

3 (11) 2021

ISSN: 2181-0443

DOI: 10.24411/2181-0443



# RE-HEALTH JOURNAL



# re-health journal

Издается ежеквартально с 2019 года

Журнал зарегистрирован агентством информации и массовых коммуникаций при Администрации Президента Республики Узбекистан (№1297 от 10.06.2019 года). Журнал размещается в Научных электронных библиотеках (eLibrary.ru, CyberLeninka, GoogleScholar и UzSCL.uz).

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

М. М. Мадазимов

## ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

З. А. Кахаров

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А. Х. Абдурахимов

## КОРРЕКЦИЯ И ДИЗАЙН

Х. А. Усманов

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Т. С. Гусейнов** (Россия) – д.м.н., профессор, академик РАМН

**С. Т. Шатманов** (Киргизия) – д.м.н., профессор, академик

**О. Ж. Узаков** (Киргизия) – д.м.н., профессор

**А. П. Надеев** (Россия) – д.м.н., профессор

**А. Н. Машак** (Россия) – д.м.н., профессор

**С. В. Клочкова** (Россия) – д.м.н., профессор

**Н. Т. Алексеева** (Россия) – д.м.н., профессор

**А. А. Воробьев** (Россия) – д.м.н., профессор

**Н. С. Мамасолиев** (Узбекистан) – д.м.н., профессор

**Г. М. Ходжиматов** (Узбекистан) – д.м.н., профессор

**А. Ш. Арзикулов** (Узбекистан) – д.м.н., профессор

**У. М. Миршаратов** (Узбекистан) – д.м.н., профессор

**Х. Х. Турсунов** (Узбекистан) – д.м.н., доцент

**З. А. Мамажонов** (Узбекистан) – к.м.н., доцент

**З. А. Эргашева** (Узбекистан) – к.м.н., доцент

**Ш. К. Юсупова** (Узбекистан) – к.м.н., доцент

**К. Ш. Сакибаев** (Киргизия) – к.м.н., доцент

**П. А. Елясин** (Россия) – к.м.н., доцент

**А. А. Бейсембаев** (Киргизия) – к.м.н., доцент

**Т. С. Абаева** (Киргизия) – к.м.н., доцент

**А. А. Сыдииков** (Узбекистан) – д.м.н., доцент

**Л. К. Рахманова** (Узбекистан) – д.м.н., доцент

**Ш. И. Рузиев** (Узбекистан) – д.м.н., доцент

**Л. Н. Хегай** (Узбекистан) – к.м.н., доцент

**С. А. Сайфуллаева** (Узбекистан) – д.м.н., с.н.с.

**Г. Н. Маматхужаева** (Узбекистан) – к.м.н., доцент

**З. А. Ниязова** (Узбекистан) – PhD

**Учредители:** ООО «RE-HEALTH» и Андижанский государственный медицинский институт.  
**Адрес издательства:** 170127, г. Андижан, ул. Ю. Атабекова, 1.

**Тел.:** +998941010091, +998975829117

**Эл.почта:** re-health@mail.ru

**Телеграмканал:** t.me/re\_healthjournal

**Сайт:** [www.re-health.uz](http://www.re-health.uz)

# СОДЕРЖАНИЕ

## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

**ИЗУЧЕНИЕ СУБПОПУЛЯЦИЙ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК И ПРОДУКЦИИ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН СТРАДАЮЩИХ СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКИХ ТАЗОВЫХ БОЛЕЙ**

*Ахмедова Н.М., Камилджанова Г. И.....1*

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ГЕСТАЦИОННОЙ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ НЕОПЛАЗИИ**

*Маматова М.Р., Наджмитдинова Д.А.....5*

## ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

**ПУТИ РАСШИРЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО – СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: В ФОКУСЕ МЕТЕОГЕЛИОГЕОФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ**

*Мамасалиев Н.С, Турсунов Х.Х., Мамажонов Ш.К., Курбонова Р.Р., Усманов Б.У., Каюмова Н. Х....10*

**ХРОНИЧЕСКИЙ ЛЕЙКОЗ, ЛИМФАГРАНУЛЕМАТОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ: ТАКТИКА ПРОВЕДЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ И АКУШЕРСКИХ СТРАТЕГИЙ**

*Мамасолиев Н.С., Турсунов Х.Х., Салохиддинов О.С., Мамасолиев З.Н., Усмонова Г.А., Каюмова Н.Х.....14*

**ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И АКТУАЛЬНОСТЬ КАРДИОМИОПАТИИ**

*Носиров М.....21*

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ КАМНЕЙ В ПОЧКАХ**

*Касимова Н.К., Ишанчаева Н.К., Рузи-ахунова Н.М.....29*

**СОСТОЯНИЕ СИМПАТИКО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ СЕРДЦА ПРИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ**

*Вахабов Б.М., Латипова К.Ю., Усманов Б.Б., Атаханова С.К., Олимов А.А.....38*

**ХАРАКТЕРИСТИКА КОМОРБИДНОСТИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА**

*Ниязов З.М., Абдурахманов М.Г., Даулетбаев Б.К., Саттаров О.Х., Юлдашев Р.Н.....45*

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ**

*Примкулова Г.Н... ..48*

**ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ ПРИ COVID-19**

*Содиқова Д.Т.....51*

**ДИАГНОСТИКА И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА ПРИ COVID-19**

*Содиқова Д.Т.....55*

## **КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ ПРИ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ТАКОТСУБО**

*Усманов Б.Б., Узбекова Н.Р., Рахимова С.Р., Хужамбердиев М.А.....59*

## **КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

*Юлдашев Р.Н., Касимова Н.Д., Абдурахманов М.Г., Турсунова М.А., Ганиева З.В.....68*

### **ПЕДИАТРИЯ**

## **МАЛЫЕ АНОМАЛИИ СЕРДЦА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ПРОГНОЗ ОТКРЫТОГО ОВАЛЬНОГО ОКНА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

*Ефименко О.В., Ганиева М.Ш., Хайдарова Л.Р., Мухаммадхонов А.....71*

## **СЛУЧАЙ СИНДРОМА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ (ТИП WPW) У РЕБЕНКА 10 ЛЕТ**

*Холматов Д.Н.....75*

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ «ЛАЗОЛВАН» В ЛЕЧЕНИИ КАШЛЯ У ДЕТЕЙ**

*Уринбаева З.А., Ганиев А.Г.....83*

## **ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЕЙ**

*Махсудова Х.Ф., Акбарова Р.М.....89*

## **ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ**

*Султанова Ф.Х., Собирова Н.Р.....95*

### **МОРФОЛОГИЯ**

## **ОСТРЫЙ ХОЛАНГИТ И БИЛИАРНЫЙ СЕПСИС**

*Зияев Ш.А.....99*

## **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ТИМУСА ПРИ СЕПСИСЕ У НЕДОНОШЕННЫХ**

*Зияев Ш.А.....107*

## **ИЗУЧЕНИЕ СУБПОПУЛЯЦИЙ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК И ПРОДУКЦИИ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН СТРАДАЮЩИХ СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКИХ ТАЗОВЫХ БОЛЕЙ**

*Ахмедова Нилуфар Махмудовна*

*Камилджанова Гулмира Исроилжон қизи*

*Андижанский государственный медицинский институт*

Известно, что большинство хронических патологических процессов развиваются на фоне дезадаптации иммунной системы, поэтому нами была изучена иммунологическая реактивность женщин, страдающих СХТБ.

При выяснении природы факторов, определяющих развитие хронического процесса, внимание исследователей привлекают цитокины – пептидные медиаторы иммунного ответа.

**Ключевые слова:** тазовая боль, цитокин, Т-лимфоциты, макрофаги.

## **STUDY SUBPOPULATIONS OF IMMUNOCOMPETENT CELLS AND PRODUCTION OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN WOMEN SUFFERING FROM CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME**

It is known that the majority of chronic pathological processes develop against the background of improper adjustment of the immune system, so we studied the immunological reactivity of women with CPPS.

When elucidating the nature of the factors that determine the development of a chronic process, the attention of researches is attracted by cytokines – peptide mediators of the immune response.

**Key words:** pelvic pain, cytokines, T-lymphocytes, macrophages.

## **SURUNKALI TOS A'ZOLARIDA OG'RIQ SINDROMI BILAN OG'RIGAN AYOLLARDA IMMUNOKOMPETENT HUYAYRALAR SUBPOPULYATSIYASINI VA YALLIG'LANISHGA QARSHI SITOKINLARNI ISHLAB CHIQRISHNI O'RGANISH**

Ma'lumki, surunkali patologik jarayonlarning aksariyati immunitet tizimining dezadaptatsiyasi fonida rivojlanadi, shuning uchun biz STOS bilan og'rigan ayollarning immunologik reaktivligini o'rgandik.

Surunkali jarayonning rivojlanishini belgilovchi omillarning mohiyatini yoritganda, tadqiqotchilar e'tiborini sitokinlar-immunitet reaksiyasining peptid vositachilari jalb qiladi.

**Kalit so'zlar:** tos a'zolaridagi og'riq, sitokinlar, T-limfotsitlar, makrofaglar.

**Актуальность темы.** Структурные изменения обусловлены разрастанием грубо волокнистой соединительной ткани. Этот процесс опосредуется иммунологическими реакциями – продукцией активированными макрофагами среди прочих медиаторов фактора, стимулирующего рост фибробластов, а соответственно и синтез последними коллагена. В свою очередь, эндотоксин является фактором, активирующим макрофаги и выработку ими различных цитокинов, в том числе и фактора роста фибробластов. К провоспалительным цитокинам относятся ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли (TNF $\alpha$ ) фактор активации тромбоцитов (ФАГ или PAF). Рассматривая взаимодействие

цитокинов, следует подчеркнуть, что медиаторы воспаления синтезируются одновременно во многих органах и тканях, а также они оказывают не только местные, но и системные эффекты. Некоторые исследователи сообщают об увеличении перитонеальных интерлейкина-I и туморнекротизирующего фактора (ТНФ) при остром воспалительном процессе внутренних половых органов. В тоже время макрофаги и моноциты способны выработать указанные цитокины в ответ на стимуляцию эндотоксинов. ИЛ-8 выступает в роли мощного хемоаттрактанта полиморфноядерных нейтрофилов, стимулирует продукцию активных форм кислорода и NO, непосредственно повреждающих клеточные мембраны.

**Цель исследования:** Изучить субпопуляций иммунокомпетентных клеток и продукции про- и противовоспалительных цитокинов.

**Материалы и методы исследования:**

Комплексное иммунологическое обследование женщин с ХВЗПО включало определение субпопуляционного состава лимфоцитов и продукции цитокинов в периферической крови. Группу контроля составили (n=16) практически здоровых женщин, средний возраст которых составил 31,3±1,0 года и больные с ХТБ (n=36), средний возраст которых составил 41,3±1,0.

**Результаты исследования.** Согласно полученным результатам (табл.), число лейкоцитов и лимфоцитов у пациенток с ХВЗПО было достоверно выше контрольных величин (P<0,01, P<0,001).

Что касается Т-клеточного звена иммунитета, то количество CD 3+ и CD 4+ клеток было достоверно ниже (P<0,001), чем у здоровых лиц. При анализе содержания CD 8+ клеток, выявлена склонность к его повышению в среднем до 22,0±0,4 против 18,8±0,6 в контроле.

Таблица 1

**Показатели клеточного и гуморального иммунитета женщин, страдающих синдромом хронических тазовых болей (M±m)**

Показатель	Контрольная группа (n=16)	Больные с ХТБ (n=36)	P
Лейкоциты /мкл	5531±149	6311±183	<0,01
Лимфоциты %	26,7±0,7	35,5±0,6	<0,001
CD3+, %	63,9±1,1	51,6±1,3	<0,001
CD4+, %	38,8±1,0	28,7±0,8	<0,001
CD8+, %	18,8±0,6	22,0±0,4	<0,001
CD4/CD8	1,9±0,04	1,5±0,04	<0,001
CD19+, %	25,4±0,8	29,3±0,8	<0,01
CD16+, %	11,3±0,4	13,2±0,3	<0,001
IgA, мг%	110,5±3,1	115,8±3,1	>0,05
IgM, мг%	175,8±8,7	171,2±5,0	>0,05
IgG, мг%	1016±41	1449±47	<0,001

Примечание. P – достоверно по сравнению с данными контрольной группы.

Так, у обследуемых нами женщин наблюдается снижение количества CD 3+, CD 4+ и увеличение числа CD 8+ клеток. Соответственно иммунорегуляторный индекс значительно снижался до  $1,5 \pm 0,04$  против  $1,9 \pm 0,04$  в контроле ( $P < 0,001$ ).

Содержание натуральных киллеров (CD16+) и В-лимфоцитов (CD19+) был достоверно выше, чем у женщин контрольной группы ( $P < 0,001$ ,  $P < 0,01$ ).

Анализ содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови свидетельствует о достоверном повышении уровня иммуноглобулинов класса G ( $P < 0,001$ ) по сравнению с контрольными цифрами; в то же время уровень иммуноглобулинов классов А и М остается на уровне контроля ( $P > 0,05$ ). Так, если у лиц контрольной группы в сыворотке крови концентрация IgA в среднем составила  $110,5 \pm 3,1$ , IgM -  $175,8 \pm 8,7$ , а IgG -  $1016 \pm 41$ , то у больных эти показатели в среднем равнялись соответственно  $115,8 \pm 3,1$ ,  $171,2 \pm 5,0$  и  $1449 \pm 47$  мг%.

При исследовании цитокинов (табл. 2) выявлено достоверное увеличение ( $P < 0,001$ ) содержания провоспалительного IL-1 $\beta$  цитокина  $23,0 \pm 1,3$  пг/мл по сравнению с контрольной величиной  $15,2 \pm 0,9$ . IL-1 $\beta$  является инициатором запуска цитокинового каскада. При увеличении продукции IL-1 $\beta$  становится медиатором тканевого повреждения и запускает механизм повышенной выработки противовоспалительных цитокинов, а IL-4 способен блокировать продукцию провоспалительных цитокинов. Исследование уровня IL-4 выявило значительное изменение этого показателя в сторону снижения -  $24,3 \pm 1,8$  пг/мл (в контроле  $30,8 \pm 1,0$  пг/мл;  $P < 0,001$ ).

Таблица 2

**Показатели цитокинов у женщин, страдающих хроническими тазовыми болями (пг/мл)**

Показатель	Контрольная группа (n=16)	Больные с ХТБ (n=36)	P
IL-1 $\beta$	$15,2 \pm 0,9$	$23,0 \pm 1,3$	$< 0,001$
IL-4	$30,8 \pm 1,0$	$24,3 \pm 1,8$	$< 0,001$

*Примечание.* P – достоверно по сравнению с данными контрольной группы.

**Вывод:** У женщин с СХТБ наблюдаются выраженные изменения основных показателей иммунного статуса: снижение уровня Т-лимфоцитов, увеличение содержания В-лимфоцитов и натуральных киллеров. Вместе с тем, изменения соотношений регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов с преобладанием субпопуляций CD 8+ клеток свидетельствуют о подавлении Т-хелперной регуляции иммунитета. Увеличение содержания провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  и уменьшение концентрации противовоспалительного цитокина IL-4 позволяет говорить о дисбалансе уровня цитокинового каскада. Изучение субпопуляций иммунокомпетентных клеток и продукции про- и противовоспалительных цитокинов дает возможность диагностировать нарушения в функционировании иммунной системы.

#### Литература:

1. Витковский Ю. А., Кузник Б. И. Влияние свертывания крови и фибринолиза на содержание субпопуляций лимфоцитов, цитокинов и иммуноглобулинов //Тромбоз, гемостаз и реология. - 2011. - №4. - С. 21-23.

2. Евсева А. А., Багинская Л. Н., Протопопова Л. О. Современные принципы диагностики и лечения острых воспалительных заболеваний придатков матки //Акуш. и гин. - 2013 - №2 - С. 32-36.
3. Sommer C., Kress M. Recent findings on how proinflammatorycytokines cause pain: peripheral mechanism in inflammatory and neurophatichyperalgesia. Neurosci. Lett. 2004; 361: 184-7.
4. Howard F.M. Chronic pelvic pain. Obstetric. Gynecology. 2003; 101: 594-611.
5. Cheong Y., William Stones R. Chronic pelvic pain: aetiology and therapy. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. 2006; 20(5):695-711



## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ГЕСТАЦИОННОЙ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОЙ НЕОПЛАЗИИ

*Маматова Малика Рустамовна*

*Наджмитдинова Дилбархон Абдуллажон кизи*

*Андижанский государственный медицинский институт*

В этом исследовании оценивалась экспрессия белка CLIC-1 иммуногистохимическим методом при гестационной трофобластической болезни, а также его диагностическая ценность в прогнозировании злокачественного процесса. В исследование было включено 20 пациентов с диагнозом гестационная трофобластическая болезнь. Наблюдались более высокие уровни иммунореактивности CLIC-1 в трофобластических клетках у пациенток с гестационной трофобластической неоплазией по сравнению с пациентками с пузырным заносом. Уровень активности CLIC-1 повышается в злокачественно-трансформированных клетках хориокарциномы и экспрессируется в ядре и цитоплазме трофобластических клеток. Таким образом, CLIC-1 может служить прогностическим маркером, позволяющим на ранней стадии выявлять злокачественную трансформацию.

**Ключевые слова:** гестационная трофобластическая болезнь, пузырный занос, хориокарцинома, иммуногистохимия, CLIC-1.

## THE PREDICTION OF DEVELOPMENT OF GESTATIONAL TROPHOBLASTIC NEOPLASIA

This study evaluated the expression of the CLIC-1 protein by immunohistochemical method in gestational trophoblastic disease, as well as its diagnostic value in predicting the malignant process. The study included 20 patients with gestational trophoblastic disease. There were higher levels of CLIC-1 immunoreactivity in trophoblastic cells in patients with gestational trophoblastic neoplasia compared with patients with hydatidiform mole. The level of CLIC-1 activity increases in malignantly transformed choriocarcinoma cells and is expressed in the nucleus and cytoplasm of trophoblastic cells. Thus, CLIC-1 can serve as a prognostic marker that allows detecting malignant transformation at an early stage.

**Key words:** gestational trophoblastic disease, hydatidiform mole, choriocarcinoma, immunohistochemistry, CLIC-1.

## GESTATION TROFOBLASTIK NEOPLAZIYANING RIVOJLANISHINI PROGNOZLASH

Ushbu tadqiqotda CLIC-1 proteinining ekspressiyasi gestatsion trofoblastik kasalligida immunogistokimyoviy usul bilan baholandi va malignizatsiya jarayonini prognozlashda uning diagnostik ahamiyati o'rganildi. Tadqiqot gestatsion trofoblastik kasalligi bilan kasallangan 20 ta bemorni o'z ichiga olgan. Yelbo'g'oz bo'lgan bemorlarga nisbatan gestatsion trofoblastik neoplazisi bo'lgan bemorlarda trofoblastik hujayralardagi CLIC-1 ning yuqori darajadagi immunoreaktivligi kuzatildi. CLIC-1 faoliyat darajasi horiokarsinoma hujayralarida ko'tariladi va trofoblastik hujayralarning yadro va sitoplazmasida ekspressiyalanadi. Shunday qilib, CLIC-1 erta bosqichda yomon sifatli o'zgarishlarni aniqlash imkonini beradi va progностik marker bo'lib xizmat qilishi mumkin.

**Kalit so'zlar:** gestatsion trofoblastik kasalligi, yelbo'g'oz, horiokarsinoma, immunogistokimyo, CLIC-1.

**Актуальность.** Гестационная трофобластическая болезнь (ГТБ) является термином, объединяющим группу патологических состояний, ассоциированных с беременностью, развивающиеся в результате аномальной клеточной пролиферации трофобласта после оплодотворения. [1,6]. Включает доброкачественные формы: пузырный занос (ПЗ, полный или частичный) и злокачественные формы: инвазивный пузырный занос, трофобластическую опухоль плацентарной площадки, эпителиоидную трофобластическую опухоль и хориокарциному (ХК). [2,3]. Наиболее часто встречаемые в клинической практике трофобластические опухоли - полный и частичный пузырный занос (ПЗ). В современных классификациях эти патологические процессы отнесены к доброкачественным. [2,3,4,6]. Вместе с тем, Европейское общество лечения трофобластической болезни и Международное общество по изучению трофобластической болезни предложили относить полный и частичный ПЗ к предраковым состояниям и регистрировать как стадию 0 злокачественных трофобластических опухолей. В последнем руководстве European Society for Medical Oncology (ESMO) 2013 года по диагностике, лечению и наблюдению больных с трофобластической болезнью полный и частичный ПЗ уже отнесены к предраковым состояниям [1,2,3]. Причина повышенного внимания онкологов к ПЗ обусловлена тем, что последний может инициировать все известные в настоящее время злокачественные трофобластические опухоли (ЗТО): хориокарциному (ХК), связанную с беременностью, опухоль плацентарного площадки и эпителиоидную трофобластическую опухоль [2,3,8].

Человеческий хорионический гонадотропин  $\beta$  ( $\beta$ -ХГЧ) в настоящее время используется как биомаркер для ГТБ. Мониторинг  $\beta$ -ХГЧ является основным методом оценки процесса трансформации из доброкачественного в злокачественные формы заболевания [2,3]. Однако не существует никакого диагностического метода, чтобы предсказать это преобразование.

