как прекрасный специалист известен не только в Узбекистане, но и в странах ближнего и дальнего зарубежья. Он крупный ученый, выдающийся педагог, воспитавший несколько поколений специалистов по анестезиологии и реаниматологии в республике. В стенах ТашГосМИ и ТМА под руководством В.Е. Авакова сформировалась и плодотворно работает научная школа анестезиологов и реаниматологов, деятельность которой получила всеобщее признание в республике, странах СНГ и за рубежом. Под руководством проф. В.Е. Авакова выполнено и защищено множество диссертаций, в том числе 5 на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 22 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Под руководством профессора В.Е. Авакова успешно решаются методологические и клинические вопросы анестезиологии и реаниматологии, микробиологии и биохимии, организации специализированной интенсивной терапии. Профессором В.Е. Аваковым и его учениками плодотворно разрабатываются приоритетные научные направления, такие как изучение механизмов развития критических состояний; вопросы интенсивной терапии и реанимации неотложных состояний при заболеваниях печени и печеночной энцефалопатии; применение назофарингеальной гипотермии головного мозга при поражении стволовых структур и оценка её эффективности; поддержание состояния кислотно-щелочного равновесия и водно-электролитного баланса, оценка его расстройств и тактика коррекции; острая почечная недостаточность при патологии беременности и родов; вопросы рационального использования антибактериальных препаратов и основы парентерального питания.

В результате многолетних исследований, выполненных под руководством и лично проф. В.Е. Аваковым, впервые определены механизмы развития неотложных состояний при различных соматических патологиях, при беременности и родах, тактика ведения таких больных. На основании клинических, морфологических, микробиологических, биохимических исследований предложены методические подходы к оценке риска развития этих состояний, схемы рациональной антибактериальной терапии, мероприятия, направленные на поддержание гомеостаза, а также разработаны основные принципы индивидуального парентерального питания при критических состояниях.

Одним из важных и приоритетных направлений научной школы проф. В.Е. Авакова является разработка актуальной проблемы назофарингеальной гипотермии головного мозга при поражении стволовых структур и оценка её эффективности при ЧМТ и внутримозговых кровоизлияниях различной этиологии. По результатам серии исследований предложены информативные методы ранней диагностики изменения гомеостатических констант организм, разработаны протоколы лечения. Результаты научных исследований, выполненных под руководством проф. В.Е. Авакова, защищены многочисленными авторскими свидетельствами и патентами.

Профессор В.Е. Аваков – автор более 300 научных работ, в том числе 4 учебников, более 50 учебных и методических руководств, им опубликованы многочисленные статьи в научных журналах и сборниках, он – активный участник республиканских и зарубежных конференций.

Заслуженный врач СССР проф. В.Е. Аваков внес огромный вклад в организацию и развитие специализированной неотложной помощи в республике. В годы независимости Узбекистана он организовал Республиканский центр неотложной медицинской помощи, в котором обучаются сотрудники силовых структур и медсестры.

Профессор В.Е. Аваков является не только ведущим специалистом и организатором службы реанимации и анестезиологии, но и прекрасным педагогом, наставником молодых специалистов. Под его руководством выпущены учебники для бакалавров, магистров и клинических ординаторов («Критические и неотложные состояния в медицине»), он – автор многочисленных монографий («Основы парентерального питания», «Рациональная антибактериальная терапия при пневмонии», «Интенсивная терапия и реанимация неотложных состояний при заболеваниях печени и печёночной энцефалопатии», «Назофарингеальная гипотермия головного мозга при поражении стволовых структур, вызванном черепно-мозговой травмой, оценка её эффективности», «Интенсивная терапия и реанимация неотложных состояний», «Острая почечная недостаточность при патологии беременности и родов», «Рациональное использование антибактериальных препаратов», «Состояние кислотно-щелочного равновесия и водно-электролитного баланса, его расстройства и тактика коррекции» и др.).

Профессор В.Е. Аваков – организатор и активный участник многих республиканских и международных конференций и конгрессов, которые проводились более чем в 50 странах.