Учитывая, что 20% полных ПЗ и 5% частичных ПЗ прогрессируют до ГТН, всегда существует большая озабоченность по поводу прогнозирования и ранней диагностики этого перехода. Сообщалось о многих исследованиях в области ПЗ и факторов, предсказывающих ее прогрессирование до ГТН, включая, например, оценку гистопатологических особенностей молярных беременностей, уровня свободной субъединицы  $\beta$ -ХГЧ, оценки маркера Ki67 и СА-125, а также уровня теломеразы в образцах тканей ПЗ. В разных исследованиях было изучено влияние генов PCNA, MMP, nm23, P16, HFC-1, DAPK, E-Cadherin, BCL-2, Rb и mdm2 на эволюцию и переход к ГТН [2-8]. Роль этих генов как онкогенов была также подтверждена при других формах рака; однако их роль при прогрессировании ПЗ до ГТН - тема для дальнейших исследований.

В последнее время белок CLIC1 получил широкое распространение среди исследователей. Семейство генов CLIC включает по крайней мере 5 членов, недавно идентифицированных от CLIC1 до CLIC5 [10]. Функции белка CLIC1 варьируются от ионного гомеостаза до регуляции клеточного объема, трансэпителиального транспорта и регулирования электрической возбудимости. Также CLIC1 был предложен в качестве нового потенциального прогностического и терапевтического средства при карциноме желудка. Другое исследование обнаружило, что повышенная экспрессия CLIC1 сильно коррелировала с лимфатическим метастазированием узлов, лимфатической и перинеуральной инвазией и плохой выживаемостью. Было предположено, что сверхэкспрессия CLIC1 модулирует деление клеток и / или передачу сигналов против апоптоза, приводящая к клеточной трансформации [9].

**Цель исследования:** изучить прогностическую значимость маркера CLIC-1 в развитии гестационной трофобластической неоплазии.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 20 пациентов с диагнозом ГТБ, которые обратились в гинекологическое отделение Андиганского областного перинатального центра. Обследуемые пациентки были разделены на 2 группы: 1 группа - 10 женщин с доброкачественным ПЗ, 2 группа - 10 женщин со злокачественной трансформацией, которые нуждались в химиотерапии.

Весь материал был получен при первичной эвакуации содержимого матки. После выскабливания всем пациентам были проведены еженедельные измерения уровня  $\beta$ -ХГЧ. В случае постепенного снижения и полного исчезновения уровня  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке крови пациентки были классифицированы как ПЗ без осложнений; пациентки со стабильным или повышающимся уровнем  $\beta$ -ХГЧ считались больными ГТН и направлялись на химиотерапию.

Возраст пациентов в стадии ремиссии колебался от 23 до 42 лет (в среднем 30,1 года), а возраст пациентов со злокачественно-трансформированными формами колебался от 25 до 50 лет (в среднем 34,5 года).

ИГХ окрашивание для оценки экспрессии онкогена CLIC-1 проводили на парафиновых блоках, приготовленных из полученного материала. Ткани, фиксированные формалином, заливали парафином, разрезали на слои толщиной 5 мкм и устанавливали на стеклах с адгезивным составом. Для иммуногистохимии, срезы депарафинизировали и регидратировали. После этого они были промыты в фосфатно-солевом буфере и заблокированы кроличьей сывороткой (Пекин ZhongShan Biotechnology Co) на 2 часа. Затем их инкубировали в течение ночи при 4°C с поликлональным антителом CLIC1 (разведение 1: 200). Срезы окрашивались гематоксилином и закреплялись покровным стеклом.

Иммуногистохимическая оценка и статистический анализ.

Срезы исследовались под мощным (x400) световым микроскопом. Было выбрано по пять полей на раздел случайным образом, а изображения были сняты с помощью цифровой камеры. Срезы оценивали в соответствии с интенсивностью окрашивания клеток трофобласта следующим образом: 0 - отсутствие реактивности, 1 - наличие как отрицательных, так и слабо-положительных клеток, 2 - слабое окрашивание, 3 - умеренное окрашивание и 4 - сильное окрашивание. Разделы также оценивались в соответствии с процентным соотношением CLIC1-окрашенных клеток трофобласта следующим образом: 0 - отсутствие положительных клеток, 1 - положительные клетки от 1% до 20%, 2 - от 21% до 50%, 3 - 51% до 80% и 4 - от 81% до 100% положительных клеток. Образцы считались положительными, когда обе эти оценки составляли 2 или больше 2. Сумма двух оценок дает окончательную оценку от 0 до 8. Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения SPSS Version 11.0 и непараметрического U-критерия Манна-Уитни, при этом значения учитывались при  $P < 0,05$ .

**Результаты.** Среднее число беременностей у всех обследуемых женщин составило 2,47 (диапазон 1-9). Клинические проявления ПЗ представлены в Таблице 1.

Таблица 1

### Клиническая картина пациенток с ПЗ

Симптом	Число женщин	%
Вагинальное кровотечение	10	100%
Увеличение размеров матки	8	80%
Ранние токсикозы беременности	5	50%
Тека-лютеиновые кисты	3	30%

После оценки эвакуированных продуктов беременности и в соответствии с первичной гистологической диагностикой 8 пациенток (80%) были признаны полным ПЗ и у 2 пациенток (20%) был частичный ПЗ.

Из 10 пациентов с ГТН, 9 пациентов имели оценку Всемирной организации здравоохранения <7, а одна пациентка имели оценку  $\geq 7$  [5].

Чтобы исследовать функцию белка CLIC1 и его потенциальной роли в развитии ГТБ, мы провели иммуногистохимию, чтобы определить его клеточную локализацию в клетках ПЗ и хориокарциномы. CLIC1 был слабо экспрессирован в цитоплазме и ядрах некоторых трофобластов в образцах ПЗ. В образцах хориокарциномы уровень экспрессии CLIC1 был повышен по сравнению с образцами ПЗ (рис. 1), а также белок CLIC1 был высоко экспрессирован в ядрах почти всех цитотрофобластов.

Результаты иммуноокрашивания 10 ПЗ и 10 образцов хориокарциномы были рассчитаны с помощью системы оценки окрашивания. Данные приведены в таблице 2. Полные ПЗ, которые в последствие развились в ГТН, показали значительно более высокие уровни экспрессии CLIC1, чем у тех, кто не подвергся злокачественной трансформации (P G 0,01). Уровень экспрессии CLIC1 в образцах хориокарциномы был выше, чем в образцах ПЗ (P G 0,01).

Таблица 2

### Экспрессия CLIC1 при полном ПЗ и хориокарциноме

Группа	Возраст	Количество	CLIC1
Пузырный занос	30,1	10	3,88 (0,51)
Хориокарцинома	34,5	10	6,60 (0,52)

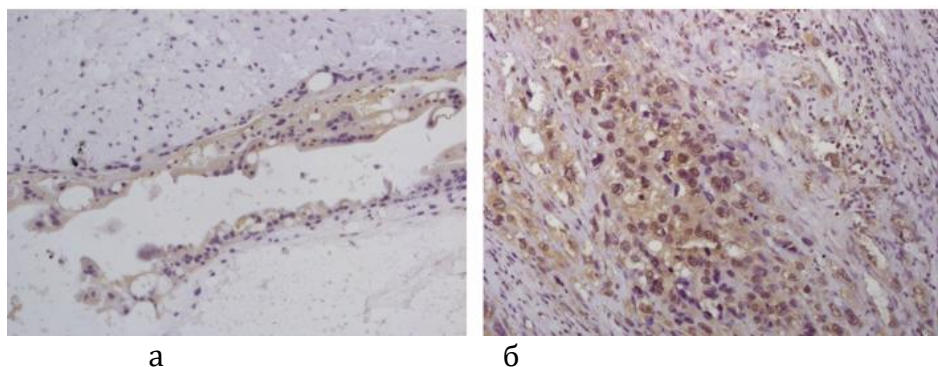


Рисунок 1. Локализация белка CLIC1 в ткани ПЗ (а) и хориокарциномы (б).

**Выводы.** Мы наблюдали более высокие уровни иммунореактивности CLIC-1 в трофобластических клетках у пациенток с ГТН по сравнению с пациентками с ПЗ. Уровень активности CLIC1 повышается в злокачественно-трансформированных клетках хориокарциномы и экспрессируется в ядре и цитоплазме трофобластических клеток. Мы предполагаем, что он играет аналогичную роль в инвазивности ПЗ.

Таким образом, CLIC1 может служить прогностическим маркером, позволяющим на ранней стадии выявлять злокачественную трансформацию ПЗ. Результаты настоящего исследования обеспечивают основу для разработки прогностических маркеров, что может помочь раннему прогнозу ГТН. Необходимы дополнительные эксперименты для подтверждения CLIC1 в качестве биомаркера и подтверждения его клинической эффективности.

**Литература:**

1. Berek JS. Berek & Novak's Gynecology, 14th edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 37: 1582–1604.
2. Behtash N, Hasanzadeh M, Hanjani P. Complete remission of an unusual location of metastatic GTN: A case report. *Cancer Ther* 2005; 2: 575–577.
3. Makovitzky J, Radtke A, Shabani N, Friese K, Gerber B, Mylonas I. Invasive hydatidiform mole: Immunohistochemical labelling of inhibin/activin subunits, Ki67, p53 and glycodelin A in a rare case. *Acta Histochem* 2009; 111:360–365.
4. Xue WC, Khoo US, Ngan HY et al. Minichromosome maintenance protein 7 expression in gestational trophoblastic disease: Correlation with Ki67, PCNA and clinicopathological parameters. *Histopathology* 2003; 43: 485–490.
5. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77: 285–287.
6. Menczer J, Schreiber L, Berger E, Golan A, Levy T. Assessment of Her-2/neu expression in hydatidiform moles for prediction of subsequent gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 675–679.
7. Soper JT. Staging and evaluation of gestational trophoblastic disease. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 570–578.
8. Yazaki-Sun S, Daher S, de Souza Ishigai MM, Alves MT, Mantovani TM, Mattar R. Correlation of c-erbB-2 oncogene and p53 tumor suppressor gene with malignant transformation of hydatidiform mole. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32: 265–272.
9. Friedli M, Guipponi M, Bertrand S, et al. Identification of a novel member of the CLIC family, CLIC6, mapping to 21q22.12. *Gene*. 2003;320:31Y40.
10. Chen CD, Wang CS, Huang YH, et al. Overexpression of CLCI1 in human gastric carcinoma and its clinicopathological significance. *Proteomics*. 2007;7:155Y167.

## ПУТИ РАСШИРЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО – СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: В ФОКУСЕ МЕТЕОГЕЛИОГЕОФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

*Мамасалиев Неъматжан Солиевич*

*Турсунов Хатам Хасанбаевич*

*Мамажоновна Шахноза Кахрамановна*

*Қурбонова Раънохон Рустамбековна*

*Усманов Бурхонжан Умарович*

*Каюмова Нилуфар Хотам қизи*

*Андижанский государственный медицинский институт*

*АФ РНЦЭМП, Андижан, Республика Узбекистан*

Обследовано 15786 женщин и 10154 мужчин. Исследование продолжалось в течение 3-х лет в Андижане Ферганской долины, где климат относится к жаркому. Все три года обследования и наблюдения больных обнаружена закономерная вариация частоты кардиальных заболеваний, имеющая связь с высокой влажностью: максимум их частоты достигает при уровнях влажности 92-100%, спад заболеваемости наблюдается в дни и месяцы с меньшей влажностью.

**Ключевые слова:** эпидемиология, метеогелиофакторы профилактика, сердечно-сосудистые заболевания.

## ЮРАК ҚОН-ТОМИР КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ НОСПЕЦИФИК ПРОФИЛАКТИКАСИНИ КЕНГАЙТИРИШ ЙЎЛЛАРИ: ЭЪТИБОРДА МЕТЕОГЕЛИОГЕОФИЗИК ОМИЛЛАР

Тадқиқотга 15786 та аёл ва 10154 та эркаклар жалб қилинган. Текширув 3 йил давомида иссиқ ўлка сифатида тавсифланувчи Фарғона водийсининг Андижон минтақасида олиб борилган. Уч йил давомидаги текширувлар ва кузатувларда юқори хаво намлиги билан кардиал касалликлар частотаси ўртасида боғланишлик борлиги тасдиқланади: улар частотасини тақсимути намликнинг 92 – 100 фоиз даражасида аниқланади, камайиши эса намлик паст бўлган кунлар ва ойларда қайд этилади.

**Калит сўзлар:** эпидемиология, метеогелиофактор, профилактика, юрак-қон томир касалликлари.

## WAYS TO EXPAND NON-SPECIFIC PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES: IN FOCUS METEOGELIOGEOPHYSICAL FACTORS

15786 women and 10154 men were examined. The study continued for 3 years in Andijan, the Fergana Valley, where the climate refers to the fry. All three years of examination and observation of patients revealed a regular variation in the incidence of cardiac diseases, which is associated with high humidity: a maximum of their frequency reaches a moisture level of 92-100%, a decline in incidence is observed in days and months with less moisture.

**Key words:** epidemiology, meteo-heliofactors, prevention, cardiovascular diseases.

Современная мировая наука движется по пути расширения неспецифической профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В этом плане большой интерес представляет аридная зона, отличающаяся специфическими продолжительностью и интенсивностью солнечной радиации, высокой летней температурой и сухостью воздуха (1,2). Метеогелио-геофизические факторы (МГФ) аридных зон, обладая сильным патогенным действием, ведут к утяжелению метеогелиотропных реакций у здоровых лиц и значительному ухудшению клинического течения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Это свидетельствует о необходимости раннего выявления метеогелиолабильных больных и проведения профилактических и лечебных мероприятий с целью пробуждения или уменьшения выраженности возникающих патологических реакций (3,4). Вероятность такого предположения основана на литературных и собственных данных, а также предстоящими неблагоприятными флюктуациями в целом в масштабе Земного шара и, в том числе, в условиях Узбекистана.

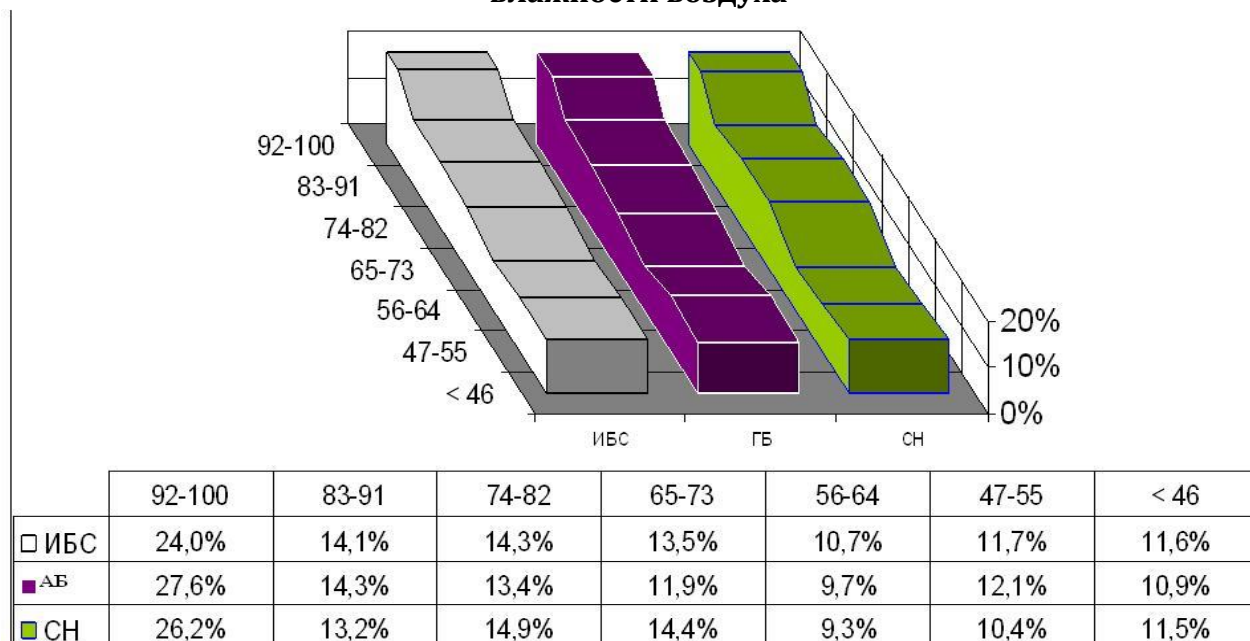
Так, исследователями нашей кафедры обследовано 15786 женщин и 10154 мужчин. Исследование проводилось в течение 3-х лет в г.Андижане Ферганской долины, где климат относится к жаркому – на протяжении большей части года термический фактор является основным погодным фактором.

**Результаты и их обсуждение.** Как видно из рисунка 1 имеется закономерная внутригодовая вариация частоты кардиоваскулярных заболеваний (КЗ) в зависимости от колебаний уровня относительной влажности воздуха (ОВВ). В течение года максимальная частота КЗ (26,8%) отмечена при относительной влажности 92-100% ( $P<0,001$ ,  $r= +0,93$ ). По мере уменьшения ее показателей происходит постепенный спад заболеваемости. Наименьшее число случаев КЗ (в 2,3 раза меньше) наблюдается при относительной влажности воздуха (ОВВ) 46-72% с минимумом их в уровнях данных показателей 56-64% (9,9%).

Далее, отмечено увеличение случаев развития ИБС (различных форм стенокардии, ОИМ) по мере увеличения ОВВ от 10,7 % (при колебаниях уровня относительной влажности 56-64%) до 24,0 % (при 92-100%), то есть на 13,3% ( $P<0,01$ ,  $r= +0,86$ ).

Резкие колебания ОВВ оказались неблагоприятными и в отношении ГБ, которая характеризуется учащением обострений от 9,7% (при относительной влажности 56-64%) до 27,6 % (при относительной влажности 92-100,0%), то есть на 17,9% ( $P<0,01$ ). При сопоставлении среднегодовых характеристик заболеваемости сердечной недостаточностью (СН) с различными уровнями ОВВ обнаружена прямая сильная коррелятивная связь ( $r=+0,82$ ), выражающаяся в увеличении случаев как острой, так и хронической СН при нарастании перепадов в уровнях относительной влажности от 9,3 % (при 56-64%) до 26,2% (при высокой влажности 92–100%). Отмечается увеличение частоты обострений СН при высокой влажности на 16,9% ( $P<0,05$ ;  $r= +0,75$ ).

**Динамика формирования и прогрессирования КЗ при различных уровнях влажности воздуха**



Высокая чувствительность к воздействию перепадов влажности воздуха у больных, страдающих КЗ, была отмечена и во втором году наблюдения. Так, частота случаев КЗ в зависимости от уровня ОВВ увеличивается от 12,0 % (при 47-55%) до 20,0% (при 92-100 %), то есть на 8,0 % ( $P < 0,001$ ;  $r = +0,94$ ).

Максимальная частота ИБС в течение второго года отмечена при уровнях ОВВ 92-100% (35,3%); при низких уровнях влажности наблюдается спад заболеваемости до 7,2% (при 47-55%), то есть по мере нарастания уровня влажности воздуха заболеваемость ИБС увеличивается на 28,1 % ( $P < 0,001$ ,  $r = +0,93$ ).

**Выводы.** Комплекс элементов, устанавливающийся в период высокой относительной влажности в изучаемом регионе, является неблагоприятным. Он характеризуется изменчивостью уровней влажности и увеличением случаев КЗ. Все три года обследования и наблюдения больных обнаружена закономерная вариация частоты КЗ, имеющая связь с высокой влажностью: максимум их частоты достигает при уровнях влажности 92-100%, спад заболеваемости наблюдается в дни и месяцы с меньшей влажностью. Исключением из общей закономерности в третьем году является СН, которая имеет обратную зависимость частоты случаев от уровня ОВВ. Максимум СН приходится на низкие показатели ОВВ, тогда как минимум отмечается при высокой ОВВ. Наши исследования подтверждают необходимость включения метеопрогнозирования и метеопрофилактики в алгоритм неотложных и плановых терапевтических мероприятий относительно КЗ.

### Литература

1. Колодченко В.П., Элементы влияния некоторых гелиографических факторов на сердечно-сосудистую систему (инфаркт миокарда)//Дисс. канд.мед.наук.-Киев. - 1971. -С.4-12.
2. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Бреус Т.Н., Иванова С.В. Солнечно-биосферные связи, биоритмы и некоторые вопросы внутренней медицины (методологические аспекты) // Тер.архив. -1990-ЖЗ.-С.149-153.



3. Куницына Н.Е., Лившиц А.М. Влияние климатических и погодных факторов Южного берега Крыма на частоту летальных исходов у местных жителей с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечеб.физкультуры. -1977. -№10. -С.108-110.
4. Danet S., Richard F. et al. Unhealthy effects of atmospheric temperature and pressure on the occurrence of myocardial infarction and coronary deaths. A 10-year survey: the Lille-World Health Organization MONICA project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) // Circulation.- 1999. - Vol.100, № 1. - P.E1-7.

## **ХРОНИЧЕСКИЙ ЛЕЙКОЗ, ЛИМФАГРАНУЛЕМАТОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ: ТАКТИКА ПРОВЕДЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ И АКУШЕРСКИХ СТРАТЕГИЙ**

*Мамасолиев Неъматжон Солиевич*

*Турсунов Хатам Хасанбаевич*

*Салохиддинов Одил Салохиддинович*

*Мамасолиев Зоҳиджон Неъматович*

*Усмонова Гавхарой Асқаровна*

*Каюмова Нилуфар Хотам қизи*

*Андижанский государственный медицинский институт*

*АФ РНЦЭМП, Андижан, Республика Узбекистан*

Представлены новые представления по проведению беременности при лейкозах и лимфогранулематозе. Глубоко изложены и рекомендованы для практического применения терапевтические и акушерские стратегии.

**Ключевые слова:** хронический лейкоз, лимфогранулематоз, беременность, терапевтические и акушерские стратегии.

### **СУРУНКАЛИ ЛЕЙКОЗ, ЛИМФАГРАНУЛЕМАТОЗ ВА ХОМИЛАДОРЛИК: ТЕРАПЕВТИК ВА АКУШЕРЛИК АМАЛИЁТЛАРНИ ЎТКАЗИШ ТАКТИКАСИ**

Лейкоз ва лимфогранулематозда хомиладорликни ўтказишга оид янги талқинлар берилган. Терапевтик ва акушерлик амалиётларини олиб бориш чуқур баён этилган ва улар амалиётбоп тарзда йўналтирилган.

**Калит сўзлар:** сурункали лейкоз, лимфогранулематоз, хомиладорлик, терапевтик ва акушерлик амалиётлари.

### **CHRONIC LEUKEMIA, LYMPHAGRANULEMATOSIS AND PREGNANCY: TACTICS OF CARRYING OUT THERAPEUTIC AND OBSTETRIC STRATEGIES**

New ideas on the conduct of pregnancy in leukemia and lymphagranulomatosis are presented. Therapeutic and obstetric strategies are deeply stated and recommended for practical application.

**Key words:** chronic leukemia, lymphagranulomatosis, pregnancy, therapeutic and obstetric strategies.

**Сурункали лейкоз ва хомиладорлик.** Сурункали лейкоз (СЛ) қон хосил қилувчи хужайралардан (гемобластозлардан) келиб чиқадиган ва илиқни бирламчи зарарлантирувчи ўсмалар туркумига киради. СЛда асосий ўсма субстрати пишиб этилаётган ва этилган хужайралар (IV ва V синф) ҳисобланади.

Хомиладорларда ва туғиш ёшидаги аёлларда асосан сурункали миелолейкоз (50%-га етиб) учрайди, унинг бошқа турлари сурункали лимфолейкоз, эритропения ва б.қ. аксарият 40-60 ёш ва ундан кейин учрайди.

Ўткир лейкоз ҳеч қачон СЛга ўтмайди, СЛ эса ҳеч қачон қайталанмайди.

**Унга хос аломатлар:** • у миелопознинг олди хужайраларидан келиб чиқадиган ўсма, то этилган шакллариғача (нейтрофиллар) табақаланиб туради; •СЛ ни хужайравий субстратини гранулоцитлар-нейтрофиллар ташкил этади; •Асосан ионизирловчи радиация ва кимёвий воситалар таъсирида келиб чиқадиган,

филадельфийли хромосомалар (Ph')ни нуқсонийлиги билан тавсифланади; •Иккита фаза орқали кечади: яхши сифатли (сурункали)ва ўткир (бластли криз) фазалар; •СЛ қачондир албатта ўткир фазага ўтади: бунда у ЎЛга ўхшаб хавфли туслашади, илиқда ва қонда катта миқдорда бластли хужайралар пайдо бўлади ( $\geq 30\%$ ), бластли криз манзараланади; холат кескин ёмонлашади, интоксикация ва иситмалаш, суяк оғриқлари кучаяди, камқонлик ва геморрагиялар ортади, гепатоспленомегалия ва бластли ўсмали ўсишнинг экстремедулляр ўчоқларини бўлиши ифодали бўлади. Бластли криз гохида акселерация фазасига қўшилиб ўртача 3-6 ойгача чўзилиб кетади.

Ўткир лейкоздан, хомиладорлик фонида, фарқли бўлиб илк бора, касаллик бошланишида СЛ нейтрофилли лейкоцитоз ва спленомегалия билан намоён бўлади. Умумий интоксикация симптомлари кейин пайдо бўлади-қувватсизлик, (баъзида жуда кучли ифодаланган) силлани қуриши, озиб кетиш кабилар. Лейкомоидли инфильтрация барча ички аъзоларда, шунингдек жигарда ҳам кузатилади ва бунинг натижаси бўлиб жигар катталашади.

**Эслаб қолиш керак:** СЛни учун ифодали ўзгаришлар энг кўп қонда бўлади: а)юз мингдан ортиққа ортиб намоён бўлувчи лейкоцитоз (ёки лейкопения); б)лейкограммада то миелоцитар, промиелоцитарлар ва гохида учраб турадиган миелобластларгача етиб чапга силжиш (лейкоцитоз фонида) бўлади; в)базофилия ва эозинофилия доимо бўлади; г)тромбоцитларни ўзгариши тўлқинсимон бўлади-касаллик бошида меъёрда туради ёки меъёридан ошган бўлади, касаллик нихоясига, ўткир лейкозга ўтиш босқичига боргани сари тромбоцитопения ва унга қўшилишиб камқонликка хос жами аломатлар келиб чиқади; д)СЛ ни бошқа вариантларидай ва чунончи ЎЛдан фарқловчи яна бир специфик аломат, бу-суяк кўмигида эритробластлар ва мегакариоцитлар кўпайгандан-кўпайган бўлади, лейкоз хужайраларининг хромосомли маркери (Ph-хромосомлар)топилади; е)СЛнинг сурункали фазаси 3-5 йилга чўзилиб давом этади(хомиладорлик фанида бу тезлашади ва хавфли тусга ўтади) ва сўнгра, албатта, муқаррар бўлиб бластли криз юз беради-ки, у 85% ўлим билан тугайди; ж) Бизга маълум бўлган манбаларда (2018 йил декабрь ойигача амалга оширилган, охириги бир йилдаги 45102 рандомизацияланган халқаро текширувлар кўзда тутилаяпти) яна бир марта М. М. Шехтман хулосаси тасдиқланди: то шу бугунгача СЛ дан қачон бластли криз бошланиши мумкинлигини олдиндан айтиб берадиган синама йўқ ва айнан шу нарса хомиладорлар учун унинг энг “ожиз бўғини” ёки хатар туғдирувчи омили бўлиб хисобланади. Лекин унинг “шамоли, бўрондан (бластли криздан дейилмоқчи) олдинги” аломатларини хомиладорларда сезиш мумкин: кўтарила бошланаётган лейкоцитоз →спленомегалия →ўз-ўзидан шиддатлана бошланган камқонлик ва тромбоцитопения ҳамда уларни ўтказилаётган терапияга рефрактерли бўлиб қолиши →гепатотомегалия →лимфаденопатия →лейкоцитозни бирданига лейкопенияга айланиб қолиши кабилар бластли кризларни энг барвақтки клиник белгилари бўлиб хисобланади.

Ташхис қўйиш, айниқса хомиладорлик ва туғруқ фонида, қийин кечади. Ташхисга “5 қадамли йўл принципи”, бизнинг кузатувларимиз бўйича, хомиладорлик даврида бехато аниқлаш, даволаш ва хавфли асоратларни СЛдан профилактика қилиш имкониятини беради. Ушбу “ташхисий йўл” қуйидаги кетма-кетликда давом этиши керак бўлади:

1.Беморда қон яратувчи аъзолар/тўқималарни узоқ давом этиб келаётган касалликлари борлигини тахмин қилиш имконини берувчи белгиларни топиш ва ажратиш. Улар 4 та: а)камқонлик белгилари (СЛ 1-чи босқичида бўлмаслиги ҳам мумкин); б)геморрагик синдром (СЛ терминал босқичида); в)иммунологик реактивликни ожизланиши аломатлари (иситмалаш ва тизимли яллиғланиш билан

ифодаланувчи инфекцион-септик жараёнлар-пневмония, сийдик йўллари инфекцияси, б.қ.); г)қон яратувчи аъзолар/тўқималар гиперплазиясини белгилари (четки ва висцерал лимфатик тугунлар ва қораталоқ ҳамда жигарни катталашувлари).

**2. Хомиладор аёлда пролифератив синдромга хос клиник хусусиятларни топиш, бир-биридан ажратиш ва баҳолаш:** а)лимфопрлифератив синдромни-талок ва жигар аксарият катталашимаган ёки енгил-ўртача катталашмаган, лимфатик тугунлари катталашган (оғриқсиз, ҳаракатчан, пайвандланишмаган, хамирлимомиқ эластик консистенцияли)ва терининг зарарланишлари (тери инфилтратлари, экзема, псориаз, ўраб олувчи темиратак); б)миелопрлифератив синдромни: суяк оғриқлари, чап қовурға ёйи остида оғриқ, спленомегалия, унчалик яққол ифодаланмаган гепатомегалия, лимфатик тугунлар ва тери кам зарарланади.

**3.Периферик қон ўзгаршларини баҳолаш ва СЛ ташхисини қўйиш, нозологик шаклини ажратиш.**

СЛ нинг уч туридан бири ажратилади: сурункали миелоидли лимфатик лейкоз (СЛЛ) сурункали миелоидли лейкоз (СМЛ) ва сурункали миелофиброз (МФ). СЛЛ учун лимфоцитларнинг (етилган шаклини) то тўла иликнинг лимфоцитар метаплазиясигача етиб кўпайиши хос бўлади: лейкокемия, нисбий ва мутлоқ лимфоцитоз, лейколиз хужайраларини (боткин-Гумпрехит сояси) бўлиши кабилар устувор манзараланиши бўлиб хисобланади.

СМЛ учун хос белгилар: Ph-хромосомани топилиши лейкокемик вариант, миелопознинг оралиқ шакллари ва мегакариоцитларнинг эҳтимолий гиперплазияси билан миелоид ўсишининг гиперплазияси, лейкоцитар формуланинг миелоцитларгача етиб чапга оғиши ёки ҳамма оралиқ шакллари билан ёлғизланиб миелобластларни учраши.

МФ га хос специфик аломатлар: сублейкемик вариант, миелоидли, тромбоцитлар ва эритроидли “куртак”нинг гиперплазияси, фиброз, остеомиелосклероз, лейкоцитар формулани чапга ўртача оғиши, тромбоцитоз, эритроцитоз(бошланишида) ва Ph хромосомани топилмаслиги.

**4.СЛга “чехрадош”касалликларни истисно қилиш.** СЛга ўхшаш “чехрадош”касалликлар 4 та ва уларни хар бир хомиладор аёлда истисно қилиниши аҳамиятли бўлади: лейкомоидли реакциялар (ЛР), ўткир лейкоз, лимфагранулематоз ва лимфомалар.

**ЛР учун хос аломатлар:** а)миелоидли бошланғич (илк) босқичда хеч қачон бўлмади; б)доимо асосий, ЛРни келтириб чиқарган, касаллик топилади (инфекциялар, интоксикациялар, ўсмалар, коллагенозлар кабилар); в)спленомегалия бўлмади; г)базофиллар сонини ортиши; д)Ph-хромосома сонининг кўпайиши; е)аниқланган ўзгаришлар ўткинчи характерга эга бўлади, СЛ да эса умрбод сақланиб қолади.

**ЎЛ учун хос аломатлар:** а)унга ўхшашлик СЛнинг миелоидли шаклини бластли хуружида кучаяди; б)анамнез маълумотлари уларни бир-биридан аксарият ажратади; в) “лейкемик барбод” симптоми мавжуд бўлади, СЛда эса-йўқ; г)спленомегалия йўқ ёки унчалик кучли ифодаланмаган бўлади; д)Ph-хромосомалар бўлмади.

**Лимфогранулематоз ва бошқа лимфомалар учун хос аломатлар:** а)ўхшашлик сурункали лимфатик лейкозда бўлади; б)СЛдан фарқи-қон ва иликда лимфоцитоз бўлмади, лимфатик-тугунчалар биопсияси якуний ташхисий хулосага олиб келади.

**5.Сурункали лейкозларнинг босқичини ва асоратларини аниқлаш.**

СЛ учун, юқорида айтиб ўтилганидек, учта бирин-кетин ўтувчи босқич йўли характерли бўлади: **бошланғич босқичи** (беморлар холати-яхши, лимфатик тугунлар ва талоқ-кам ўзгарган, унчалик катта бўлмаган лейкоцитоз, камқонлик йўқ, асорати-

йўқ), **ёйилган босқичи** (шикоятлар пайдо бўлади, талоқ ва лимфати тугунлар-катталашган, гематологик-яққон ифодаланган, камқонлик-бор ва асоратлари бўлиши мумкин) ва **терминал босқичи** (бемор холати ёмонлашиб-соматик декомпенсация, яъни йиқилиш бўлади; лимфатик тугунлар ва талоқ сезиларли катталашади, гематологик хос ўзгаришлар-яққол ифодаланади, асоратлари доимо келиб чиққан бўлади-хуружлар, геморрагия, инфарктлар).

Хомиладорликни барча даврида СЛнинг уч тоифадаги асоратлари хавфи, ё, ўта юқори бўлади, ё келиб чиққан бўлади, ёки шиддатланиб тахдид солувчи даражага етиб кучаяди: 1) Сурункали лимфолейкоз (СЛ)да аутоиммунли хуруж асорати сифатида кузатилади: (беҳоллик, иситма, қовурға остида оғриқ ёки оғирлик, нотўғри билирубин хисобига сариклик, баъзан ГС билан тромбоцитопения; кўксни эзилиши (нафас қисиш, бўйин веналарини шишиши, бўйин шиши, қўл шиши, қопқа венасини эзилиши (асцит) ва ичакларни эзилиши (ичак тутилиши)синдромлари; хатарли лимфомага айланиш-лимфатик тугунларнинг тез ўсиши, тошсимон зичлик, туташиб кетиш ва эзиш; 2)СМЛда бластли хуружлар бўлади ва ўткир лейкозни эслатади; 3)қораталоқ инфаркти-чап қовурға остида ўткир оғриқлар, пайпаслаганда оғришлар, ишқаланиш шовқини.

Хомила ўсиши билан, тўлғоқ келишида, туғруқ бошланиши ва кечиши давомида хамда туғруқ тугаган даврларда СЛ сурункали фаза ёки акселерация фазаси ёхуд бластли криз симитомлари тарзида хар хил намоён бўлади:

-**сурункали фазасида** қонда  $20-100 \cdot 10^9/\text{л}$  га етиб лейкоцитоз чапга силжиш билан аниқланади, жуда оз миқдорда бластлар айрим холларда аниқланилади ва **цитогенетик текширувда бош специфик белгиси сифатида-филадельфийча хромосома ва/ ёки abl-bcr ген** аниқланади;

-**акселерация фазасини кўринишлари** бўлиб лейкоцитоз то  $100-200 \cdot 10^9/\text{л}$  га етиб ортади, лейкограмма силжуви промиелоцитларгача боради, енгил камқонлик ва тромбоцитоз пайдо бўлади, бластлар миқдори кўпайиб 10% ва ундан ортиб ортади, базофиллар сони то 20%-гача ортган бўлади;

-**бластли криз кўринишида ёки даврида** периферик қонда бластлар миқдори 20% дан ўтади, етилаётган шакллари йўқолишиб кетишади-“лейкемик барбодланиш”/ “қўпорилиш”, ўткир миелолейкозга хос бўлган, шаклланади. Камқонлик, ГС ва тромбоцитопенияларни шиддатланиши бўлади.

**Акушерлик тактикасини белгилашда тавсия** киритилиши керак-ки, сурункали миелолейкоз (СМЛ) хомиладорликдан олдин келган бўлса хам, ремиссия ёки химиотерапия даврида бўлган бемор аёлда хомиладорлик бошланган пайтда келиб чиққан бўлса хам консерватив ёки оператив йўл билан хомила тўхтатилиши керак: акс холда ўлим хавфи она учун сақланиб қолади, то 37% га етиб перинатал ўлим кузатилади. Терминал босқичида хомиладорликни тўхтатиш ва олиб бориш ўткир лейкоз билан бирдай бўлади(батафсил юқорида баён этилган, унга қаранг!).

**Даволаш жараёнида**, ўткир лейкозли хомиладор аёллардагидан фарқли ўлароқ, қуйидагиларга устуворлик берилади: **1) бошланғич ва II-чи босқичда** умуммустаҳкомловчи тадбирлар ўтказилади, кузатиш ва ўчоқлар инфекцион табиатлигида санация ишлари амалга оширилади(СЛЛда); лейкоцитоз то  $30 \cdot 10^9/\text{л}$  гача етиб кўпайган бўлса-ю, талоқ катталашмаган ёки енгил ўзгарган бўлиб лейкограмманинг чапга оғиши то миелоцитларгача (СМЛда)етиб ифодаланган бўлса-бирламчи ушлаб турувчи терапия ўтказилади(амбулатория ёки ҚВП/ ШВШ шароитида –миелосан 2-4мг, 7-10 кунда бир марта буюрилади); қоннинг назорат анализлари ойда камида бир марта амалга оширилади. **2)ёйилган босқичида фаол курсли цитостатик терапия** буюрилади: унинг шарти лейкоцитоз ифодаланишини 120, 0-150,

$0 \cdot 10^9$ /л дан ортиши, камқонлик ва тромбоцитопенияга мойилликни юқорилиги, эзилиш синдромлари ва лимфатик тугунлар ва аъзоларни шиддатланиб авжланиши ҳамда дистрофик бузилишларни (озиб кетиш ва б. қ)кучли ифодаланиши кабиларни бўлишидир. Бунда қуйидагилар буюрилади: СМЛда –курсли химиотерапия, миелосан, миелобрамол ва допан ҳамда нур билан даволаш ишлатилади; СЛЛда –химиотерапия курси, спленэктомия, цитостатиклар (лейкеран, циклофосфан, дегранол) буюрилади. **3) Терминал босқичда** полихимиотерапия ва симптоматик даволаш ўтказилади.

**4) Бластли хуруж даври** ўткир лейкозни эслатади ва демак, унинг билан бирдай интенсив терапия ўтказилади: а) Полихимиотерапия-лейкозли хужайраларнинг митотик жараёни даврининг ривожланишига бир вақтнинг ўзида таъсир кўрсатиш учун турли дастурлар бўйича ўтказилади **-ВАМП- терапия** [винкристин+аметоптерин+6-меркаптопурин+преднизолон], **ЦВАМ- терапия** [циклофосфане + ВАМП], **ЦЛАП-терапия** [циклофосфан + L -аспаргинае+преднизолон] ва **АВАМП-терапия** [цитозинарабинозид+ ВАМП] курслари кабилар; б) цитостатик дориларнинг миқдори лейкоцитлар  $2,0 \cdot 10^9$ /л гача ва тромбоцитлар  $40,0 \cdot 10^9$ /л гача пасайганда икки баробарга камайтиради ёки лейкоцитлар миқдори  $1,0 \cdot 10^9$ /л дан кам бўлганда ва ярали стоматитда, диареяда ҳамда оғир қайт қилишда цитостатик терапия тўхтатилади; в) лейкоцитлар сони  $2,5 \cdot 10^9$ /л дан зиёд ва тромбоцитлар  $50,0 \cdot 10^9$ /л дан зиёдлиги тикланганда цитостатик терапия яна янгидан бошланади; г) нейрорлейкемияда қўшимча циклофосфанни эндолюмбал киритилади.

СЛда химиотерапия талоқни нурлантиришга қараганда кўпроқ самара беради ва шунинг учун, хомиладорларда ушбу даволаш муолажаси камроқ ўтказилади, спленэктомия бўлса монелик бўлганда бажарилади (чунки СЛни ўткир лейкозга ўтишини тўхтата олмайди). Даволаш жараёни хомиладор аёлнинг СЛ билан яшаш муддатини 4, 5 йилгача узайтиради.

**Хомиладорликни ва туғруқни лимфагранулематозда ўтказиш.** Ходжкин касаллиги ёки лимфагранулематоз (ХК) иккита хусусияти билан лейкозлардан ажратиб туради: биринчиси, у суяк кўмигидан ташқарида келиб чиқади, гемобластоз ва лимфоидли тўқималари бўлган ички аъзоларда ҳамда лимфатик тўқималар ёмон сифатли ўсма сифатида шаклланади; иккинчиси, лейкозларга у кирмайди.

Хомиладор аёлда ХК 4 босқичда бирин-кетин ифодаланиб ўтади: **1-босқичи-локал шакли:** муъаян 1 та анатомик худуднинг битта ёки бир нечта четки лимфатик тугунларини катталашуви билан ифодаланади; **2-босқичи-регионар шакли:** диафрагмадан юқорида жойлашган лимфатугунларининг 2-таси ёки ундан ортиғини катталашуви билан характерланади; **3-босқич-тарқоқлашган шакли:** диафрагма ва талоқни хар икки томонида жойлашган лимфатугунларини хасталаниши беморнинг ахволи оғирлашуви билан давом этади, қонда гипергаммаглобулинемия кучаяди; **4-босқичи- диссеминирланган шакли:** лимфатугунларнинг ва ички аъзоларни (ўпкалар, жигар, буйраклар ва б.қ.) зарарланиши.

Клиник манзараланишига қараб терили, суякли, неврологик ва меъда-ичакли шакллари ажратилади.

**Эслаб қолиш керак:** 1.ХКни объекти/субстрати лимфатик тугунлар ва ички аъзоларда гранулемаларни хосил бўлишидир: унинг таркибида диаметри 25-80мкмли улкан хужайралар бўлади (бу хужайраларни Березовский-Штернберг хужайралари деб аталади) ва яна , унинг таркибида йирик бир ядроли Ходжкин хужайралари ҳам бўлади; улкан хужайралар ёмон сифатли тусга эга бўлишади; **2.**Аксарият бўйин ва ўмров ости лимфатик тугунлари катталашади: улар оғриқсиз, бир-бири билан пайвандлашмаган, момиқэластикли консистенцияга эга хоссалари билан пайпаслашда эътиборланишади; **3.**Йирик конгломератларни ҳам хосил қилишликлилари мумкин ва

бундан ташқари секин-аста хос клиник манзара тасвирланади: а) иситмани кўтарилиши ва тери қичиши ёки тунги терлашлар; б) кўкс лимфатугунлари хасталанишида йўтал ва хансираш кучайиб боради; в) лимфатугунларидан бошланган жараён барча аъзоларга тарқалиб боради: талоқ катталашади, ўпкалар инфильтрацияси аниқланади, худди шундай инфильтрацияланиш плеврада, трахея ва қизилўнгачда ҳам кузатилади ёки бу тарқалиш жигар, меъда, қалқонсимон без, суяклар ва буйракларгача бориб етади; 4. Касалликнинг бошланишида қон деярли манзараланмайди, авжига чиққанида – лимфоцитопения, нейтрофилли лейкоцитоз таёқчаядерли силжиш билан, ЭЧТни ортиши, камқонлик ва тромбоцитопения пайдо бўлади; 5. Кахексия (кескинлашган озиш), ўпка, юрак, буйрак ва жигар етишмовчилиги, амилоидоз ривожланади; 6. Ташхисий калит фақат лимфатугунларини биопсияси бўлиб хисобланади: бунда Березовский-Штернберг хужайраларини топиш асос қилиниб олинади. 7. Хомиладорлик пайтида ХКни аниқлашда кенг қўлланиладиган визуаль-инструментал текширувлар (рентгенологик ва радиоизотопли) дан фойдаланилмайди.