Заслуги профессора В.Е. Авакова высоко оценены правительством: он – заслуженный врач СССР (20.09.1980), награждён медалью «Отличник здравоохранения» (1978), орденом «Соғлом авлод учун» 1-й степени (1998) и «Орденом Славы» (2014).

Вячеслав Ервандович Аваков – член специализированного совета по хирургии, проблемной комиссии ТМА, редакционной коллегии «Медицинский журнал Узбекистана». В настоящее время Вячеслав Ервандович руководит Республиканским центром неотложной медицинской помощи.

В.Е. Аваков – профессионал высокого класса, врач, ученый, педагог, общественный деятель, он по праву считается одним из выдающихся анестезиологов и реаниматоров не только в нашей республике, но и за рубежом.

Вячеслав Ервандович Аваков – требовательный к себе и студентам учитель, в семье же он заботливый муж и любящий отец.

Заслуженный врач СССР проф. Вячеслав Ервандович Аваков встречает свой 80-летний юбилей в зените славы и всеобщего признания научного сообщества, как всегда полон творческих сил, энергии и научных замыслов. Мы желаем Вячеславу Ервандовичу крепкого здоровья, творческого долголетия, новых научных свершений и побед.

Редколлегия журнала «Вестник ТМА» сердечно поздравляет Вячеслава Ервандовича с юбилеем и желает ему здоровья, бодрости, дальнейших творческих успехов, счастья и удачи.

Администрация Ташкентской медицинской академии,
кафедра анестезиологии и реаниматологии ТМА,
Республиканский центр неотложной медицинской помощи МЗ РУз

МАЛИКА САМАТОВНА АБДУЛЛАХОДЖАЕВА

(28.10.1932-26.06.2018)

Магрупов Б.А., Исраилов Р.И., Турсунов Х.З.

Ташкентская медицинская академия



26 июня 2018 года после тяжелой продолжительной болезни скончалась Герой Узбекистана, заслуженный деятель науки Республики Узбекистан, академик АН РУз, доктор медицинских наук, профессор Абдуллаходжаева Малика Саматовна.

Малика Саматовна родилась 28 ноября 1932 года в Москве, когда её родители были студентами Московского университета Народов Востока. Окончив в 1950 г. с золотой медалью ташкентскую среднюю школу №110, она поступила на лечебный факультет ТашГосМИ. В годы учёбы в ТашГосМИ она была государственным стипендиатом, председателем научного студенческого общества. Она начала свою научную деятельность ещё в студенческие годы, будучи членом научного кружка при кафедре патологической анатомии (1953-1956 гг.). Её первые работы по гистохимии дорсального ядра вагуса при пневмонии у детей, выполненные под руководством проф. Г. Н. Терехова, были отмечены почетными грамотами Министерства здравоохранения и Министерства высшего и среднего образования СССР и Узбекистана. В последующие годы она продолжила изучение реактивных и патологических процессов в центральной нервной системе.

В 1956 г., после окончания с отличием ТашГосМИ, Малика Саматовна поступает в аспирантуру Института мозга Академии медицинских наук СССР по лаборатории гистохимии. 27 декабря 1960 г. на ученом совете медико-биологического отделения АМН СССР она защищает диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Распределение и содержание некоторых белковых веществ в микроструктурах кожно-двигательного анализатора».

В 1961 году М.С.Абдуллаходжаева организовала при Ташкентском государственном медицинском институте первую в Республике Узбекистан Центральную научно-исследовательскую лабораторию (ЦНИЛ), в 1963 году – патоморфологический отдел с лабораторией гистохимии в Научно-исследовательском институте рентгенологии, радиологии и онкологии МЗ РУз.

Свою докторскую диссертацию, выполненную под руководством академика А.П. Авцына, М.С. Абдуллаходжаева посвятила изучению патогенеза и патологической анатомии предопухолевых и опухолевых процессов в центральной нервной системе. 25 октября 1968 года ей была присуждена ученая степень доктора медицинских наук.