ХКни даволаш учун қўлланиладиган барча усулларни (нурли терапия ва полихимиотерапия) хомиладорлик даврида қўлланишликликлари ман этилади, улар салбий таъсир этадилар. Иккинчидан, ХК фониди бўлган хомиладорлик хужайра иммунитетини онада камайтиради (кортикостероидларни, эстрогенларни, прогестеронни, пролактинни, хорионик гонадотропинни ортиши хисобига) ва канкрофилия синдромини келтириб чиқаради (глюкозани, инсулинни, ёғ кислоталарини ва холестеринни бузилиши билан ифодаланувчи гомеостазни издан чиқиши). Шу боис, аёлда шак-шубҳасиз, лимфагранулематозни рецидив хавфи 100% сақланиб қолади. Терапевтнинг вазифаси-аниқ ташхис қўйиш ва хомиладорликни, унинг қайси муддатида бўлишидан қатъий назар, тўхтатишни тавсия этишдир. Бундан кейин фаол юқорида кўрсатилган даволаш дастурини тузиб ва амалга ошириб беради. Акушер-гинекологни тактикаси-вақтида хомиладорликни консерватив йўллар билан тўхтатиб беришни таъминлаш хисобланади.

Алохида клиник вазиятлар хисобга олинади: 1) Агарда исталган 1-чи хомиладорлик бўлса, хомила олдиришдан бош тортилса ва ХК хомиладорликнинг II-ва III-чи триместрида илк кўриниш берган тақдирда-диафрагмадан устки худудда жойлашган четки лимфатугунларни локал нурлантириш курсини ўтказиб туғишга рухсат бериш мумкин; 2) ХК ни 1 ва 2 – босқичида бўлиб 3 йилдан узоқ муддат давомида тўлиқ ремиссияси тасдиқланадиган бўлса, хомиладорликка рухсат бериш мумкин; 3) ХКнинг 3 ёки 4-чи босқичида, 5-йиллик турғун ремиссияси бўлган тақдирда ҳам, хомиладорлик туфайли албатта рецидивлар бўлади ва шунинг учун, бу гуруҳдаги бемор аёлларга хомиладор бўлиш ман этилади; 4) ХК фақат хомиладорлик даврида аниқланган бўлса-уни тўхтатиш ва сўнг комплекс даво ўтказиш тавсия қилинади; 5) Болалиқда ва ўсмирликда ХК бошдан ўтказилган бўлса-ю (у бола ва онага салбий таъсир қилмайди), касаллик рецидивланиб кўринмаётган бўлса, комплекс ўтказилган даводан 100%-ли самара олинган бўлса ва унинг натижаси бўлиб 5 йилдан узоқ давом этган ремиссия ишончли тасдиқланиб берилган бўлса (мутахассис гематолог жалб қилинган холда)-хомиладорлик ва туғруқ хавф туғдирмай ўтади, туғишга рухсат бериш мумкин.

#### Адабиётлар

1. Качковский М.А., Мамасолиев Н.С., Щукин Ю.В. Ички касалликлар -2015. – “Наманган нашриёти”-Б. 397-410.
2. Гематология: Врачлар учун қўлланма// Н. Н. Мамаев, С. И. Рябов тахрири остида. – СПб.: Махсус адабиёт. -2008-Б. 449-541.

3. Клиник гематология: Врачлар учун қўлланма//А-Н. Богданов ва б. қ. мухаррилиги билан. -СПб.:ООО"Форлиант нашриёти". -2008. -Б. 465-486.
4. С. Ю. Турсунов, Н. С. Мамасолиев Ички касалликларни аниқлаш ва даволаш. "Андижон нашриёти". -1997. -Б. 288-294.
5. Померанцев В.П., Цкипура Ю.И. Ички касалликларни аниқлаш ва даволаш бўйича қўлланма. Тула. -1994. -Б. 224-228.
6. Джон Нобель бўйича Умумий Шифокорлик Амалиёти. -Практика. -Москва. -2005-Б. 993-1064.
7. Шулутко Б.И., Макаренко С.В. Ички касалликларни аниқлаш ва даволаш бўйича стандартлар. -"ЭЛБИ-СПБ" Санкт-Петербург-2007. Б. 368-380.
8. Дори воситаларидан фойдаланиш бўйича Федерал қўлланма // -А.Г. Чучалин, В.В. Яснецова таҳрири билан. -Москва. -2015. -Б. 558-561.
9. Шейхтман М.М. Хомиладорларда экстрагенитал патологиялар бўйича қўлланма. -Триада X.-2008.-Б. 327-372.
10. Ички касалликларнинг таснифлари. Ташхисни шакллантиришга услубий ёндошувлар. "НиЖГМА нашриёти". Қуйи Новгород.-2015.-Б.35-54.
11. Қон тизими касалликларини дастуравий даволаш: қон тизими касалликларини ташхисоти ва даволаш протоколлари алгоритмлари тўплами //В. Г. Савченко таҳрири билан. -М.: Практика. -2012. -Б. 1054-1055.
12. Бун, Николас А. Девидсон бўйича ички касалликлар. Кардиология. Гематология: ўқув қўлланмаси//М: ГЭОТАР-Медиа. -2009. -Б. 281-286.
13. Клиник онкогематология: шифокорлар учун қўлланма//М. А. Волков умумий таҳрири билан. -2-чи нашри. қайта ишланган ва тўлдирилган. -М: Медицина. -2007-Б. 1117-1119.
14. Ариас Ф Хомиладорлик ва юқори хавфли туғруқлар //М. Медицина. -1989. -Б. 654-656.
15. Баркаган З. С. Геморрагик касалликлар ва синдромлар //М. -1988. -Б. 524-525.
16. Хомиладорликда клиник фармакология. Х. Л. Кьюмерле ва б.қ. умумий таҳрири билан //М. Медицина. -1987. -Т. 1-2.
17. Корчмару И.Ф., Параскова А.М. Хомиладорликни лимфогранулематознинг кечиши таъсирлари //Онкология масалалари. -1982-№7. -Б. 35-37.
18. Кулаков В.Ч., Прошина И.В. Шошинч тарзида туғруқни ўтказиш//Новгород-1996. -Б. 260-262.
19. Кулаков В. И., Серов В.Н., Абубакирова А. М. Акушерликдаги асосий патологик холатларда плазмаферез ва плазмафилтрация//РОСС. Акуш. ва гинекология ассоциацияси Хабарномаси.-1998.-№1. -Б. 68-69.



## ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И АКТУАЛЬНОСТЬ КАРДИОМИОПАТИИ

**Носиров Махаммаджон**

*Андижанский государственный медицинский институт*

Кардиомиопатия - это термин, обозначающий заболевания сердечной мышцы. Их также иногда называют просто увеличенным сердцем. У людей с этими заболеваниями очень большое, толстое или твердое сердце. Их сердца не могут перекачивать достаточно крови. Если не лечить, кардиомиопатия ухудшится. Они могут привести к сердечной недостаточности и нарушению сердечного ритма. Кардиомиопатия иногда может быть наследственной, но также может быть вызвана высоким кровяным давлением, диабетом, ожирением, нарушениями обмена веществ или инфекциями. В статье мы подумаем об актуальности этого заболевания и новых методах его лечения.

**Ключевые слова:** Кардиомиопатия, сердечная недостаточность, ритм сердца, повышенное артериальное давление, диабет, ожирение, нарушения обмена веществ, инфекции.

### KARDIOMIYOPATIYANING SAMARALI DAVOLASH USULLARI VA DOLZARBLIGI

Kardiomiopatiya bu yurak muskullarining kasalliklari uchun atama hisoblanadi. Ular ba'zan oddiygina kengaygan yurak deb ham ataladi. Bunday kasalliklarga chalingan odamlarning yuraklari juda katta, qalin yoki qattiq holatda bo'ladi. Ularning yuraklari qonni kerakli darajada haydab bera olmaydi. Davolash muolajalari olib borilmasa, kardiomiopatiya yomonlashadi. Ular yurak yetishmovchiligiga va yurak ritmining buzilishiga olib kelishi mumkin. Kardiomiopatiya ba'zan irsiy paydo bo'lishi mumkin, ammo u yuqori qon bosimi, diabet, semizlik, metabolic kasalliklar yoki infeksiyalardan ham kelib chiqishi mumkin. Maqolada ushbu kasallikning dolzarbligi va uni davolashning yangi metodlari haqida fikr yuritamiz.

**Kalit so'zlar:** Kardiomiopatiya, yurak yetichmovchiligi, yurak ritmi, yuqori qon bosimi, diabet, semizlik, metabolic kasalliklar, infeksiya.

### EFFECTIVE TREATMENT METHODS AND RELEVANCE OF CARDIOMYOPATHY

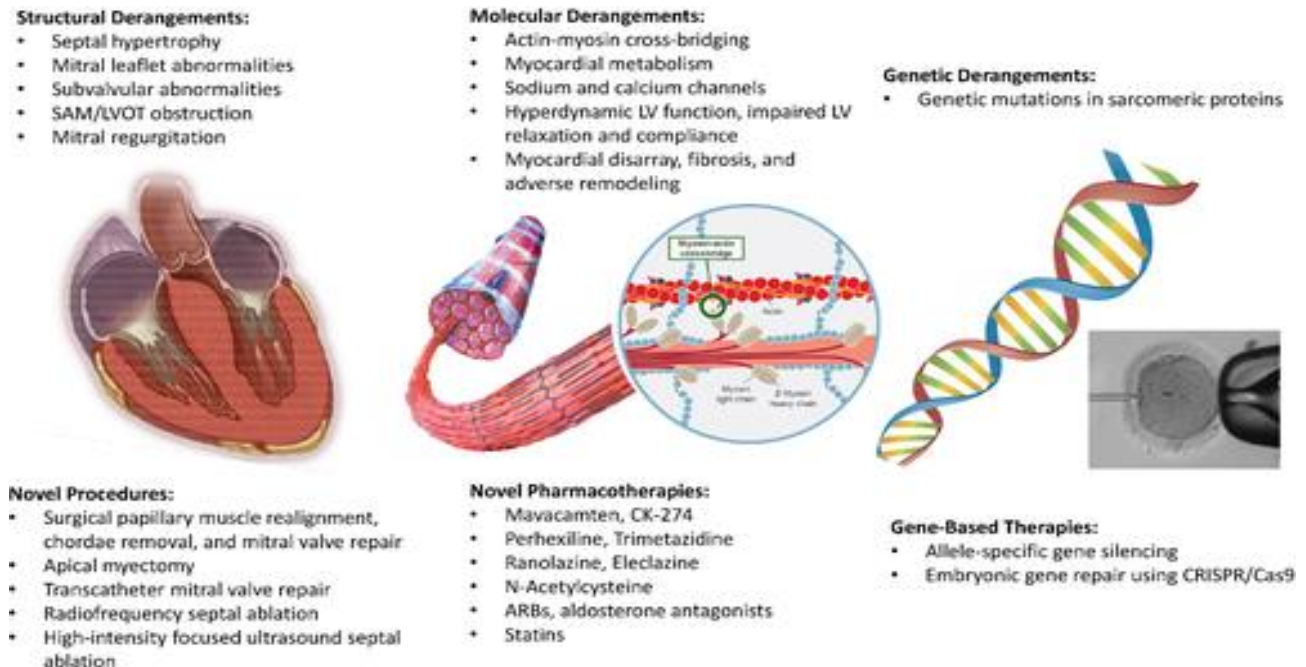
This is the term for diseases of the heart muscle. They're sometimes simply called enlarged heart. People with these conditions have hearts that are unusually big, thick, or stiff. Their hearts can't pump blood as well as they should. Without treatment, cardiomyopathy get worse. They can lead to heart failure and abnormal heart rhythms. Cardiomyopathy may sometimes run in families, but it can also be caused by high blood pressure, diabetes, obesity, metabolic diseases, or infections. In the article we will think about the relevance of this disease and new methods of its treatment.

**Keywords:** Cardiomyopathy, heart failure, heart rhythm, high blood pressure, diabetes, obesity, metabolic disorders, infection.

**Introduction:** Cardiomyopathy is a disease of the heart muscle that makes it harder for your heart to pump blood to the rest of your body. Cardiomyopathy can lead to heart failure. The main types of cardiomyopathy include dilated, hypertrophic and restrictive cardiomyopathy. Treatment - which might include medications, surgically implanted devices,

heart surgery or, in severe cases, a heart transplant - depends on which type of cardiomyopathy you have and how serious it is.

Also this article will review recent developments in pharmacotherapy, procedural techniques, and gene-based therapies (**Figure 1**).



**Figure 1.** Novel therapeutic targets in hypertrophic cardiomyopathy. (Left) Novel procedural approaches target cardiac structural abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. (Middle) Novel pharmacotherapies target abnormal cellular processes in hypertrophic cardiomyopathy. (Right) Allele-specific gene silencing and genome editing using CRISPR/Cas9 target the genetic underpinnings of hypertrophic cardiomyopathy. ARB, angiotensin II receptor blocker; LV, left ventricular; LVOT, left ventricular outflow tract; SAM, systolic anterior motion.

End-stage (ES) hypertrophic cardiomyopathy (HCM) has been considered a particularly grim and unfavorable disease complication, associated with substantial morbidity and mortality, frequently requiring heart transplant. According to conclusions which are belong to group of some scientists [1], Although ES remains an important complication of HCM, contemporary treatment strategies, including ICDs and heart transplant, are associated with significantly lower mortality than previously considered. Primary prevention ICDs should be considered when EF is <50% in HCM. Rapid heart failure progression is not an inevitable consequence of ES, and some patients experience extended periods of clinical stability.

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a heterogeneous genetic disorder most often caused by sarcomeric mutations resulting in left ventricular hypertrophy, fibrosis, hypercontractility, and reduced compliance. It is the most common inherited monogenic cardiac condition, affecting 0.2% of the population. Whereas currently available therapies for HCM have been effective in reducing morbidity, there remain important unmet needs in the treatment of both the obstructive and non-obstructive phenotypes. Novel pharmacotherapies directly target the molecular underpinnings of HCM, while innovative procedural techniques may soon offer minimally-invasive alternatives to current septal reduction therapy. With the

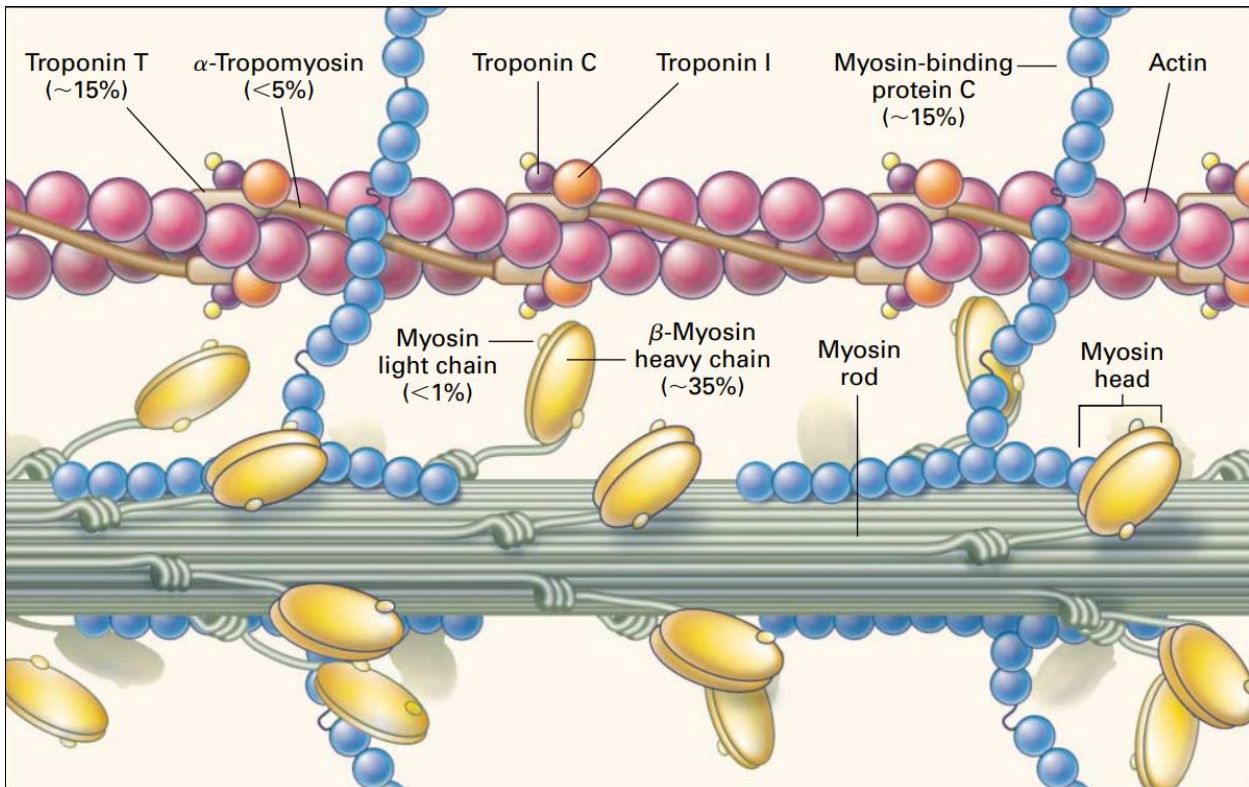
advent of embryonic gene editing, there now exists the potential to correct underlying genetic mutations that may result in disease.

Some group scientists [2] say that hypertrophic cardiomyopathy is a complex cardiac disease with unique pathophysiologic characteristics and a great diversity of morphologic, functional, and clinical features. The heterogeneity of the disease is accentuated by the fact that it afflicts patients of all ages. During the past few years, technological developments in implantable defibrillators and pacemakers have provided new therapeutic options for patients with the disease. In addition, rapid advances in our knowledge of the molecular defects responsible for hypertrophic cardiomyopathy have deepened our understanding of the disorder and have suggested new approaches to the assessment of prognosis. These recent developments, however, have also generated considerable uncertainty and raised new questions about the optimal management of hypertrophic cardiomyopathy.

Another group of scientists is of the opinion that, the main conclusion is that patients with rCS-complicating PPCM appear to benefit from mechanical cardiac unloading with a high 30-day survival rate of 100%. This applies to PPCM patients with isolated LV failure and LV-unloading with the Impella CP as well to those with biventricular failure and combined support with the Impella CP and VA-ECMO. MCS allowed for recovery of systolic function in two patients and bridge to LVAD in three patients. However, one patient suffered from overwhelming sepsis and died after explantation of the permanent LVAD after myocardial recovery 131 days after hospital admission. MCS obviously counteracted the severe shock status of our patients, as the CARDSHOCK risk score [3 ] and SAVE score [4] predicted a mortality of 36% and 42%, respectively. The Impella CP is a promising device for isolated LV failure in CS. [5] The Impella micro-axial pump unloads the left ventricle, thereby reducing LV end diastolic pressure, LV wall tension and myocardial oxygen consumption. Moreover, pulmonary capillary pressure routinely decreases on Impella support. [6,7] VA-ECMO is increasingly used in the treatment of CS to support oxygenation and maintain circulation. [8] However, retrograde blood flow from the arterial ECMO cannula results in increased LV afterload, distension of the left ventricle, thrombus formation and pulmonary congestion in patients with impaired LV function. Thus, the combination of the Impella and VA-ECMO is promising to prevent LV deterioration and to maintain perfusion and oxygenation in biventricular failure, hypoxaemia and intractable CS. Previously published data in patients with rCS indicate that biventricular unloading is feasible. They concluded their research with the following conclusions [9 ], mechanical circulatory support in patients with refractory cardiogenic shock complicating peripartum cardiomyopathy was associated with a 30-day survival of 100% and a favourable outcome. Notably, early left ventricular unloading combined with bromocriptine therapy was associated with left ventricular recovery. Therefore, an immediate transfer to a tertiary hospital experienced in mechanical circulatory support in combination with bromocriptine treatment seems indispensable for successful treatment of peripartum cardiomyopathy complicated by cardiogenic shock.

There are few opinions about the disease. Recent observations suggest that the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in the general population is higher (about 1 in 500) than previously thought. [10] The condition therefore appears to be a common genetic malformation of the heart. The clinical course varies markedly; some patients remain asymptomatic throughout life, some have severe symptoms of heart failure, and others die suddenly, often H in the absence of previous symptoms. The heterogeneous natural history of the disease and the fact that patients with severe symptoms are preferentially referred to tertiary care centers have been major impediments to assembling large study populations that truly represent the overall spectrum of the disease. Indeed, because most of the literature on hypertrophic cardiomyopathy is derived from investigations performed at tertiary care

centers, the clinical picture of the disease that has emerged from published studies is profoundly influenced by referral bias. [11-16] This is evident in the fact that the annual mortality figures for hypertrophic cardiomyopathy from such institutions (3 to 4 percent overall and up to 6 percent in children) [17-19] are substantially higher than those recently reported in unselected populations (1 percent or less). [11-16] These observations suggest that in a substantial proportion of patients the disease has a more favorable clinical course than previously believed.