В 1969 году прошла по конкурсу на заведование кафедрой патологической анатомии ТашГосМИ, а 14 октября 1970 года утверждена в ученом звании профессора.

В последующие годы М. С. Абдуллаходжаева и ее ученики продолжали разрабатывать вопросы нейропатологии и нейроморфологии. Под её руководством изучалось влияние на центральную нервную систему нарушений кровообращения, патогенных факторов внешней среды: радиации, магнитных полей, канцерогенных, токсических веществ, различных физиологических состояний. К числу оригинальных исследований М. С. Абдуллаходжаевой относятся также работы по изучению морфологии гиппокампа как центра мотивации, поведения и памяти при воздействии различных экзогенных факторов. Результаты этих исследований обобщены в книге «Ультраструктура гиппокампа в норме и патологии» (1981).

Профессор М.С. Абдуллаходжаева широко известна как ученый в области экспериментальной и клинической иммунопатологии. Она являлась одним из основателей нового направления медицинской науки в Узбекистане – трансплантационной иммунопатологии. Исследования, проводимые ею и её учениками, были направлены на изучение механизма развития трансплантационной иммунной реакции, взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем при развитии трансплантационного иммунитета, изыскание и апробацию новых отечественных иммуносупрессоров и выявление механизма их действия на клеточном и субклеточном уровнях.

В 1969-1982 гг. М.С. Абдуллаходжаевой и её учениками впервые были опубликованы оригинальные работы по цитохимии и ультраструктуре различных популяций лимфоцитов, в том числе Т-киллеров, изучено взаимодействие на субмикроскопическом уровне иммунокомпетентных клеток, получены новые данные об изменениях в лимфоидной ткани при кризе отторжения, имеющие не только теоретическое, но и практическое значение, так как они открыли новые возможности для борьбы с трансплантационной иммунной реакцией, являющейся серьезным препятствием для успешных пересадок органов и тканей. Другим кардинальным направлением в изучении морфологии тканевой несовместимости стало изучение адаптационного значения нейроэндокринной регуляции в условиях трансплантации и иммуносупрессии. Одним из важных в практическом отношении направлений научных исследований проф. М.С. Абдуллаходжаевой и ее учеников являлось изыскание и апробация новых отечественных иммунодепрессоров.

Еще одним разделом иммунопатологии, которому были посвящены исследования академика М. С. Абдуллаходжаевой и её учеников, являлось изучение патогенеза и патологической анатомии осложнений беременности. Было установлено, что отторжение нормально расположенной плаценты происходит вследствие развития реакции гиперчувствительности немедленного типа, а формирование гломерулонефрита у беременных обусловлено реакцией гиперчувствительности замедленного типа. В основе печеночной недостаточности при беременности, кроме жирового гепатоза, лежит поражение сосудов иммунной природы с последующим тромбозом и развитием в печеночной ткани некробиотических и некротических процессов.

В 1990 г. после разделения института на Первый и Второй ТашГосМИ Малика Саматовна прошла по конкурсу на заведование кафедрой патологической анатомии Второго ТашМИ, которой руководила до 2000 года. М.С. Абдуллаходжаева, являясь высококвалифицированным педагогом и блестящим лектором, пользовалась большим авторитетом среди студентов и педагогов. В 1969 году она впервые в медицинском институте организовала класс технических средств контроля и обучения студентов. Ею издано множество методических рекомендаций, учебных пособий, в том числе для иностранных студентов, студентов 6-го курса, атлас для студентов стоматологического факультета. В 1997 году ею подготовлен двухтомный учебник для студентов 3-го курса медицинских вузов «Основы патологии человека» на узбекском и русском языках. В 2012 году вышли второе издание учебника и «Атлас по патологической анатомии» для бакалавров медицинских вузов. Как заведующая кафедрой патологической анатомии медицинского института, которой она руководила более 35 лет, Малика Саматовна внесла большой вклад в подготовку высококвалифицированных врачей для практического здравоохранения, педагогов для высших медицинских заведений и ученых в области медицинской науки.

В 1995 году М.С. Абдуллаходжаева избрана членом-корреспондентом, а в 2000 году – действительным членом (академиком) АН РУз.

Малика Саматовна являлась крупным патологоанатомом и организатором здравоохранения. С 1972 г. по 1997 гг., будучи главным патологоанатомом МЗ РУз, внесла значительный вклад в развитие патологоанатомической службы в республике. На первом этапе во всех лечебно-профилактических учреждениях республики, в том числе и на селе, были организованы патологоанатомические отделения (ПАО). На втором этапе была проведена их централизация. С 1988 года началась организация городских и областных патологоанатомических бюро. По ее инициативе организуется Республиканский патологоанатомический центр (РПАЦ), а в 1992 году завершается строительство комплекса его зданий. Сегодня РПАЦ, не имеющий аналогов в странах СНГ, представляет собой крупный учебно-научный производственный комплекс, на базе которого обучаются студенты, магистры по всем медицинским специальностям, проводится экспертиза врачебной деятельности. В РПАЦ функционируют отделения детской, общей и инфекционной патологии, биопсийной диагностики. Кроме пяти патогистологических лабораторий, функционируют бактериологическая, вирусологическая, цитологическая лаборатории, лаборатория ПЦР, электронной микроскопии, медицинской и молекулярной генетики. Сотрудники РПАЦ принимали участие в проведении кооперативного исследования «Эпидемиология ишемической болезни сердца и атеросклероза в различных регионах страны». Были изучены распространенность, факторы риска, патоморфоз и патологическая анатомия атеросклероза. Сотрудники центра участвовали в проекте ВОЗ «Патобиологические детерминанты атеросклероза у детей».

В соответствии с программой «Соглом авлод учун» сотрудники Республиканского патологоанатомического центра изучали причины и факторы риска материнской и детской смертности.

Под руководством акад. М. С. Абдуллаходжаевой в 2005 году были начаты работы по изучению возможной роли 8 типа Human Herpes вируса, вируса Эпштейна в развитии различных типов саркомы Капоши, а также роль вирусов простого герпеса, вируса папилломы человека и цитомегаловируса в генезе рака шейки матки. В 2010 году группа под ее руководством получила патент на изобретение «Способ экспресс-диагностики рака шейки матки», выпущены методические рекомендации «Цитологическая и биопсийная диагностика рака шейки матки с помощью современных биотехнологических методов» (2010).

Большое внимание акад. М. С. Абдуллаходжаева уделяла изучению истории медицины в Узбекистане. Ее перу принадлежит «История развития патологической анатомии в Узбекистане» (1983), совместно с академиком У.А. Ариповым она является составителем «Альманаха ТашГосМИ» (1980). Она является автором 15 монографий и более 500 статей, редактором 15 тематических сборников, 7 авторских свидетельств, 2 книг, посвященных истории медицины, и одного руководства для врачей.

Следует подчеркнуть, что в проведении научных исследований акад. М.С. Абдуллаходжаева кооперировалась со многими научными учреждениями Министерства здравоохранения и Академии наук Республики Узбекистан, с кафедрами патологической анатомии 22 медицинских вузов стран СНГ и дальнего зарубежья. Академик М. С. Абдуллаходжаева – основатель крупной научно-педагогической и практической школы патологоанатомов: ею подготовлены 20 докторов и 58 кандидатов медицинских наук, которые работают в крупнейших медицинских центрах не только Узбекистана, но и ряда стран Центрально-Азиатского региона, в России, Израиле, Индии, Йемене, Египте, Непале, США.

Она была организатором ряда научных форумов: в 1975 году организовала проведение 8-го пленума правления Всесоюзного научного общества патологоанатомов, посвященного патологической анатомии острых и хронических пневмоний и вопросам географической патологии, в 1983 году – 7-го Всесоюзного съезда патологоанатомов, в 1992 году – 1-го съезда патологоанатомов Узбекистана, в 1997 году – 2-го съезда патологоанатомов Республики Узбекистан, в 2005 году – 1-й Национальный конгресс по биоэтике с международным участием, в 2012 – 3-го съезда патологоанатомов Узбекистана.