**Figure 2. Components of the Sarcomere.**

*Cardiac contraction occurs when calcium binds the troponin complex (subunits C, I, and T) and  $\alpha$ -tropomyosin, making possible the myosin-actin interaction. Actin stimulates ATPase activity in the globular myosin head and results in the production of force along actin filaments. Cardiac myosin-binding protein C, arrayed transversely along the sarcomere, binds myosin and, when phosphorylated, modulates contraction. In hypertrophic cardiomyopathy, mutations may impair these and other protein interactions, result in ineffectual contraction of the sarcomere, and produce hypertrophy and disarray of myocytes. Percentages represent the estimated frequency with which a mutation on the corresponding gene causes hypertrophic cardiomyopathy.*

*Modified from Seidman and Seidman.*

Strategies for treatment should therefore rely on data from relatively unselected populations, as well as from studies at tertiary care referral centers, and on the clinical experience of physicians who have focused their investigative efforts on this disease and acquired particular expertise in its management. Molecular studies of the genetic alterations responsible for hypertrophic cardiomyopathy also provide insight into the heterogeneity of its clinical features. The disease can be caused by a mutation in one of four genes that encode proteins of the cardiac sarcomere: the  $\beta$ -myosin heavy-chain, cardiac troponin T,  $\alpha$ -tropomyosin, and myosin-binding protein C genes (**Figure 2**). [20-23] In addition, mutations

in the two genes encoding the myosin light chains have been reported in what appears to be a rare form of hypertrophic cardiomyopathy,<sup>38</sup> and other genes that cause the disease are likely to be found. [24] This etiologic complexity is further compounded by intragenic heterogeneity; more than 50 disease-causing mutations have been identified in these genes of the sarcomere. Hence, the precise molecular defect responsible for hypertrophic cardiomyopathy often differs in unrelated patients. The diverse clinical and genetic features of hypertrophic cardiomyopathy make it impossible to define precise guidelines for management. As in many diseases, it is often necessary to individualize therapy. In hypertrophic cardiomyopathy, the treatment of symptoms to improve quality of life and the identification of patients who are at high risk for sudden death and require aggressive therapy are two distinct issues that must be addressed by largely independent strategies.

Pharmacologic therapy to improve diastolic filling and possibly reduce myocardial ischemia is the primary means of relieving symptoms in hypertrophic cardiomyopathy; it is also the sole therapeutic option for patients without obstruction of the left ventricular outflow, who constitute the great majority of patients with this disease. Invasive interventions to abolish the outflow gradient should be considered only for the minority of patients (about 5 percent) who have both marked outflow obstruction and severe symptoms unresponsive to medical therapy.

Patients with symptomatic oHCM are generally offered first-line pharmacotherapy with  $\beta$ -blockers or the non-dihydropyridine calcium-channel blockers. [25-27] Disopyramide is effective as an add-on therapy, although it can be poorly tolerated. These medications have been the mainstay of treatment for decades and share in common their negative inotropic effect resulting in reduction of SAM/septal contact and LVOT obstruction. Despite their utility, current guideline-directed pharmacotherapies were never designed for the treatment of HCM and have limited evidence. In fact, there have been no randomized trials that demonstrate the efficacy of any agent over placebo in HCM, [28] and currently propranolol is the only Food and Drug Administration-approved drug based on a small study from 1966. [29] Moreover, non-obstructive HCM (noHCM), representing ~30% of HCM, remains poorly addressed with no known disease-modifying therapies. Recent evidence has also demonstrated important gender differences in HCM, with women being older and more symptomatic at presentation, and perhaps having lower survival when compared to men.

Tuohy, C. V., Kaul, S., Song, H. K., Nazer, B., & Heitner, S. B. gave own conclusions in own article [30]: Despite tremendous strides in improving care for patients suffering from HCM, there remains a significant burden of disease. In recent years, we have seen the emergence of novel pharmacotherapies, minimally-invasive procedures, and gene-directed approaches with the potential to fundamentally alter the therapeutic landscape. While most recent drug trials have failed, they have advanced our understanding of therapeutic targets, and there is promise for the myosin inhibitors. Surgical techniques continue to evolve and now frequently address the mitral valve, while novel procedures including transcatheter mitral valve repair, RF myocardial ablation, and HIFU may soon offer alternatives for patients with oHCM. Looking to the distant future, there is even the potential to address the very genetic mutations responsible for the disease and prevent transmission to future generations. We believe that this blossoming field offers tremendous opportunities for young investigators and clinicians working to improve quality of life for patients with HCM. Conflict of interest: S.B.H. has received research and consulting funding from MyoKardia Inc. and Cytokinetics Inc.; and he serves as co-chair on the Steering Committee for the EXPLORER-HCM study. The other authors have nothing to disclose. Certainly, we also agree with their opinions and we support it.

As for as some group scientists go said [31] that the management of VT/VF to prevent SCD after myocardial infarction remains challenging and calls for novel mechanistic-based non-invasive treatment. Identification of the arrhythmia critical sites and characterisation of the molecular signature unique to these sites can open avenues to targeted therapy and reduce off-target effects that have hampered systemic pharmacotherapy. Such advances are in line with precision medicine and a patient-tailored therapy. In addition, there are extra conclusions [32]. The last 60 years has brought unimaginable advances in our understanding of HCM. Only recently, however, drug development has started to exploit available knowledge and to provide innovative molecules addressing specific mechanisms of disease. In all likelihood, the present decade will witness a paradigm shift in targeted management of HCM patients, with implication potential reaching other fields of cardiovascular medicine overlapping this complex disease.

**Conclusion:** In conclusion, in this article we have reviewed the current status of cardiomyopathy. We also discussed the treatment options for this disease. We have analyzed the opinions and conclusions of several scientists on this topic. We believe that this article can be an impetus for further in-depth research.

### References

1. Ethan J. Rowin, Barry J. Maron, Richard T. Carrick, Parth P. Patel, Ben Koethe, Sophie Wells, and Martin S. Maron. *J Am CollCardiol.* 2020 Jun, 75 (24) 3033–3043.
2. Spirito, P., Seidman, C. E., McKenna, W. J., & Maron, B. J. (1997). The Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, 336(11), 775–785. doi:10.1056/nejm199703133361107.
3. Harjola VP, Lassus J, Sionis A, et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 501–509.
4. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, et al. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: The Survival After Venous-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J* 2015; 36: 2246–2256.
5. Sieweke JT, Berliner D, Tongers J, et al. Mortality in patients with cardiogenic shock treated with the Impella CP microaxial pump for isolated left ventricular failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018. Epub ahead of print 9 February 2018. DOI: 10.1177/2048872618757393.
6. Burzotta F, Trani C, Doshi SN, et al. Impella ventricular support in clinical practice: Collaborative viewpoint from a European expert user group. *Int J Cardiol* 2015; 201: 684–691.
7. Remmelink M, Sjauw KD, Henriques JP, et al. Effects of left ventricular unloading by Impella recover LP2.5 on coronary hemodynamics. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70: 532–537.
8. Sheu JJ, Tsai TH, Lee FY, et al. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2010; 38: 1810–1817.
9. Sieweke, J.-T., Pfeffer, T. J., Berliner, D., König, T., Hallbaum, M., Napp, L. C., ... Bauersachs, J. (2018). Cardiogenic shock complicating peripartum cardiomyopathy: Importance of early left ventricular unloading and bromocriptine therapy. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 204887261877787. doi:10.1177/2048872618777876.

10. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. *Circulation* 1995;92:785-9.
11. Shapiro LM, Zezulka A. Hypertrophic cardiomyopathy: a common disease with a good prognosis: five year experience of a district general hospital. *Br Heart J* 1983;50:530-3.
12. Kofflard MJ, Waldstein DJ, Vos J, ten Cate FJ. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy observed in a large clinic population. *Am J Cardiol* 1993;72:939-43.
13. Maron BJ, Spirito P. Impact of patient selection biases on the perception of hypertrophic cardiomyopathy and its natural history. *Am J Cardiol* 1993;72:970-2.
14. Spirito P, Rapezzi C, Autore C, et al. Prognosis of asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1994;90:2743-7.
15. Cecchi F, Olivetto I, Monterecci A, Santoro G, Dolara A, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1529-36.
16. Cannan CR, Reeder GS, Bailey KR, Melton LJ III, Gersh BJ. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy: a population-based study, 1976 through 1990. *Circulation* 1995;92:2488-95.
17. Maron BJ, Henry WL, Clark CE, Redwood DR, Roberts WC, Epstein SE. Asymmetric septal hypertrophy in childhood. *Circulation* 1976;53:9-18.
18. Fiddler GI, Tajik AJ, Weidman WH, McGoon DC, Ritter DG, Giuliani ER. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis in the young. *Am J Cardiol* 1978;42:793-9.
19. McKenna WJ, Deanfield J, Faruqi A, England D, Oakley CM, Goodwin JF. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981;47:532-8.
20. Seidman CE, Seidman JG. Gene mutations that cause familial hypertrophic - cardiomyopathy. In: Haber E, ed. *Molecular cardiovascular medicine*. New York: Scientific American, 1995:193-209.
21. Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, et al.  $\alpha$ -Tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 1994;77:701-12.
22. Watkins H, Anan R, Coviello DA, Spirito P, Seidman JG, Seidman CE. A de novo mutation in  $\alpha$ -tropomyosin that causes hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;91:2302-5.
23. Watkins H, Conner D, Thierfelder L, et al. Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995;11:434-7.
24. Bonne G, Carrier L, Bercovici J, et al. Cardiac myosin binding proteinC gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995;11:438-40
25. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, Nishimura RA, Ommen SR, Rakowski H, Seidman CE, Towbin JA, Udelson JE, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a

report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e212–e260.

26. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733–2779.

27. Seferovic PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Gal TB, Lund LH, Felix SB, Arbustini E, Caforio ALP, Farmakis D, Filippatos GS, Gialafos E, Kanjuh V, Krljanac G, Limongelli G, Linhart A, Lyon AR, Maksimovic R, Milicic D, Milinkovic I, Noutsias M, Oto A, Oto O, Pavlovic SU, Piepoli MF, Ristic AD, Rosano GM, Seggewiss H, Asanin M, Seferovic JP, Ruschitzka F, Celutkienė J, Jaarsma T, Mueller C, Moura B, Hill L, Volterrani M, Lopatin Y, Metra M, Backs J, Mullens W, Chioncel O, de Boer RA, Anker S, Rapezzi C, Coats AJ, Tschope C. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:553–576.

28. Spoladore R, Maron MS, D'Amato R, Camici PG, Olivetto I. Pharmacological treatment options for hypertrophic cardiomyopathy: high time for evidence. *Eur Heart J* 2012;33:1724–1733.

29. Cherian G, Brockington IF, Shah PM, Oakley CM, Goodwin JF. Beta-adrenergic blockade in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br Med J* 1966;1:895–898.

30. Tuohy, C. V., Kaul, S., Song, H. K., Nazer, B., & Heitner, S. B. (2020). Hypertrophic cardiomyopathy: the future of treatment. *European Journal of Heart Failure*. doi:10.1002/ejhf.1715.

31. Ventricular Arrhythmias in Ischemic Cardiomyopathy — New Avenues for Mechanism-Guided Treatment by Matthew Amoni, Eef Dries, Sebastian Ingelaere, Dylan Vermoortele, H. Llewelyn Roderick, Piet Claus, Rik Willems, and Karin R. Sipido. doi.org/10.3390/cells10102629.

32. Zampieri, M., Berteotti, M., Ferrantini, C., Tasseti, L., Gabriele, M., Tomberli, B., ... Olivetto, I. (2021). Pathophysiology and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: New Perspectives. *Current Heart Failure Reports*, 18(4), 169–179. doi:10.1007/s11897-021-00523-0.



## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ КАМНЕЙ В ПОЧКАХ

*Касимова Нихола Кадировна*

*Ишанчаева Нилуфар Кадировна*

*Рузи-ахунова Нилуфар Махмудовна*

*Андижанский государственный медицинский институт*

Почечный камень или нефролитиаз - твердое кристаллическое вещество, образующееся в почках из веществ, содержащихся в моче. Он может быть размером с песчинку или большим, как жемчуг. Часто камни в почках покидают организм без помощи врача. Но иногда камень может не исчезнуть. Он может прилипнуть к мочевыводящим путям, заблокировать отток мочи и вызывать сильную боль. В настоящее время разработаны современные методы лечения этого заболевания. Доступны лекарственные и хирургические методы лечения, которые развиваются из года в год. В этой статье мы обсудим современные методы лечения камней в почках.

**Ключевые слова:** Камни в почках, нефролитиаз, мочевыводящие пути, хирургия.

### BUYRAK TOSH KASALLIGINI DAVOLASHNING ZAMONAVIY USULLARI

Buyrakdagi tosh yoki nefrolitiaz - bu siydikdagi moddalardan buyrakda hosil bo'ladigan qattiq kristall moddadir. U qum donasidek mayda yoki marvariddek yirik bo'lishi ham mumkin. Ko'pincha buyrak toshlari shifokor yordamisiz ham organizmdan chiqib ketadi. Ammo ba'zida tosh yo'qolmasligi ham mumkin. U siydik yo'liga yopishib qolishi, siydik oqimini to'sib qo'yishi va kuchli og'riq keltirib chiqarishi mumkin. Hozirgi kunda ushbu kasallikni davolashning zamonaviy usullari ishlab chiqilgan. Davolashning medikamentoz va jarroxlilik usullari mavjud bo'lib, yil sayin rivojlanib bormoqda. Ushbu maqolada buyrak tosh kasalliklarini davolashning zamonaviy usullari haqida muhokama qilamiz.

**Kalit so'zlar:** Buyrak toshlari, nefrolitiaz, siydik yo'llari, jarrohlik.

### MODERN METHODS OF TREATMENT OF KIDNEY STONES

A kidney stone or nephrolithiasis is a solid piece of material that forms in the kidney from substances in the urine. It may be as small as a grain of sand or as large as a pearl. Most kidney stones pass out of the body without help from a doctor. But sometimes a stone will not go away. It may get stuck in the urinary tract, block the flow of urine and cause great pain. At present, modern methods of treatment of this disease have been developed. There are medical and surgical methods of treatment, which are developing every year. In this article we will discuss modern methods of treatment of kidney stones.

**Keywords:** Kidney stone, nephrolithiasis, urinary tract, surgical.

**Introduction:** Kidney stones are small "pebbles" of salt and mineral in the urine. The most common symptom is severe pain. Most stones pass on their own, but medical procedures are used to remove some kidney stones. Kidney stones are hard pebble-like objects that can form inside your kidneys. They're made of minerals and salts. You might hear your doctor call them renal calculi, nephrolithiasis, or urolithiasis. Kidney stones are small usually between the size of a kernel of corn and a grain of salt. They can form when your body has too much of certain minerals, and at the same time doesn't have enough liquid. The stones can be brown or yellow, and smooth or rough. Risk factors for kidney stones include whites are more likely to develop kidney stones than African Americans or other races, men are more likely than women to

have stones, but the number of women with stones has gone up in the past ten years and this may be connected to the rise in obesity in women compared to men, as obesity is a known risk factor for kidney stones. Doctors break down kidney stones into types. Knowing which kind you have could affect the treatment you get. They include: Calcium stones: These are the most common ones. Even just eating some foods very high in oxalates, such as rhubarb, or taking unusually high levels of vitamin D, can boost your chances of getting this type. You could get this kind if you typically don't drink enough water or if you sweat a lot and don't replace the fluids you lose. Cystine stones: This is the least common type. This is the least common type and due to a genetic mutation. In this situation your kidneys have trouble reabsorbing a compound called cystine, which ends up in the urine at higher levels and causes stones to form. Struvite stones: Infections, especially in the urinary tract, can cause this kind of stone. Uric acid stones: Eating large amounts of animal proteins can lead to uric acid buildup in your urine. That can eventually form a stone either with or without calcium. Risk factors include gout, diabetes, and chronic diarrhea.

The doctor may want you to save the stone so it can be tested. Knowing what kind of stone it is may help prevent you from having another one. If your stone is bigger or you can't pass it, you might be in a fair amount of pain. In this case, the doctor can break up the stone in a couple of ways, so your body can eventually get rid of it.

**Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL)** is one of the most used modalities in treatment of renal stones, but its effectiveness can be influenced by many factors related to the patient or the stone itself which may affect the success of stone disintegration. As for as some group scientists go said [1] that stone disease in the pediatric age group is known to have recurrence rates of approximately 30%–50% at later ages.[2] It is important to ensure complete stone clearance during the treatment of these children because residual stones may result in more frequent stone recurrences. When choosing the appropriate treatment approach for urolithiasis, the number, size, composition and location of stones, presence or degree of hydronephrosis, and anatomic factors such as ureteric anomalies, solitary kidney, pelviureteric junction obstruction, ureteral stricture, and morbid obesity should be noted [3]. Due to the short length of the ureter, and its greater flexibility and distensibility, it is known that stones fragmented with extracorporeal shockwave lithotripsy (SWL) pass more easily in children. SWL is easy to perform as an outpatient procedure with satisfactory stone-free (SF) rates. The main disadvantages of SWL are that it may require multiple sessions and each session would need anesthesia. Steinstrasse may form after SWL for large stones. In addition, it has a lower chance of success for cystine stones, lower pole stones, and stones larger than 2 cm [4,5]. With the development of the flexible endoscope and laser technology, retrograde intrarenal surgery (RIRS) may be applied to upper urinary tract stones with high success and low complication rates. After an initial experience in adult population, RIRS has also been successfully used for the pediatric age group. Park et al. reported that the application rate of SWL remained stable, while RIRS increased from 15% to 31% in the period between 2007 and 2014[5,6]. In the present study, we aimed to compare SWL and RIRS in pediatric patients with  $\leq 2$  cm upper urinary tract stones and to determine the predictive factors for success of both treatment modalities.

**Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL):** This is the most common procedure for kidney stones in the United States. It uses shock waves, which can blast the stone into little pieces. Then, the smaller pieces can more easily be passed in your urine. The treatment takes about an hour, and you can usually go home about an hour later. It doesn't involve any surgical cuts, but there's still some pain. Your doctor will talk about your options with you: sedation, local anesthesia (you're given something to numb the pain but stay awake), and general anesthesia (you're not awake during the procedure). This procedure offers the patient

the chance to have the stone fragmented inside the urinary tract without cutting or internal instruments. The technology focuses pressure waves from outside the body to the stone location and with a series of pressure waves delivered over a 1-hour treatment and with the help of general anesthesia, this procedure can break stones small enough to be able to be passed out of the urinary tract spontaneously. Stones in the kidney and ureter can be treated with this technology. Although many stone patients can be offered SWL, not all stones can be treated with SWL. Stones that are made of cystine and some types of calcium oxalate stones or if larger than half an inch maybe better treated with other technology. Patients may see blood in their urine after the treatment while passing the fragments and some patients may have pain passing fragments.

Elawady, Mahmoud and Samir gave own conclusions in own article [7]: ESWL is considered an important treatment option in the field of urology. It has the main benefits of high safety and low invasiveness nature. However, multiple studies have showed that percutaneous nephrolithotomy (PNL) and URS have higher stone free rate than ESWL. [8] So, it is necessary to determine the potential predictors for ESWL outcome and to define the ideal treatment option for each patient. [9] Hameed et al. [10] reported that successful fragmentation using ESWL was decreased in stones with HU >1350, which required application of more shock waves. El-Assmy et al. [11] used the Hounsfield value of the stones to predict stone composition and density, and the fragmentation success using ESWL, and selected HU >1000 as their cut off value. Also, Foda et al. [12] demonstrated that stone disintegration failed if the stone density was > 934 HU and Massoud et al. [13] reported that in patients with > 956.5 HU, ESWL should not be considered or offered to patients as a first treatment. In 2018 Waqas et al. [14] in a study on 203 patients reported that patients having stone density of less than 500HU were more likely to have stone clearance (93.8%), while patients having values greater than 1000HU were less likely to experience successful outcomes (24.5%). In our study, we found similar results the mean±SD of HU was 808.74±227.84 and the cutoff point for successful ESWL was ≤975. According to a study conducted by Park et al. In 2012 on 43 patients, 33 patients were stone free versus 10 patients had residual stones. The mean SSD was 7.825±1.215cm for the stone free group versus 9.203±1.451cm for the residual stone group (p<0.01). They described SSD as the only significant factor for prediction of ESWL success and they attributed that to loss of shock waves energy during penetration through excess body fat with increased SSD. Also, Badran et al. suggested that shock waves lose their energy by 10% to 20% for every 6-cm penetration and Perks et al. [15] defined 90mm as the threshold value for SSD beyond which the success rate decreases. While, Waqas et al.1 reported that SSD of 100mm as a cut off value with success rate of 71% in patients having SSD less than 100mm. We found similar results in our study, with the mean success value of SSD is 9.28±2.00 range from 6 to 14 cm while cutoff value of SSD was 86mm, with success rate of 70% in patients having SSD less than 86mm. Also, we noted that HU was better than SSD in predicting success of ESWL but without statistical significance. Pareek et al., [16] found that BMI was a significant predictor of success. Conversely, in our study, BMI failed to predict successful ESWL outcome, while SSD remained a significant predictor and this agrees with Ng et al. [17] and Choi et al. [18] who found that BMI was not a significant predictor of ESWL failure. They suggested that the effect of BMI is probably related to the distance of the stone from the skin, which reflects the shock wave path in the body. Waqas et al.1 noted that there was a correlation between the stone burden (stone size, surface area, and volume) and the success rate but this wasn't significant in the multivariate analysis. Similarly, Pareek et al. [16] showed that there was no significant difference between SF and RS groups as regard stone size. This agreed with our study, we have found that the difference in stone size was statistically insignificant between groups.