За вклад в дело мира Малика Саматовна была избрана Почетным гражданином города Фресно (штат Калифорния, США). За достижения в науке ее биография опубликована американским биографическим институтом в издании серии № 1087-3996 «500 выдающихся Лидеров XX века». В 1998 году за выдающиеся успехи в науке, в образовании, подготовке кадров М.С. Абдуллаходжаева признана «Женщиной года». Кембриджским биографическим центром её биография опубликована в 13-м издании «Кто есть кто» с вручением ей Золотой медали.

С 2007 года М.С. Абдуллаходжаева проводила активную работу по внедрению новых технологий в практику патологоанатомической службы республики. В частности, в областных бюро и ряде патологоанатомических отделений республики) установлена телемедицинская система макро- и микроскопии, изданы «Методические рекомендации по работе с телемедицинской системой макро- и микроскопии» (2009).

М.С. Абдуллаходжаева оставила после себя многочисленные научные труды, подготовленных высококлассных специалистов.

Светлая память о прекрасном человеке, педагоге и специалисте навсегда сохраняться в памяти всех, кто знал Малику Саматовну и работал с ней.

Ассоциация патологоанатомов Узбекистана
Республиканский патологоанатомический центр

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Статьи принимаются только оформленные в строгом соответствии с приведенными правилами!

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

I. Рукопись статьи представляется в двух экземплярах с электронной версией, на узбекском или русском языках с экспертным заключением, сопроводительным письмом направляющего учреждения и рефератом (не менее 10 и не более 15 строк) на узбекском, русском и английском языках.

II. Рукопись должна быть набрана только на компьютере в программе «Word.» и распечатана четким шрифтом, размером 14 на одной стороне листа (формат А4) через полтора интервала с полями. Объем статьи не должен превышать указанного в каждой конкретной рубрике.

III. Структура статьи:

- вводная часть;
- методы исследований;
- результаты исследований;
- обсуждение;
- выводы;
- список использованной литературы, составленный в соответствии с библиографическими правилами.

Изложение материала должно быть ясное, сжатое, без длинных введений, повторений и дублирования в тексте таблиц и рисунков.

IV. Каждая статья должна содержать:

- 1) шифр УДК;
- 2) полное название статьи; на русском, узбекском и на английском языках
- 3) ученую степень, научное звание, инициалы и фамилии авторов;
- 4) название учреждения, в котором выполнена работа, с указанием инициалов и фамилии научного руководителя;
- 5) почтовый электронный адрес и телефоны автора, с кем следует вести редакционную работу.
- 6) визу руководителя работы или учреждения на право ее опубликования, а в конце статьи – подписи всех авторов.
- 7) слова, которые, по мнению автора должны быть выделены, подчеркиваются им в тексте. Специальные буквенные шрифты и символы (например, буквы греческого алфавита), а также ссылки на рисунки и таблицы выносятся на левое поле при первом их упоминании.

8) Единицы измерения должны быть выражены в единицах Международной системы (СИ), при необходимости в скобках после единицы измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

9) обязательным должны быть аннотации на русском, узбекском и на английском языках

V. Список использованной литературы должен быть оформлен в строгом соответствии с правилами библиографического описания.

VI. Оформление иллюстраций. Все иллюстрации (рисунки, схемы, фотографии) должны быть в отдельном файле, сохраненные в формате CPT, BMP, CDR, JPG, TIF. На обороте каждой иллюстрации указывается «верх», номер рисунка, фамилия первого автора и название статьи. Иллюстрации должны быть пронумерованы согласно порядку их следования в тексте.

Подписи к рисункам печатаются на отдельном листе с указанием номера рисунка. В подписях к микрофотографиям указывается увеличение окуляра и объектива.

VII. Оформление таблиц. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала, должна иметь название и, при необходимости, подстрочные примечания. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы исследования.

VIII. Оформление формул. В формулах необходимо размечать:

- строчные и прописные буквы (прописные обозначаются двумя черточками снизу, а строчные – двумя черточками сверху);
- латинские и греческие буквы (латинские обводятся красным, а греческие – синим цветом);
- подстрочные и надстрочные буквы и цифры.

IX. Оформление литературы. В библиографический список вносится не более 10 работ (за исключением обзорных статей), опубликованных за последние 5 лет. На все работы, включенные в библиографический список, в тексте обязательно приводятся ссылки в квадратных скобках!!!. Список литературы составляется в соответствии с ГОСТом «Библиографическое описание документа» и помещается в конце статьи. Библиография составляется строго в алфавитном порядке по фамилии первого автора и в хронологическом, если приводится несколько публикаций одного и того же автора. Названия статей и книг и журналов приводятся на том языке, на котором они были изданы. Перевод на язык представляемой статьи не допускается!!!

X. В списке должны быть приведены: по книгам – фамилия автора (ов) и его инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам, сборникам научных трудов: фамилия автора и его инициалы, название статьи, название журнала или сборника, номер журнала, номер страницы – от и до. В список не включаются диссертации и авторефераты к ним.

Список должен быть тщательно выверен автором.

XI. Направление в редакцию работ уже посланных в другие издания или ранее опубликованных, недопустимо.

XII. Статьи, оформленные не по правилам не рассматриваются.

СОДЕРЖАНИЕ

Новые педагогические технологии

РОЛЬ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБРАЗОВАНИЯ В ПОДГОТОВКЕ ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

Туйчиев Л.Н., Халматова Б.Т.....3

ПОДХОД К ОБУЧЕНИЮ МАТЕМАТИКЕ, ИНФОРМАТИКЕ, ИНФОРМАЦИОННЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ И ИХ ИНТЕГРАЦИИ В МЕДИЦИНСКИХ ВУЗАХ

Марасулов А.Ф., Базарбаев М.И., Сайфуллаева Д.И., Сафаров У.К.....7

Обзоры

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ МАРКЕРОВ В ОЦЕНКЕ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

Гадаев А.Г., Халимова Х.Х., Элмуратов Ф.Х., Тошева Х.Б., Халилова Ф.А.....11

ЗНАЧИМОСТЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПРОГНОЗЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Каримова Н.С., Нишанов Д.А., Убайдуллаев У.Э., Саидова К.А.....15

МЕЪДА ОСТИ БЕЗИ САРАТОНИНИНГ СЎНГГИ БОСҚИЧЛАРИДА ДАВО УСУЛЛАРИ

Маллаев М.М., Абдусатторов Р.А., Шаробидинов Б.Б.....19

СТАНОВЛЕНИЕ ТЕРАПИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Мирзаев У.Х., Рахимова В.Ш., Бригада К.С., Шарипова И.П.22

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА ЖЕЛУДКА

Мухамедов И.М., Боймуродов Б.Т., Шомуродова Р.К., Сулейманова Г.Т.....26

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ЭХИНОКОККОЗА ПЕЧЕНИ

Назирова Ф.Г., Акбаров М.М., Сайдазимов Е.М., Нишанов М.Ш.,
Сирожиддинов К.К., Хакимов Ю.У.....29

ЯНГИ ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРДА ОМФАЛОЦЕЛЕНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ МУАММОСИНИНГ УМУМИЙ ҲОЛАТИ

Рўзматов И. Б.....33

БУГУНГИ КУН РЕВМАТОЛОГИЯСИДА СИСТЕМАЛИ СКЛЕРОДЕРМИЯ КАСАЛЛИГИ МУАММОЛАРИ

Султонова М.Х., Худойназаров А.А.....38

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ ВЕЩЕСТВ КАННАБИНОИДНОЙ ГРУППЫ И ТРАМАДОЛА НА КОГНИТИВНУЮ И ПОВЕДЕНЧЕСКУЮ СФЕРЫ

Хайрединаева И.И., Ашуров З.Ш.....42

ТЕХНОЛОГИЯ ТКАНЕВОЙ МАТРИЦЫ В КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Чвз С.Ж., Атаханова Н.Э., Каххаров А.Ж.....46