This can be explained by the homogeneity of stone size in our study population leading to a type I error. In contrast, Bandi et al. [19] concluded that stone volume was the best predictor of stone free status. The main disadvantages of our study are mainly the wide range of stone size 10–20mm, also we did not consider some factors like (stone volume, surface area, and Hounsfield density), pain, procedure complications and patient compliance. So, further multicenter studies on a larger number of patients are needed to validate our results. ESWL is one of the most used modalities in management of renal stones but its effectiveness is influenced with variable factors. So, better patient selection is paramount to improve ESWL outcome. We found that HU and SSD are the most powerful predictors of ESWL outcome and should be used for proper patient selection and planning the treatment of renal stones.

**Ureteroscopy:** This procedure treats stones in your kidneys and ureters. The doctor uses a thin, flexible scope to find and remove stones. They won't make any cuts in your skin, but you will be asleep during this procedure. The doctor will pass the scope through your bladder and ureter into your kidney. They'll use a small basket to remove small stones. If the stones are larger, the doctor will pass a laser through the scope to break them up. Most people go home the same day. The development of small fiberoptic telescopes both semi-rigid and flexible can now allow your urologist the ability to pass this device into the lower urinary tract through the urethra without an incision. He/she can pass the scope through the bladder and into the ureter and all the way into the kidney if needed, to be able to treat stones in any location. Small stones can be removed with the use of a tiny wire basket. Larger stones can be fragmented with the use of a holmium laser that creates tiny shock waves that break the stone into small fragments that can be passed out of the ureter. This procedure allows the urologist to visualize the stone during the treatment for safe fragmentation. Once the stone has been removed or fragmented, the urologist may place a temporary stent in the ureter. A stent is a small soft silicone tube (looks like a piece of green spaghetti) that helps the urine drain from the kidney into the bladder. This stent is completely within the body and does not require an external bag to collect urine. If a stent is placed, it will need to be removed by the urologist in 3 to 10 days. It is very important that the stent is removed as it can cause complications if left in place for an extended period of time (months). As for as some group scientists go said [20] that RIRS has gained increased popularity among the urological community. This is certainly because of the continuous technological advancements, which have continuously improved the RIRS performance but also to the perception of ease and safety of this procedure when compared with the other available treatment modalities, particularly percutaneous nephrolithotomy. Indeed, the reported advances in RIRS technique have significantly improved the outcomes of this procedure but care should be taken not to underestimate its potential challenges.

Another group of scientists is of the opinions that, Minimal invasive surgery technique is continuously developing, establishing new approaches for different pathologies and completing the idea of personalized treatment with significant benefits. Nephrolithiasis is one of the most frequent diseases in a urology department, and several methods are nowadays available for sustaining rapid results with minimal risks for the diagnosed patients. In particular cases of abnormal anatomy, associated lithiasis can be a difficult challenge, and proper surgical indications may be confusing. An ectopic pelvic kidney is an anomalous condition that originates from embryological development [21]. Reported incidence for this variety of pathology was estimated to be 1 to 220–3000 cases [22]. Renal drainage can be severely affected, and as a direct consequence, urolithiasis increases the risk of further complications [23, 24]. While stone access difficulties in an abnormal urinary tract were described in several studies, endourological treatment represented a challenging situation for urologists [22]. Shock wave lithotripsy (SWL) and percutaneous nephrolithotomy (PCNL) are

considered good alternatives but often raise technical difficulties, and success defined by the stone-free rate is frequently lower than those performed on patients with normal anatomy [25, 26]. Other approaches such as robotic, laparoscopic pyelolithotomy, or laparoscopic-assisted PCNL were also described during past years. Nowadays, retrograde intrarenal surgery gained more attention in treating stones, usually smaller than 2 cm according to the actual guidelines, and offers an appropriate alternative due to low complications and a high percentage of stone-free rate [27]. Over the years, much progress has been made which considerably improved surgical aspects. Some of these findings, like smaller caliber, increased deflection, more powerful laser sources, and high-quality cameras, made flexible ureteroscopy a solid option in accessing the pyelocaliceal system [28]. The most recent achievement in retrograde intrarenal surgery, the development of single-use ureteroscopes, represents a significant step in urology. Besides the technical advantages, which already demonstrated single-use scope's superiority compared to reusable ones, this complete sterile procedure definitely decreases the risk of hospital-associated infections. Some studies also sustain the idea of cost-effectiveness in favor of disposable devices [29]. Actual trends suggest personalized treatment for every patient according to the associated pathology following the idea of fewer complications, improved results, less hospital stay, and rapid social reintegration. Since flexible ureteroscopes already demonstrated their superiority compared to PCNL, SWL or laparoscopy even when accessing an abnormal urinary tract, this study aims to evaluate the advantages expressed in the safety and efficacy of single-use devices in challenging situations such as an ectopic pelvic kidney. Single-use flexible ureteroscopy represents a good alternative associated with a high stone-free rate and low complications when treating stones in cases with genetic malformations like an ectopic pelvic kidney. When dealing with large calculi greater than 2 cm, more than one session may be necessary to achieve a higher stone-free rate. Disposable ureteroscopes severely decrease the risk of newly appeared deflections during the intervention and almost annihilate the risk of crossed infections compared to reusable ones and represent a significant step into developing a personalized treatment for each patient.

**Percutaneous nephrolithotomy:** Another way doctors can get rid of a kidney stone is to cut a small hole in your back and through your kidney in order to remove the stone. If this procedure is done, you could have to stay in the hospital for several days. This procedure is recommended when stones in the kidney are too large to treat with SWL or ureteroscopy. PNL involves making a half incision (cut) in the side, after a needle is advanced to the inside of the kidney, a balloon is used to gently dilate an opening large enough for a rigid scope (nephroscope) to be passed from the back into the hollow center part of the kidney where the stone is located. An instrument passed through the nephroscope breaks up the stone and suctions out the pieces. Grasping forceps can also be used to remove fragments. This ability to fragment and remove fragments from the kidney makes PNL the best option for large stones. After the stone removal, either an internal stent or external drainage tube is needed to help the kidney recover from the stone removal. Patients usually remain in the hospital at least over night for this operation. Follow-up imaging will determine if all stones have been removed prior to removal of the stent or nephrostomy tube. Patients can usually return to normal activity after about 1-2 weeks.

Today, PCNL is not standardized in terms of technical considerations such as access tract size and devices used for stone disintegration. Standard PCNL enables the use of probes that make it possible for fragments to be both disintegrated and removed by suction through the same probe. Older devices that rely purely on ballistic or ultrasonic techniques are still viable and have proven their efficacy and safety over many years. New technological advances including single-probe dual-modality lithotripters using a combination of ultrasonic and

ballistic techniques are promising, and seem to be more effective than single-energy probes. Mini PCNL requires smaller probes for lithotripsy, and larger fragments cannot be extracted through the probe. However, small fragments resulting from laser lithotripsy can be effectively evacuated using the vacuum cleaner effect [30, 31]. New developments such as the use of laser lithotripsy in combination with suction devices in mini PCNL appear to be safe and effective, and may even further increase the efficacy and safety of mini PCNL. Moreover, laser probes are flexible and can be used in flexible endoscopic devices. There is limited quality evidence comparing standard and mini PCNL, although research has indicated that mini PCNL is associated with fewer bleeding complications and shorter hospital admissions [32]. However, a drawback of mini PCNL is that it apparently requires longer OR time [32]. On the other hand, the use of laser lithotripsy combined with suction may be a promising alternative that can potentially improve mini PCNL performance by shortening OR times [33, 34]. In that context, using supine positioning of patients during PCNL is a good alternative, especially in complex renal stone situations that require a combined approach (i.e., ECIRS). However, there is no evidence that one method is better than the other, such as standard PCNL with ballistic and/or ultrasonic disintegration or mini PCNL with laser disintegration. However, the evolution of different techniques has increased the possibilities of a personalized approach, in other words, the right method for the right patient.

Percutaneous nephrolithotomy (PCNL) was first described in 1976 by Fernström and Johansson as an operative technique for the removal of kidney stones through a percutaneous nephrostomy tract [35]. The approach was further developed in subsequent years, as illustrated by a case series published by Alken in 1981, which showed promising results in treatment of stones when using direct percutaneous ultrasound lithotripsy and stone extraction [36]. Further improvements in PCNL over the last decades have led to this method becoming one of the cornerstones in the treatment of large kidney stones, alongside shock wave lithotripsy (SWL) and retrograde intrarenal surgery (RIRS). In the EAU guidelines, PCNL is the standard procedure for large renal calculi (> 2 cm). The choice of endoscope, lithotripsy technique, and access tract size is made at the discretion of the surgeon and is not standardized [37]. The evolution of smaller tract sizes with the mini PCNL procedure and the effect of that approach on complication rates and stone-free rates (SFRs) are still not clear, and there is a scarcity of randomized controlled trials and high-quality research in this area. To evaluate the balance between existing evidence, expert opinions, and the safety and efficacy of new technological improvements in lithotripsy in PCNL, key opinion leaders in the field were invited to evaluate and discuss the available evidence at a 2-day meeting entitled "Consultation on Kidney Stones: Aspects of Intracorporeal Lithotripsy" held in Copenhagen, Denmark, in September 2019. The experts were assigned different topics and prepared their presentations through scoping reviews achieved by scanning the literature using PubMed, EMBASE, and Web of Science. The first day of the meeting was open only to the experts, who first presented their topics for each other, after which the presentations were discussed within the group and were subsequently adjusted if necessary. The second day was open to a global audience, with all the experts giving their presentations, and this was followed by free discussions.

**Laparoscopic, robotic, open surgery.** These procedures are rarely used to remove stones. They are used only if all other less invasive procedures fail. They require a hospital stay and have a longer recovery period. All three of the treatment options require anesthesia for the treatment. In most cases general anesthesia is used at our treatment center. This allows safer and more accurate treatment for most patients. When SWL or PNL is planned, patients are asked to stay off medications that may increase the risk of bleeding for 10 to 14 days. (Aspirin, non-steroidal meds like Motrin, Advil, or Aleve) and some over the counter

meds like fish oil, vitamin E, ginkgo, and St John's wort. If patients need to remain on blood thinners for medical reasons, then ureteroscopy and laser lithotripsy may be the best choice. SWL is not an option for pregnant patients.

**Conclusion:** In conclusion, In this article we discussed modern methods of treatment of kidney stones. We have analyzed the opinions and conclusions of several scientists on this topic. We believe that this article can be an impetus for further in-depth research.

### References:

1. Yavuz Guler and Akif Erbin. Comparison of extracorporeal shockwave lithotripsy and retrograde intrarenal surgery in the treatment of renal pelvic and proximal ureteral stones  $\leq 2$  cm in children. 2020 Oct 1. doi: 10.4103/iju.IJU\_116\_20 PMID: 33376264
2. Tasian GE, Kabarriti AE, Kalmus A, Furth SL. Kidney stone recurrence among children and adolescents. *J Urol.* 2017;197:246–52
3. Jobs K, Rakowska M, Paturej A. Urolithiasis in the pediatric population - current opinion on epidemiology, pathophysiology, diagnostic evaluation and treatment. *Dev Period Med.* 2018;22:201–8
4. Slavković A, Radovanović M, Sirić Z, Vlajković M, Stefanović V. Extracorporeal shock wave lithotripsy for cystine urolithiasis in children: Outcome and complications. *Int Urol Nephrol.* 2002;34:457–61
5. Khan M, Lal M, Kash DP, Hussain M, Rizvi S. Anatomical factors predicting lower calyceal stone clearance after extracorporeal shockwave lithotripsy. *African J Urol.* 2016;22:96–100
6. Park HK, Kim JH, Min GE, Choi WS, Li S, Chung KJ, et al. Change of trends in the treatment modality for pediatric nephrolithiasis: Retrospective analysis of a US-based insurance claims database. *J Endourol.* 2019;33:614–8
7. Elawady, H., Mahmoud, M. A., & Samir, M. (2021). Can we successfully predict the outcome for extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) for medium size renal stones? A single-center experience. *Urologia Journal*, 039156032110163. doi:10.1177/03915603211016355
8. Wolf JS Jr. Treatment selection and outcomes: ureteral calculi. *Urol Clin N Am* 2007; 34(3): 421–430
9. Yamashita S, Kohjimoto Y, Iguchi T, et al. Ureteral wall volume at ureteral stone site is a critical predictor for shock wave lithotripsy outcomes: comparison with ureteral wall thickness and area. *Urolithiasis* 2020; 48(4): 361–368
10. Hameed DA, Elgammal MA, ElGanainy EO, et al. Comparing non contrast computerized tomography criteria versus dual X-ray absorptiometry as predictors of radioopaque upper urinary tract stone fragmentation after electromagnetic shockwave lithotripsy. *Urolithiasis* 2013; 41: 511–515
11. El-Assmy A, Abou-el-Ghar ME, El-Nahas AR, et al. Multidetector computed tomography: role in determination of urinary stones composition and disintegration with extracorporeal shock wave lithotripsy – an in vitro study. *Urology* 2011; 77: 286–290
12. Foda V, Abd eldaeim H, Youssif M, et al. Calculating the number of shock waves, expulsion time, and optimum stone parameters based on noncontrast computerized tomography characteristics. *Urology* 2013; 82(5): 1026–1031
13. Massoud AM, Abdelbary AM, Al-Dessoukey AA, et al. The success of extracorporeal shock-wave lithotripsy based on the stone-attenuation value from non-contrast computed tomography. *Arab J Urol* 2014; 12(2): 155–161

14. Badran YA, Abdelaziz AS, Shehab MA, et al. Is scoring system of computed tomography based metric parameters can accurately predicts shock wave lithotripsy stone-free rates and aid in the development of treatment strategies? *Urol Ann* 2016; 8: 197–202
15. Perks AE, Schuler TD, Lee J, et al. Stone attenuation and skin-to-stone distance on computed tomography predicts for stone fragmentation by shock wave lithotripsy. *Urology* 2008; 72: 765–769
16. Pareek G, Armenakas NA, Panagopoulos G, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy success based on body mass index and Hounsfield units. *Urology* 2005; 65: 33–36
17. Ng CF, Siu DY, Wong A, et al. Development of a scoring system from non-contrast computerized tomography measurements to improve the selection of upper ureteral stone for extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urology* 2009; 181: 1151–1157
18. Choi JW, Song PH and Kim HT. Predictive factors of the outcome of extracorporeal shockwave lithotripsy for ureteral stones. *Korean J Urol* 2012; 53: 424–443
19. Bandi G, Meiners RJ, Pickhardt PJ, et al. Stone measurement by volumetric three-dimensional computed tomography for predicting the outcome after extracorporeal shock wave lithotripsy. *BJU Int* 2009; 103(4): 524–528
20. Falagario, Ugo Giovannia; Caldò, Beppeb; Auciello, Marioa; Carrieri, Giuseppea; Cormio, Luigia. Advanced ureteroscopic techniques for the management of kidney stones. doi: 10.1097/MOU.0000000000000835
21. Wein AJ, Kavoussi LR, Campbell MF. *Campbell-Walsh Urology*. 11th edn. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015
22. Zafar FS, Lingeman JE. Value of laparoscopy in the management of calculi complicating renal malformations. *J Endourol*. 1996;10:379–383
23. Raj GV, Auge BK, Assimos D, et al. Metabolic abnormalities associated with renal calculi in patients with horseshoe kidney. *J Endourol*. 2004;18:157–161
24. Tepeler A, Sehgal PD, Akman T, et al. Factors affecting outcomes of percutaneous nephrolithotomy in horseshoe kidneys. *Urology*. 2014;84(6):1290–1294
25. Tunc L, Tokgoz H, Tan MO, et al. Stones in anomalous kidneys: results of treatment by shockwave lithotripsy in 150 patients. *Int J Urol*. 2004;11(10):831–836
26. Viola D, Anagnostou T, Thompson TJ, et al. Sixteen years of experience with stone management in horseshoe kidneys. *Urol Int*. 2007;78(3):214–218
27. Lee JW, Park J, Lee SB, Son H, Cho SY, Jeong H. Mini-percutaneous nephrolithotomy vs retrograde intrarenal surgery for renal stones larger than 10 mm: a prospective randomized controlled trial. *Urology*. 2015;86:873e7
28. Guisti G, Proietti S, Peshechera R, et al. Sky is the limit for ureteroscopy: extending the indications and special circumstances. *World J Urol*. 2015;33:257–273
29. Laurian BD, Bhaskar KS, Etienne XK, et al. Characteristics of current digital single-use flexible ureteroscopes versus their reusable counterparts>an in-vitro comparative analysis. *Transl Androl Urol*. 2015;8(Suppl 4):S359–S370
30. Nagele U, Nicklas A (2016) Vacuum cleaner effect, purging effect, active and passive wash out: a new terminology in hydrodynamic stone retrieval is arising–Does it affect our endourologic routine? *World J Urol* 34:143–144. doi.org/10.1007/s00345-015-1575-7
31. Nicklas AP, Schilling D, Bader MJ et al (2015) The vacuum cleaner effect in minimally invasive percutaneous nephrolitholapaxy. *World J Urol* 33:1847–1853. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1541-4>
32. Zhu W, Liu Y, Liu L et al (2015) Minimally invasive versus standard percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis. *Urolithiasis* 43:563–570. <https://doi.org/10.1007/s00240-015-0808-y>



33. Karakan T, Kilinc MF, Doluoglu OG et al (2017) The modified ultra-mini percutaneous nephrolithotomy technique and comparison with standard nephrolithotomy: a randomized prospective study. *Urolithiasis* 45:209–213. <https://doi.org/10.1007/s00240-016-0890-9>
34. Song L, Chen Z, Liu T et al (2011) The application of a patented system to minimally invasive percutaneous nephrolithotomy. *J Endourol* 25:1281–1286. <https://doi.org/10.1089/end.2011.0032>
35. Fernstrom I, Johansson B (1976) Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. *Scand J Urol Nephrol* 10:257–259 <https://doi.org/10.1080/21681805.1976.11882084>
36. Alken P, Hutschenreiter G, Gunther R, Marberger M (1981) Percutaneous stone manipulation. *J Urol* 125:463–466. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)55073-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)55073-9)
37. Turk C, Petrik A, Sarica K et al (2016) EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis. *Eur Urol* 69:475–482. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.041>

## **СОСТОЯНИЕ СИМПАТИКО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ**

**Вахабов Бахромжон Муминжанович**

**Латипова Кимё Юсуповна**

**Усманов Бобирмирза Бахрамович**

**Атаханова Сафия Кахраманжановна**

*Андижанский государственный медицинский институт*

**Олимов Азизбек Алижонович**

*Ташкентская медицинская академия*

Представлены особенности нарушений симпатико-адреналовой системы и цитокинового статуса у больных ишемической болезнью сердца при семейной гиперхолестеринемии. Обследовано 144 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет, со средним возрастом  $43,8 \pm 7,2$  года и 15 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 50 лет, со средним возрастом  $41,4 \pm 3,5$  года. Проведены клинические, инструментальные и специальные методы исследования. Выявлено, что при семейной гиперхолестеринемии отмечаются выраженные изменения симпатико-адреналовой системы и цитокинового статуса, которые более выраженной степени наблюдаются у больных СГХС с клиническими признаками ИБС.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца, симпатикоадреналовая система, катехоламины, цитокины.

### **OILAVIY GIPERXOLESTERINEMIYADA YURAK ISHEMIK KASALLIGI ANIQLANGAN BEMORLARDA SIMPATIKO-ADRENAL TIZIMINING VA SITOKIN STATUSINING HOLATI**

Oilaviy giperholesterinemiya yurak ishemik kasalligi aniqlanganda simpatiko-adrenal tizimning buzilishi va sitokin statusning xususiyatlari keltirilgan. Tadqiqotda 18 yoshdan 65 yoshgacha bo'lgan 144 erkak va ayol ishtirok etdi, ularning o'rtacha yoshi  $43,8 \pm 7,2$  yil va 20 yoshdan 50 yoshgacha bo'lgan 15 nafar nisbatdan sog'lom, o'rtacha yoshi  $41,4 \pm 3,5$  yilni tashkil etdi. Bemorlarga klinik, instrumental va maxsus tekshiruv usullari o'tkazilgan. Oilaviy giperholesterinemiya simpato-adrenal tizimda va sitokin statusida sezilarli o'zgarishlar mavjudligi aniqlandi, bu o'zgarishlar yurak ishemik kasalligi klinik belgilari kuzatilgan bemorlarda yaq'qol namoyon bo'ldi.

**Kalitli so'zlar:** oilaviy giperholesterinemiya, yurak ishemik kasalligi, simpato-adrenal tizim, katexolaminlar, sitokinlar.

### **CONDITION OF THE SYMPATHETIC ADRENAL SYSTEM AND CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN THE FAMILY HYPERCHOLESTEROLEMIA**

Presented the violations of the sympathetic adrenal system and cytokine status in patients with coronary heart disease in the family hypercholesterolemia. 144 men and women at the age of 18 to 65 years, with an average age  $43,8 \pm 7,2$  years and 15 practically healthy persons aged 20 to 50 years, with an average age  $41,4 \pm 3,5$  of the. Clinical, instrumental and special research methods were carried out. It was revealed that in the art of hypercholesterinemia, the pronounced changes of sympathetic adrenal system and cytokine status, which are more pronounced extent in patients with family hypercholesterolemia with clinical signs of CHD.

**Keywords:** family hypercholesterolemia, coronary heart disease, sympathetic adrenal system, catecholamines, cytokines.