Экспериментальная биология и медицина

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КУЛЬТИВИРОВАННЫХ АЛЛОФИБРОБЛАСТОВ У КРЫС С ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Раджапов А.А., Уразметова М.Д., Магруппов Б.А.....49

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ФИТОПРЕПАРАТА ПАРОДОНФИТ

Ризаев Ж.А., Асадуллаев Н.С.....54

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ И АНТИСКЛЕРОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ ЛЕУКОМИЗИНА, АУСТРИЦИНА И БАДХЫЗИНА

Сыров В.Н., Турсунова Н.В., Исламова Ж.И., Шамьянов И.Д., Хушбактова З.А.....57

THE ANALYSIS OF SURGICAL TREATMENT OF POST-TRAUMATIC SCAR STRICTURES OF MAGISTERIAL BILE DUCTS AND BILIODIGESTIVE ANASTOMOSES

Akbarov M.M., Kasimov Sh.Z., Ismatullaev Z.U., Avezov A.M.,
Yusupov M.M., Mirzayev U.M., Naimov S.N.....61

УРОЛИТИАЗДА ЭНДОСКОПИК АМАЛИЁТДАН КЕЙИНГИ ЭРТА АСОРАТЛАРИ

Акилов Ф.А., Гиясов Ш.И, Абдукаримов Б.М., Имомов Ш.Ш.....65

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СЕПСИС И МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Исроилов Р., Аллаберганов Д.Ш.....69

ПРЕЭКЛАМПСИЯДА ЛИМФА ТУГУНЛАР СИНУСОИДЛАРИДАГИ МОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАР

Исраилов Р., Шукүров Ў.Э.....72

ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

Каюмов У.К., Якубджанов Р.Р., Каримов М.Ю., Ибадова М.У., Кабилов Н.Р.....75

ТРИХОМОНИАЗ ВА ГАРДЕНЕРЕЛЛЕЗ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ АЁЛЛАРДА ҚИН МИКРОФЛОРА ҲОЛАТИ

Курбанова С.Ю., Эргашева З.Н., Шомуратова Р.К.....78

НАРУШЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ, ВЫЗВАННЫХ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ ФЛОРОЙ, И ПУТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

Максудова Л.И.....81

ВЫСОКАЯ АМПУТАЦИЯ КОНЕЧНОСТИ: РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ

Матмуротов К.Ж.....84

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Машарипов А.С.....88

РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНОГО ТАНАТОГЕНЕЗА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Машарипов А.С., Исраилов Р.....91

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА ФЛАНОРИН, 50 МГ ПРОИЗВОДСТВА ДХО «НИКА PHARM», РАЗРАБОТАННОГО В ИХРВ АН РУЗ

Мусабаев Э.И., Абдушукуров А.А., Абдуллабаева Н.Т., Шарахмедов Ш.К., Эгамова И.Н.,
Бакиева Ш.Р., Мадримов З.Х., Махмудов У.У., Свечникова Э., Каримджанова В.Х.....94

META-ANALYSIS OF STROKE EPIDEMIOLOGY IN ASIA

Rasulova Kh.A., Nishonov Sh.Yu.....98

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

Салаева М.С., Кулкараев А.К., Арипова Н.Н.....104

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА И ОЦЕНКА КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ БЕЗ И С ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИЕЙ

Тилляшайхов М.Н., Парпиева Н.Н., Файзуллаева Д.Б.107

АЛГОРИТМ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ СОЧЕТАННОЙ КАТАТРАВМЕ