**Введение.** В последние годы произошла переоценка ключевых положений патогенеза атеросклероза и ишемической болезни сердца. Установлено, что воспаление – важнейший признак развития атеросклероза, которое может определять его прогрессирование и приводить к сосудистой дисфункции и разрыву бляшки с последующей тромботической окклюзией и развитием сердечно-сосудистых осложнений (Алекперов Э.З. и соавт., 2014; Centurion O.A., 2016). Установлено, что влияние гиперпродукции провоспалительных цитокинов на прогрессирование ИБС реализуется путем прямого повреждающего действия, оказываемого прежде всего фактором некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинами (ИЛ) -1, -6 на кардиомиоциты и периферические ткани организма человека, модулирования активности нейрогуморальных систем (в частности САС и РААС), продукции оксида азота (NO) и других факторов метаболизма. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что для понимания патогенеза ИБС необходимо дальнейшее изучение систем регуляции кровообращения, в частности симпатико-адреналовой системы (САС). Сведения, касающиеся влияния катехоламинов (КА) на развитие клеточного или гуморального иммунного ответа немногочисленны. По ним можно предположить, что в результате развития ответной реакции на стресс подавляются процессы иммуно-воспалительных реакций.

**Цель исследования:** изучение состояния САС и уровней про- и противовоспалительных цитокинов у больных ИБС при семейной гиперхолестеринемии (СГХС).

**Материал и методы исследования.** Обследовано 144 человек с СГХС: 96 мужчин, 48 женщин в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст которых составил  $43,8 \pm 7,2$  года и 15 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 50 лет, со средним возрастом  $41,4 \pm 3,5$  года. В исследование были включены пациенты старше 18 лет с определенной и вероятной СГХС, согласно критериям Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) В зависимости от проявлений клинических признаков ИБС обследуемые были рандомизированы на 3 группы: I – контрольная, здоровые,  $n=15$ ; II – СГХС без признаков ИБС,  $n=56$  (38,9%); III – СГХС с признаками ИБС,  $n=98$  (61,1%). Определение общего ХС, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) проводили биохимическими экспресс – анализаторами «ReflotronPlus» («Roche», Германия). Содержание ЛПНП, ЛПОНП рассчитывали по формуле А.Н.Климова. Исследовалась суточная экскреция с мочой свободных и конъюгированных форм катехоламинов (КА) флюориметрическим методом.

Определение продуктов ПОЛ в сыворотке крови производили по методу Б.В.Гаврилова. Определение МАО в сыворотке крови проводили по методу А.И. Балаклеевского. Цитокиновый статус определяли по уровню интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Неспецифическое воспаление определяли по уровню высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) иммунотурбодиметрическим методом наборами фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критериев Стьюдента.

**Обсуждение.** Сравнительная характеристика показателей липидного спектра крови исследуемых групп приведены в таблице 1.

Таблица 1

**Некоторые клинические и биохимические показатели липидов и продуктов ПОЛ в сыворотке крови обследованных с СГХС и у здоровых, (P<0,001).**

Показатели	Здоровые (n=15)	СГХС без ИБС (n=56)	СГХС с ИБС (n=98)
Сухожильные ксантомы, абс (%)	-	44 (78,6)	89 (91)
ОХС, ммоль/л	4,5±0,3	7,5±1,2*	8,23±1,3 <sup>^</sup>
ТГ, ммоль/л	1,3±0,1	1,6±0,1*	1,8±0,1 <sup>^</sup>
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1±0,3	6,3±0,4*	6,9±0,4 <sup>^</sup>
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,1	1,0±0,1*	1,1±0,1 <sup>^</sup>
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,28±0,02	0,34±0,02*	0,36±0,02 <sup>^</sup>
ИА, ед	3.1±0,1	6.4±0,2*	6.7±0,2 <sup>^</sup>
МДА, нмоль/л	3,6±0,5	6,2±0,8*	7,8±0,7 <sup>^</sup>

**Примечание:** ИА – индекс атерогенности; МДА – малоновый диальдегид; \*, <sup>^</sup> – различия по отношению к контрольной группе достоверны (P<0,001).

При изучении суточной экскреции КА, ДОФА наблюдаются следующие изменения (табл. 2). Во II-й группе отмечается статистически достоверное (p<0,001) повышение суточной экскреции адреналина (А) свободного на 24,4%, конъюгированного на 28,9 % и суммарного на 26,5% по отношению к контрольной группе. Экскреция свободного норадреналина (НА) увеличена на 12,1%, конъюгированного – на 16,8% и суммарного – на 14,4% по отношению к группе контроля (p<0,001). Дофамин (ДА) свободный, конъюгированный, суммарный повышен на 8,5%; 10%; 9,3% соответственно по отношению к контролю (p<0,05). ДОФА на 4,5% увеличена по отношению к контрольной группе (p<0,001). В III-й группе отмечается понижение суточной экскреции катехоламинов, в частности; А свободного на 31,1%, конъюгированного на 23,7%, суммарного на 27,7% по отношению к контрольной группе (p<0,001). НА свободный, конъюгированный, суммарный уменьшен на 31,3%, 25,3%, 29,3% соответственно по сравнению со здоровыми (p<0,001). Происходит уменьшение экскреции ДА: свободного – на 51,1%, конъюгированного – 46,6%, суммарного – на 48,8% по отношению к контролю (p<0,001). ДОФА снижена на 22,0% по отношению к I -й группе (p<0,001).

При исследовании активности MAO при СГХС выявили достоверное снижение активности фермента во всех обследуемых группах по отношению к контрольной группе (табл. № 2). В группе контроля активность MAO составила 0,07 ± 0,001 ед/экс. Во II -й группе активность MAO составила 0,05 ± 0,003 ед/экс., что на 28,6% ниже контроля (p<0,001). В III-й группе отмечается значительное понижение активности фермента на 42,9% по отношению к группе контроля и составила 0,04 ± 0,004 ед/экс. (p<0,001).

Показатели ПОЛ во всех исследуемых группах достоверно отличались от таковых в контрольной группе. В контрольной группе, уровень малонового диальдегида (МДА)-вторичного продукта ПОЛ, колебался в пределах 2,1 – 4,4 нмоль/мл, в среднем 3,6±0,5 нмоль/мл. Во II -й группе отмечается статистически достоверное повышение уровня МДА на 72,2% по отношению к контрольной группе (p<0,001). В III-й группе отмечается повышение уровня МДА на 116,6 % по отношению к показателям контроля (p<0,001) (табл. 1).

Таблица 2

Суточная экскреция КА и активность MAO у практически здоровых и пациентов с СГХС,  $P < 0,001$

Группа	А, мкг/сут	НА, мкг/сут	ДА, мкг/сут	ДОФА, мкг/сут	MAO, ед/экс
I – Контрольная				46,4±0,6	0,07±0,001
свободный	4,5±0,1	9,9±0,1	140,4±5,2		
конъюгированный	3,8±0,1	8,7±0,1	152,8±5,5		
суммарный	8,3±0,2	18,8±0,2	292,2±9,4		
II – СГХС без ИБС				48,5±0,8	0,05±0,003
свободный	5,6±0,1	11,1±0,1	152,4±6,3		
конъюгированный	4,9±0,1	10,4±0,1	167,0±5,2		
суммарный	10,5±0,2	21,5±0,4	319,4±10,0		
III – СГХС с ИБС				36,2±0,6	0,038±0,003
свободный	3,1±0,1	6,8±0,1	68,6±3,2		
конъюгированный	2,9±0,1	6,5±0,1	81,1±4,1		
суммарный	6,0±0,2	13,3±0,2	149,7±7,4		

В нашем исследовании у больных ОКС оценивались показатели неспецифического воспаления – цитокины: ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α и вч-СРБ.

Таблица 3

Показатели цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови у больных СГХС без ИБС

Показатели	Группы больных		
	СГХС без ИБС (n=56)	Контроль (n=15)	P
ИЛ-6 (пг/мл)	15,3±2,1	8,5±0,9	<0,001
ИЛ-10 (пг/мл)	8,4±0,4	8,2±0,7	>0,05

Таблица 4

Показатели цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови у больных СГХС с ИБС

Показатели	Группы больных		
	СГХС с ИБС (n=98)	Контроль (n=15)	P
ИЛ-6 (пг/мл)	24,5±0,9	8,5±0,9	<0,001
ИЛ-10 (пг/мл)	8,1±0,7	8,2±0,7	>0,05

Было проведено изучение ФНО-α и вч-СРБ у больных СГХС без и с ИБС. Сравнительная оценка показателей ФНО-α и вч-СРБ в сыворотке крови у здоровых и пациентов СГХС без клинических признаков ИБС показала, что у больных с СГХС уровни ФНО-α и СРБ составили 13,4±2,2 и 2,7±0,1 что соответственно в 1,76 раза ( $p < 0,001$ ) и 2,5 раз ( $p < 0,001$ ) больше показателей контроля (табл. 5). Такие тенденции в более выраженной степени отмечаются в группе больных СГХС с клиническими признаками ИБС (табл. 5). Так, уровень ФНО-α у больных составил в среднем 18,5±1,8, что в 2,4 раза выше ( $p < 0,001$ ) показателей контроля, а среднее значение вч-СРБ составило 3,8±0,1 мг/мл, что в 3,45 раза выше ( $p < 0,001$ ) показателей контроля.

Таблица 5

## Показатели ФНО-α и вч-СРБ в сыворотке крови у пациентов с СГХС

Показатели	Группы обследованных лиц			Р
	СГХС без ИБС (n=56)	СГХС с ИБС (n=98)	Контроль (n=15)	
ФНО-α (пг/мл)	13,4±2,2	18,5±1,8	7,6±0,7	<0,001
вч-СРБ (мг/мл)	2,7±0,1	3,8±0,1	1,1±0,1	<0,001

Таким образом, проблема функционального состояния САС у больных ИБС, её взаимосвязь с особенностями течения заболевания, формированием осложнений является предметом обсуждений. Одно из центральных мест сложном взаимодействии различных систем регуляции принадлежит САС, что связано с широчайшим спектром её эффектов (6). Активация САС, путём прямых трофических эффектов, сопровождается целым рядом структурных изменений, прежде всего в сосудистой стенке и миокарде. Структурные изменения в сосудах принимают непосредственное участие в формировании ишемии миокарда, инсульта и поражение других органов мишеней.

Повышение активности САС при семейной гиперхолестеринемии может расцениваться как компенсаторное, обеспечивающее мобилизацию защитных сил организма, повышение энергоснабжения миокарда. Дальнейший рост напряжения активности САС направлен на мобилизацию внутренних резервов организма. Однако на одной из стадий этого процесса начинает проявляться катаболическая направленность эффектов САС, а дальнейшее повышение активности которой, становится одной из основных элементов формирования ИБС и её осложнений.

Результаты проведённых исследований показали, что при СГХС происходит умеренная активация САС, связанная с повышением экскреции катехоламинов: А, НА, ДОФА в 1,27; 1,14; 1,05 раза соответственно ( $p < 0,001$ ), ДА в 1,09 раза ( $p < 0,05$ ) по отношению к здоровым. Эти данные совпадают с данными Л.М. Доборджигинидзе, Н.А. Грацианского и соавт., А.И. Нестеровой (2000 г). В свою очередь при СГХС у пациентов с хроническими формами ИБС происходит равнозначное уменьшение суточной экскреции катехоламинов: А, НА, ДА в 1,38; 1,41; 1,96 раза соответственно ( $p < 0,001$ ), ДОФА в 1,28 раза ( $p < 0,05$ ) по отношению к контролю. У пациентов СГХС с наличием хронических форм ИБС угнетение активности САС проявляется понижением гормонального и медиаторного звена, также происходит понижение резервных возможностей за счёт уменьшения выделения ДОФА ( $p < 0,05$ ) и дофамина ( $p < 0,001$ ). Известно, что понижение уровня катехоламинов при сердечно-сосудистых заболеваниях может явиться предиктором развития аритмий, асистолий, угрозы внезапной смерти в стрессовых ситуациях (10).

В настоящее время достоверно известно, что активация перекисных свободнорадикальных процессов лежит в основе патогенеза многих заболеваний внутренних органов. Процессы ПОЛ обуславливают накопление окисленных ЛПНП, что приводит к нарушению микроциркуляции (10). С этой точки зрения особенно интересным стало изучение процессов ПОЛ при СГХС, так как основным биохимическим показателем крови является повышение ЛПНП. Установлено, что при ИБС и атеросклерозе имеет место усиление ПОЛ. Интенсивность ПОЛ отражает степень метаболических расстройств в организме (8). Полученные нами результаты свидетельствуют о повышении процессов ПОЛ при СГХС без ИБС в 1,72 раза ( $p < 0,001$ ), а наиболее выраженная интенсификация процессов ПОЛ отмечаются при хронических формах ИБС, превышающая показатели контроля в 2,16 раза ( $p < 0,001$ ).

Как известно, в условиях перекисного окисления липидов ключевой фермент окисления биогенных аминов – MAO, может претерпевать существенную трансформацию каталитических свойств, вследствие которого понижается его активность к моноаминам (7). Нами была изучена активность MAO у здоровых и пациентов СГХС с ИБС и без клинических проявлений ИБС, в ходе наблюдения выявлено, что функциональная активность MAO претерпевает значительные изменения в зависимости от степени проявления сердечно-сосудистой патологии. Так у пациентов СГХС без клинических форм ИБС отмечается понижение активности MAO в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ). А у пациентов СГХС с ИБС отмечается наименьшая активность фермента, которая в 1,75 раз ( $p < 0,001$ ) ниже показателей группы контроля, что подтверждает качественное нарушение её каталитических свойств.

Полученные результаты свидетельствуют, что у больных семейной гиперхолестеринемией чётко прослеживается высокодостоверная, сильная позитивного характера связь А и НА с уровнем цитокина IL-6 ( $r = 0,97$  и  $r = 0,94$ ;  $p < 0,01$ ) и цитокина IL-10 ( $r = 0,93$  и  $r = 0,94$ ;  $p < 0,01$ ). Следовательно, цитокины безусловно являются ведущими факторами нарушения активности САС, в том числе и при СГХС.

**Заключение.** Полученные данные выявили, что развитию и прогрессированию ИБС при СГХС сопутствуют нарушения функционирования САС. Повышенный симпатический тонус ведёт к целому ряду метаболических, трофических и гемодинамических изменений, что сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых катастроф при СГХС. Результаты нами проведенных исследований, в какой-то степени, могут показать важную роль нарушений активности САС и процессов ПОЛ в развитии ИБС и её осложнений при СГХС.

В целом можно полагать, что среди важных факторов различие в ухудшении динамики нейрогуморальных показателей интерлейкинового статуса, липидных параметров и развитием ишемической болезни при СГХС было связано с показателями характеризующих неспецифическое воспаление и, прежде всего ФНО- $\alpha$  и вч-СРБ. Такую версию обосновывают результаты нашего исследования.

Определение показателей липидного обмена, изучение состояния САС, активности MAO, процессов ПОЛ и особенностей изменений цитокинового статуса может дать дополнительную информацию для ранней диагностики ИБС и атеросклероза у родственников с СГХС, оценки тяжести течения ИБС и атеросклероза при СГХС.

#### **Выводы:**

1. Комплексное исследование лиц с СГХС без клинических проявлений ИБС показало повышение экскреции адреналина, норадреналина, дофамина, ДОФА на 26,5%, 14,4%, 9,3%, 4,5% соответственно по отношению к здоровым, что говорит об активации гормонального звена САС, в связи с чем необходима её ранняя коррекция для профилактики развития ИБС.
2. Комплексное исследование пациентов СГХС с хроническими формами ИБС выявило снижение экскреции адреналина, норадреналина, дофамина, ДОФА на 27,7%, 29,3%, 48,8%, 22,0% соответственно по отношению к контрольной группе, говорящий о понижении активности гормонального, медиаторного звена и резервных возможностей САС.
3. У исследуемых с СГХС, отмечается значительное снижение активности MAO по отношению к здоровым, что свидетельствует об качественном изменении каталитических свойств фермента.
4. У больных семейной гиперхолестеринемией чётко прослеживается высокодостоверная, сильная позитивного характера связь А и НА с уровнем цитокина

IL-6 ( $r=0,97$  и  $r=0,94$ ;  $p<0,01$ ) и цитокина IL-10 ( $r=0,93$  и  $r=0,94$ ;  $p<0,01$ ).

5. Сравнительная оценка показателей ФНО- $\alpha$  и вч-СРБ в сыворотке крови у здоровых и пациентов СГХС без клинических признаков ИБС показала, что у больных с СГХС уровни ФНО- $\alpha$  и СРБ составили  $13,4\pm 2,2$  и  $2,7\pm 0,1$  что соответственно в 1,76 раза ( $p<0,001$ ) и 2,5 раз ( $p<0,001$ ) больше показателей контроля, более выраженные изменения отмечаются в группе больных СГХС с клиническими признаками ИБС.

### Литература

1. Ежов М. В., Близнюк С. А. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС) Евразийский кардиологический журнал. 2019; № 24-5: 7-13.
2. Ежов М.В., и др. Сергиенко И.В., Рожкова Т.А., Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Мешков А.Н., Ершова А.И., Гуревич В.С., Константинов В.О., Соколов А.А., Щербакова М.Ю., Леонтьева И.В., Бажан С.С., Воевода М.И., Шапошник И.И. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. Евразийский кардиологический журнал. 2017; 2: 7-12.
3. Ланкин В.З., Виххерт А.М., Тихазе А.К. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 7: 48-61.
4. Мешков А.Н., Стамбольский А.В., Никитина Л.Н. и др. Генетические факторы риска развития ишемической болезни сердца у пациентов семейной гиперхолестеринемией. Кардиология 2018; 7: 10-15.
5. Kees Hovingh G., Davidson M.H., Kastelein J.P., O'Konor A.M. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. European Heart Journal. 2013; 34: 962-971.
6. Kees Hovingh G., Davidson M.H., Kastelein J.P., O'Konor A.M. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. European Heart Journal. 2013; 34: 962-971.
7. Michael D.S., Sergio F. Taking a look under the hood. Journal of Clinical Lipidology. 2018; 5: 3-6.
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017; 376 (18): 1713-1722.
9. Schwartz J., Padmanabhan A. Aquilino N., Balogun R.A., Delaney M., Dunbar N.M., Witt V., Wu Y., Shaz B.H. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. J. Clin Apher. 2016 Jun; 31(3): 149-62.
10. Singh S., Bittner V. Familial hypercholesterolemia-epidemiology, diagnosis, and screening. Curr Atheroscler Rep. 2015; 17 (2): 482.
11. Vachobov B.M., Khujamberdiyev M.A. Features violations of the sympathetic adrenal system and cytokine status in patients with coronary heart disease in the family hypercholesterolemia. Medical and natural sciences. 2021; 02 (05): 323-328.



## ХАРАКТЕРИСТИКА КОМОРБИДНОСТИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

*Ниязов Зафар Мукимович*

*Абдурахманов Мухиддин Ганиевич*

*Даулетбаев Бахтияр Кочкарович*

*Саттаров Оятилло Хаятилло ўғли*

*Юлдашев Рафикжан Нуманович*

*Кафедра пропедевтика внутренних болезней*

*Андижанский государственный медицинский институт*

Результаты проведенного исследования доказывают необходимость комплексной оценки состояния больного с ХСН в целом. Это обусловлено более тяжелым клиническим течением ХСН, ухудшением прогноза, а также снижением КЖ и личностными особенностями больных с ХСН на фоне коморбидности.

Выявленные в зависимости от уровня коморбидности особенности клинического течения ХСН, необходимо учитывать при выборе тактики обследования и лечения больных с ХСН. Наибольшее опасение вызывают больные с неудовлетворительной приверженностью к лечению, являющиеся мишенями для коррекционной работы в условиях терапевтической практики.

Определение степени коморбидности, позволяющее прогнозировать риск смерти больных с ХСН, даёт возможность выделять категории пациентов, требующих особого внимания, как в условиях амбулаторно-поликлинического, многопрофильного так и стационарного лечения.

**Ключевые слова:** коморбидность, многопрофильный стационар, кардиологических больных.

### CHARACTERISTICS OF COMORBIDITY OF CARDIOLOGICAL PATIENTS IN THE CONDITIONS OF A MULTIDISCIPLINE HOSPITAL

The results of the study prove the need for a comprehensive assessment of the condition of a patient with CHF as a whole. This is due to the more severe clinical course of CHF, worsening prognosis, as well as a decrease in QOL and personal characteristics of patients with CHF against the background of comorbidity.

The features of the clinical course of CHF revealed depending on the level of comorbidity should be taken into account when choosing the tactics of examination and treatment of patients with CHF. The greatest concern is caused by patients with unsatisfactory adherence to treatment, who are targets for corrective work in a therapeutic practice.

Determination of the degree of comorbidity, which makes it possible to predict the risk of death in patients with CHF, makes it possible to distinguish categories of patients requiring special attention, both in outpatient, multidisciplinary and inpatient treatment.

**Key words:** comorbidity, multidisciplinary hospital, cardiac patients.

### КЎП ТАРМОҚЛИ ШИФОХОНАДА ЮРАК КАСАЛЛАРИНИНГ КОМОРБИДИЯСИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

Тадқиқот натижалари умуман СЮЕ билан оғриган беморнинг ҳолатини ҳар томонлама баҳолаш зарурлигини исботлайди. Бу СЮЕ нинг янада оғир клиник кечиши,

прогнозинг ёмонлашиши, шунингдек, коморбидлик фонида СЮЕ билан оғриган беморларнинг қл ва шахсий хусусиятларининг пасайиши билан боғлиқ.

СЮЕ билан оғриган беморларни текшириш ва даволаш усуллари танлашда коморбидлик даражасига қараб аниқланган СЮЕ клиник курсининг хусусиятлари ҳисобга олиниши керак. Энг катта муаммо даволаш учун қониқарсиз самарали беморлар сабаб бўлади.