Хаджибаев А.М., Султанов П.К.....111

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН НА ПРИМЕРЕ ПИЛОТНЫХ РЕГИОНОВ	
Хайдарова Ф.А., Фахрутдинова С.С.....	115
АНАЛИЗ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ПРИЁМУ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У НЕМОТИВИРОВАННЫХ ЛИЦ (СТУДЕНТЫ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ)	
Туйчиев Л.Н., Худайкулова Г.К., Садиков Х.М.А., Динмухаммадиев Н.А., Каримов Д.А.....	118
ОСОБЕННОСТИ ДИСЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ	
Хужаев Р.Б., Мухаммадиева С.М., Охунова Ш.Б., Исмаев А.Н.....	121
АНТИЛИЗОЦИМНАЯ И АНТИЛАКТОФЕРРИНОВАЯ АКТИВНОСТИ ГРИБОВ CANDIDA, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ПОЛОСТИ РТА ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ КАНДИДОЗНЫМ СТОМАТИТОМ	
Юсупалиходжаева С.Х., Бекжанова О.Е.....	124
МЕТАБОЛИК СИНДРОМИ ВА НАЙСИМОН СУЯКЛАРНИНГ СЕНИШИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ТАНА ВАЗНИННГ ТАФСИФИ	
Якубджанов Р.Р., Каюмов У.К., Каримов М.Ю., Ибадова М.У., Кабилов Н.Р.....	128

Гигиена, санитария и эпидемиология

БИОЛОГИЯ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ ЧИРЧИКЕ	
Хайдаров А.М., Мухамедов И.М., Шорустамова Г.Т.....	131

В помощь практическому врачу

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ	
Даминов Т.А., Худайкулова Г.К., Рахматуллаева Ш.Б.	135
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	
Джураева Э.Р., Бердиева Д.У., Қўчқаров А.Б.....	138
ОРГАНИЗАЦИЯ РАЦИОНАЛЬНОГО РЕЖИМА ПИТАНИЯ ПОДРОСТКОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ	
Закирова У.И.....	141
КОНЦЕПЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФОРМАЦИОННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ МОНИТОРИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ КЛИНИКЕ	
Марасулов А.Ф., Султанов С.Н., Касымходжаев А.Ш., Базарбаев М.И.....	145
КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ	
Рахимова В.Ш., Эгамова И.Н., Мирзаев У.....	150
ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ДЕПРЕССИИ	
Ядгарова Н. Ф., Ашуров З.Ш., Кеворкова М.А.....	153

Юбилей

ТУРСУНОВ БАХТИЁР ЗИЁЕВИЧ (таваллудининг 70 йиллиги муносабати билан).....	155
К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА АВАКОВА ВЯЧЕСЛАВА ЕРВАНДОВИЧА – ВЫДАЮЩЕГОСЯ УЧЕНОГО И ОРГАНИЗАТОРА ШКОЛЫ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ УЗБЕКИСТАНА.....	157
МАЛИКА САМАТОВНА АБДУЛЛАХОДЖАЕВА (28.10.1932-26.06.2018)	
Магруппов Б.А., Исраилов Р.И., Турсунов Х.З.....	159

ВЕСТНИК ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

II

2018

Выпуск набран и сверстан на компьютерном издательском комплексе
редакционно-издательского отдела Ташкентской медицинской академии

Начальник отдела: М.Н. Аслонов

Редактор русского текста: О.А. Козлова

Редактор узбекского текста: М.Ф. Файзиева

Редактор английского текста: Х.А. Расулова

Редактор-дизайнер: Ш.П. Аширова

С. Э. Тураева

Компьютерная корректура: З.Т. Алюшева

Учредитель: **Ташкентская медицинская академия**

**Издание зарегистрировано в Ташкентском Городском управлении печати
и информации**

Регистрационное свидетельство 02-00128

**Журнал внесен в список, утвержденный приказом № 201/3 от 30 декабря 2013 года
реестром ВАК в раздел медицинских наук**

Рукописи, оформленные в соответствии с прилагаемыми правилами, просим направлять по адресу:

100109, Ташкент, ул. Фароби, 2, Главный учебный корпус ТМА, 4-й этаж, комната 444.

Контактный телефон: 214 90 64

e-mail: rio-tma@mail.ru

rio@tma.uz

Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 9,75.

Гарнитура «Cambria».

Тираж 150.

Цена договорная.

Отпечатано на ризографе редакционно-издательского отдела ТМА.

100109, Ташкент, ул. Фароби, 2.