СЮЕ билан оғриган беморларнинг ўлим хавфини тахмин қилиш имконини берадиган коморбидлик даражасини аниқлаш амбулатория, кўп тармоқли ва стационар даволанишда алоҳида эътибор талаб қиладиган беморларнинг тоифаларини аниқлаш имконини беради.

**Калит сўзлар:** коморбидлик, кўп тармоқли шифохона, юрак касалликлари.

**Relevance.** Prevention and treatment of chronic diseases are designated by the World Health Organization as a priority project of the second decade of the XXI century aimed at improving the quality of life of the world's population[2,4].

The mutual influence of diseases significantly changes the clinical picture and course of diseases, the nature and severity of complications, worsens the quality of life of the patient, restricts or complicates the therapeutic and diagnostic process [1,3].

In the medical treatment of patients of the cardiology department, up to 50% of the costs are for drugs that are not recommended by the standard for the management of patients with cardiological pathology[5].

**The purpose of the study.** To study the nature of therapeutic comorbidity in cardiac patients in a multidisciplinary hospital.

**Materials and methods of research.** The medical histories of 80 cardiological patients aged 25 to 82 years (average age 56.3±4.5 years) who were treated at the ASMI clinic were analyzed. At the same time, men accounted for 45% (36 people), women -55% (44 patients, respectively).

**The results of the study.** In the analyzed group of patients, the frequency of comorbidity was 97.5%. In most cases, the presence of 3 to 5 diseases was recorded simultaneously (57 people, 71.2%), but 16% of patients had a combination of 6-8 diseases at the same time.

According to the literature data on the increase in comorbidity with age, all patients were divided into 3 groups: 6 people were included in group 1 (18-44 years old), 47 patients in group 2 (45-64 years old) and 27 patients in group 3 (65 years and more), respectively. Attention is drawn to the significant average number of chronic diseases in the first age group (5), which may be due to the peculiarities of the contingent of patients in the hospital of this category (the group included two patients with infectious endocarditis and one patient each with CHD, myocarditis, restrictive cardiomyopathy and coronary heart disease). In patients of the second and third groups, there is a traditional tendency to increase their number with an increase in the age of patients (4.46 and 5.19, respectively).

Taking into account the profile of the department, intracardial comorbidity naturally prevailed among the examined patients in the structure of comorbidity. Coronary artery disease as the main disease was diagnosed in 54 patients (67.6%) and in 4 (5%) as concomitant, while 17 patients (21.3%) had manifestations of multifocal atherosclerosis, 27 patients (33.8%) had indications of a myocardial infarction; heart defects (degenerative, HRBS, congenital heart defects) — 17 patients (21.3%), in 3 cases the reason for hospitalization was infectious endocarditis (3.7%), and in 5 cases (6.3%) other causes (myocarditis, connective tissue dysplasia syndrome, exudative pericarditis and cardiomyopathy).

Various rhythm and conduction disorders, including complex ones, were registered in 24 patients (30%), while atrial fibrillation was diagnosed most often in 20 patients (25%). The incidence of hypertension in the analyzed group was 76.3% (61 patients), while the vast majority of patients were classified as very high risk (59 people).

A significant contribution to the formation of comorbid pathology was made by non-cardiac diseases, which were presented as follows: endocrine and metabolic diseases (diabetes mellitus, obesity, thyroid diseases) - 33.8% (27 patients), of which diabetes mellitus 16.3%, obesity I-II st. - 17.6%; diseases of the gastrointestinal tract (peptic ulcer, atrophic gastritis, GI) - 22.5%, (18).

Other pathological conditions were less common and were, respectively: dyscirculatory encephalopathy - 16.3%; kidney diseases (ICD, chronic pyelonephritis, kidney cysts) - 15%; chronic infection - 8.8%; respiratory diseases of pneumonia - 8.8%, peripheral vascular diseases - 7.5%.

**Conclusion.** Thus, the analysis of medical histories showed a high frequency of comorbid pathology and a large number of chronic diseases in cardiac patients in all age groups. Despite the variety of somatic pathology in the analyzed group of patients, there was a significant predominance of intracardial comorbidity.

#### **References:**

1. Albert, M.A. Clinical and medical-psychological assessment of patients' adherence to treatment with chronic heart failure [Text] : abstract of the dissertation ...cand. medical sciences: 14.00.05, 19.00.04 / Albert Marina Alexandrovna. -Ulyanovsk, 2009. - 23 P.
2. Belyalov, F.I. Treatment of internal diseases in conditions of comorbidity: [Text] : monograph / F. I. Belyalov. - 8th ed. - Irkutsk : RIO IGIUVa, 2012. - 285 p. - ISBN 978-5-89786-091-3.
3. Mitrofanova, I.S. New ways to improve the effectiveness of treatment of patients with chronic heart failure [Text] / I.S. Mitrofanova, Ya.And Kotz., L.G. Vdovenko // Journal of Heart Failure. - 2008. - Vol. 9, No. 4. - pp. 164-166.-ISSN 1728-4651.
4. Cox, L. Underrepresentation of individuals 80 years of age and older in chronic disease clinical practice guidelines [Text] / L. Cox, M. Kloseck, R. Crilly // Canadian Family Physician. - 2011. - Vol. 57, № 17. - P. 263-269. - ISSN 0008-350X.
5. When more is not better: treatment intensification among hypertensive patients with poor medication adherence [Text] / M. Heisler [et al.] // Circulation. - 2008. -Vol. 117, № 22. - 2884-2892. - ISSN 0009-7322.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ**

**Примкулова Гулбахор Назиржановна.,**

*Андижанский государственный медицинский институт*

Современные подходы к лечению больных артериальной гипертонией, предлагаемые практическим врачам, основаны на результатах международных научных многоцентровых рандомизированных исследований, их метаанализе, а также на рекомендациях научных обществ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, блокаторы рецепторов к ангиотензину, блокаторы кальциевых каналов.

**АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯНИ ДАВОЛАШДА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВЛАР**

Амалиётчиларга тақдим этилган артериал гипертензияли беморларни даволашда замонавий ёндашувлар халқаро илмий кўп марказли рандомизациялашган синовлар, уларнинг мета-таҳлиллари, шунингдек, илмий жамиятларнинг тавсияларига асосланади.

**Калит сўзлар:** артериал гипертензия, ангиотензинни айлантириш фермент ингибиторлари, диуретиклар, ангиотензин рецептор блокаторлари, калций канали блокаторлари.

**MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF PRIMARY ARTERIAL HYPERTENSION**

Modern approaches to the treatment of primary Артериал hypertension are considered based on the results of multicenter randomized studies, their meta-analysis, and recommendations of scientific societies.

**Key words:** Артериал hypertension, ACE inhibitors, diuretics, angiotensin receptor blockers, calcium channel blockers.

**Долзарблиги.** Артериал гипертензия (АГ) ни даволашда еришилган ютуқларга қарамасдан, популяцияда қон босимини (ҚБ) етарли даражада назорат қилиш идеалдан узоқдир [2,5]. Маърузада гипертензия оқибатида юрак-қон томир асоратлари хавфининг тўрт даражаси баён этилган [1,3]. Дори ва дори бўлмаган антигипертансиф терапиянинг замонавий стандартлари батафсил кўриб чиқилади. Гипертензия билан оғриган беморларни даволашда, мавжуд халқаро тавсияларга мувофиқ, қон босими даражасига эришиш тавсия этилади. Рационал комбинацияланган антигипертензив терапияни қўллаш кўрсаткичлари таҳлил қилинади.

**Тадқиқотнинг мақсади.** Антигипертансиф терапиянинг мақсади мақсадли қон босимига эришишдир. Гипертензия билан оғриган беморни даволашнинг асосий мақсади умумий юрак-қон томир хавфини камайтиришдир. Ушбу мақсадга эришиш учун барча ўзгарувчан хавф омилларини тузатиш, тегишли клиник шароитларни даволаш, шунингдек, ҳақиқий гипертензия синдромини, яъни антигипертансиф терапияни даволаш керак.

**Изланиш материаллари ва усуллари.** Ўрганиш уч ёки ундан кўп юрак-қон томир хавф омиллар ва 80 шартли соғлом шахслар билан бирга максимал даволаш дозаларда 60 ой давомида икки АГПС олаётганида мақсадли қон босими даражасига

етиб бормади босқичи II-III гипертензия, 40-6 гипертензия даража ёшдаги билан 20 бемор киритилган (назорат гуруҳи) ўрганилган кўрсаткичлар стандартларини аниқлаштириш учун. Барча беморлар ишда иштирок этиш учун онгли ихтиёрий розилигини имзоланди.

**Тадқиқот натижалари.** Тадқиқотдан симптоматик гипертензия, ўткир миокард инфаркти ёки қон томирлари (6 ойдан кам), конжестиф юрак етишмовчилиги, қаттиқ доимий ритм ва ўтказувчанликнинг бузилиши, соматик, неврологик ва онкологик патологиялар билан оғриган беморлар чиқарилди.

**Натажалар муҳокамаси.** Тадқиқотга киритилган беморлар қон босимининг кунлик профилини, мақсадли органларнинг бир нечта зарарланишини, эндотелиал дисфункцияни, дисметаболик ўзгаришларни аниқладилар, бу эса қон босимини етарлича назорат қилишни қийинлаштиради ва ушбу тоифадаги беморларни "қийин назорат қилинадиган Артериал гипертензия" дейилади. Метаболик профилнинг асосий кўрсаткичлари, периферик гемодинамика, эндотелиал функция, чап қоринча таркибий ва функционал кўрсаткичлари ўртасидаги аниқланган корреляциялар қийин назорат остида бўлган патогенетик механизмларнинг ўзаро боғлиқлигини ифодалайди.

Сандесартанни гидрохлоротиазид ва лерканидипин билан биргаликда узоқ муддатли фойдаланиш 88% беморларда мақсадли қон босими даражасига еришишга ёрдам беради, асосан ўртача кунлик кўрсаткичлар ва қон босимининг ўзгарувчанлиги учун ижобий динамика ва гидрохлоротиазид ва лерканидипин билан биргаликда моxonидин терапияси - беморларнинг 82% да ўртача қон босимига эришилдин.

Гидрохлоротиазид ва лерканидипин билан кандесартан терапияси фониди ва 6 - ойда-гидрохлоротиазид ва лерканидипин билан моxonидин терапияси фониди учинчи ойда чап қоринча миокардининг массасининг сезиларли пасайишига еришилади. Диастолик функцияни яхшилаш 3-ойдан бошлаб ҳар иккала бирикма билан даволанади. Гидрохлоротиазид ва лерканидипин билан биргаликда кандесартан терапияси 13.5% беморларда концентрик чап қоринча миокард гипертрофиясини эксантрикга ўзгартиради.

Лерсанидипин қўшилиши билан Артериал гипертензия учун уч компонентли антигипертансив даволаш режими мия ярим, буйрак гемодинамикаси, эндотелиал функцияни даволашнинг дастлабки босқичларида тузатувчи таъсирга эга-3 ойдан сўнг, узоқ муддатли терапия вақтида кандесартан ва гидрохлоротиазид билан биргаликда янада аниқ ижобий динамика қайд этилди.

Ҳар иккала уч компонентли антигипертансиф терапия режими бузилган липид профилига тузатувчи таъсир кўрсатади, гиперурикемия 3 ойдан кейин гидрохлоротиазид ва лерканидипин билан биргаликда кандесартан терапияси фониди йўқ қилинади ва моxonидин билан даволашда постпрандиял гликемия йўқ қилинади.

**Хулоса.** Шундай қилиб, 2018 да гипертензия диагностикаси ва даволаш бўйича тавсиядаги асосий ўзгаришлар қуйидагилар:

Қон босими янги мақсад қийматлари, (жуда) кекса одамлар камроқ консерватив даволаш;

Рационал комбинацияланган фармакотерапия схемаларини ўзгартириш;

Паст мажбуриятни аниқлаш ва уни оширишга қаратилган чора-тадбирлар мажмуини қўллаш зарурати.

Шу билан бирга, метаболик касалликларни ташхислаш ва даволашнинг янги усуллари ишлаб чиқилмоқда, улар эрта босқичларда аниқланади ёки қон босимининг ошишига олиб келади. Ҳозирги вақтда ACE ингибиторлари, Арбс, БМСС, имидазолин рецепторларининг селектив агонистлари метаболик синдромли беморларда юрак-қон

томир асоратлари ривожланишининг олдини олиш ва даволаш воситаси сифатида афзалликларга эга эканлиги кўрсатилди.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. и др. Анализ фармакотерапии артериальной гипертензии по результатам исследования ПИФАГОР III // Фарматека. 2010. № 3. С. 87–95.
2. Bangalore S., Kumar S., Lobach I., Messerli F. H. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011; 123 (24): 2799—2810.
3. Hodgkinson J., Mant J., Martin U. et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ* 2011; 342: d3621.
4. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: Management of Hypertension in Adults in Primary Care: Partial Update. NICE Clinical Guideline. London, United Kingdom: Royal College of Physicians. 2010.
5. Witkowski A., Prejbisz A., Florkczak E. et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and gly-cemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58 (4): 559—565.

## ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ ПРИ COVID-19

*Содиқова Дилрабохон Тождиновна*

*Андижанский государственный медицинский институт*

Тяжелая коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) представляет собой вирусную пневмонию от инфекции SARS-CoV-2 (тяжелый острый респираторный синдром коронавирус 2), приводящей к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС).

Его проявления можно рассматривать как сочетание двух процессов, а именно вирусной пневмонии и ОРДС. Наряду с другими серьезными коронавирусными инфекциями SARS и MERS, которые также вызывают ОРДС, COVID-19 представляет собой постоянную глобальную угрозу, поскольку это семейство вирусов может мутировать и инфицировать не-иммунизированные популяции.

**Ключевые слова:** острый респираторный дистресс-синдром, COVID-19, пневмония.

### ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME: NEW APPROACHES FOR COVID-19

Severe Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a viral pneumonia from SARS-CoV-2 infection (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), leading to acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Its manifestations can be considered as a combination of two processes, namely viral pneumonia and ARDS. Along with other serious coronavirus infections SARS and MERS, which also cause SARS, COVID-19 is a constant global threat, as this family of viruses can mutate and infect non-immunized populations.

**Key words:** acute respiratory distress syndrome, COVID-19, pneumonia.

### ЎТКИР РЕСПИРАТОР ДИСТРЕСС СИНДРОМИ: COVID-19 УЧУН ЯНГИ ЁНДАШУВЛАР

Оғир коронавирус касаллиги 2019 (COVID-19)- SARS-CoV-2 инфекциясидан (оғир ўткир респиратор синдром коронавирус 2) вирусли пневмония бўлиб, ўткир респиратор distress синдромига (ЎРДС) олиб келади.

Унинг намоён бўлиши икки жараённинг, яъни вирусли пневмония ва ЎРДСЛАРнинг комбинацияси сифатида қаралиши мумкин. Бошқа жиддий коронавирус инфекциялари SARS ва MERS билан бир қаторда, шунингдек, SARS сабаб, COVID-19 доимий глобал таҳдид, вируслар бу оила айланмасдан ва ноозиқ-immunized аҳоли суқилиб мумкин.

**Калит сўзлар:** ўткир респиратор дистресс синдроми, COVID-19, пневмония.

**Relevance.** ARDS is defined as hypoxemia caused by the rapid occurrence of noncardiogenic pulmonary edema [2]. Etiological risk factors for ARDS include both direct and indirect lung damage, including, but not limited to, pneumonia, sepsis, non-cardiogenic shock, aspiration, trauma, bruising, blood transfusion, and lung injury from inhalation of toxic substances.

Despite the fact that the clinical diagnosis and treatment of ARDS has improved significantly over the past 25 years, it still remains the leading cause of death among patients in critical condition, with mortality rates constantly ranging from 30 to 40% [5]. ARDS treatment protocols have been developed to improve ARDS treatment outcomes

Infection caused by severe ARDS caused by coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is mediated by binding of the virus spike to angiotensin converting enzyme-2 on type 2 alveolar epithelial cells [3] Viral infection causes cells to react by releasing chemokines and cytokines [1] Infection can also affect epithelial cells and cause their death through pyroptosis, which leads to the release of inflammatory lesions and molecular patterns associated with pathogens. Recognition of damage and pathogen-related molecular patterns and cytokines activates alveolar macrophages, and chemokines act by recruiting inflammatory immune cells into the lungs. Excessive release of antimicrobial effectors by immune cells, such as metalloproteinases, elastases and reactive oxygen species, causes damage to collateral tissues, which leads to loss of integrity of epithelial and endothelial barriers and penetration of protein fluid into the alveolar airspace [4].

In addition, there is more and more data confirming the important role of endothelial cells in the initiation of inflammation and the development of extensive intravascular coagulopathy of the lungs, which is often found in patients with COVID-19 [3]. In severe cases, patients with COVID-19 develop disseminated intravascular coagulation (DIC) [4].

Considering that the key pathological feature of COVID-19 is the prevalence of thrombotic coagulopathy in the pulmonary vascular network, much attention has been paid to whether anticoagulation or thrombolytic therapy can provide therapeutic efficacy in COVID-19 ARDS. In light of the current recognition of the pathophysiological role of coagulopathy in SARS-CoV-2 infection, several clinical trials have been initiated aimed at establishing the role of empirical therapeutic dosing with anticoagulants in COVID-19 ARDS.

In addition to anticoagulation, thrombolytic treatment of patients with COVID-19 ARDS has been proposed as a rescue therapy. The scientific justification of the use of fibrinolytic therapy in ARDS COVID-19, namely consistent data on pulmonary microvascular thrombosis, led to the beginning of much-needed clinical trials studying the role of antithrombotic agents in ARDS COVID-19 [2].

**The purpose of the study.** Based on clinical and laboratory indicators, it is based on the tactics of managing the state of ARDS in patients with COVID-19, taking into account the severity and nature of these diseases.

**Research methods.** ARDS develops in 42% of patients with COVID-19 pneumonia and 61-81% of them need treatment in the ICU. ARDS COVID-19 develops predictably within a few days with an average intubation time of 8.5 days after the onset of symptoms.

This is similar to previous reports where ARDS develops 8-9 days after the onset of symptoms. Therefore, it is important to monitor the development of ARDS in patients as their infection with COVID-19 progresses. Respiratory rate and SpO<sub>2</sub> are two important parameters for assessing the clinical condition of patients and allow early recognition of ARDS. A patient who is suitable for any of the following conditions may have a serious medical condition and requires further evaluation:

1. Respiratory rate  $\geq$  30 breaths /min;
2. SpO<sub>2</sub>  $\leq$  92%;
3. PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> = 300 mmHg.

**The results of the study.** Non-invasive ventilation (NIV) is not recommended. Clinical experience has found inconsistent benefits from NIV, and there is concern about aerosol formation and an increased risk of viral transmission. Light ventilation is useful for COVID-19 acute respiratory infections.



Placing a person in a position on his stomach contributes to a more uniform aeration of the lungs in ARDS and can improve oxygenation. While artificial lung ventilation is used only in about 16% of patients with typical ARDS in COVID-19, it is successfully used in the early course of ARDS, and it is recommended to use >12 hours a day. Venous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) can be used as a rescue for mechanically ventilated adults with COVID-19 and hypoxemia, which persists despite optimized ventilation, the use of rescue treatment methods and artificial lung ventilation.

Among critically ill patients treated in Wuhan, artificial ventilation and ECMO treatment were not found to be as effective as in ARDS caused by other pathogens. Possible causes include:

1. COVID-19 pneumonia was still progressing and was not under control;
2. Lung injuries were not completely dependent on gravity under the influence of ultrasound, so the effect of the position on the stomach was limited;
3. The patient's immune status was not restored, and a secondary nosocomial infection worsened the condition;
4. When the number of cases is high as a result of the epidemic, treatment regimens, isolation and human resources still needed to be discussed and strengthened.

The protective ventilation strategy used in typical ARDS provides for a low respiratory volume (6 ml/kg) and higher PEEP targets. For COVID-19 ARDS, it is proposed to change more generous respiratory volume targets, allowing up to 8 ml/kg, and lower PEEP levels to prevent lung damage in the patient (P-SILI).

**Conclusion.** The last 25 years of large-scale randomized clinical trials have made a huge contribution to the development of clinical practice of mechanical ventilation with lung protection. Indeed, the introduction of clinically proven therapeutic interventions, such as the use of low respiratory volumes and lying on the stomach, has significantly improved the results of ARDS treatment.

However, mortality remains high, and there are no targeted treatment options. Nevertheless, new fundamental scientific research has led to the emergence of new therapeutic targets, such as hypoxia, adenosine, and microRNA signaling, which may pave the way for new pharmacological treatments for ARDS [29]. In addition, the recent COVID-19 pandemic has stimulated the rapid start of clinical trials aimed at treating ARDS.

#### References:

1. Asfar p, Schortgen F, Boisramé-Helms J, Charpentier J, Gero E, Megarbain B, Grimaldi D, Grelon F, Anguel N, Lasocki S, Henri-Lagarrig M, Gonzalez F, Legay F, Guitton C, Schenck M, Doise JM, Devaquet J, Van der Linden T, Chatelier D, Rigaud JP, Dellamonica J, Tamion F, Mesiani F, Mercat A, Dreyfus D, Seegers V, Radermacher p; HYPER2S Investigators; REVA Research Network. Hyperoxia and hypertonic solution in patients with septic shock (HYPER2S): a factorial multicenter randomized clinical trial two by two // *Lancet Respir Med.* - 2017. - No. 5. - pp. 180-190.
2. Barro L, Asfar P, Mauni F, Vinishevsky HOUR, Montini F, Badi J, Quenot JP, Pili-Fluri S, Bouhemad B, Louis gram, Souweine B, Collange O, Gonchar J, Levi B, Puyraveau M, Vettoretti L, Constantin JM, Capelier gram; LOCO2 researchers and the REVA research Network. Liberal or conservative oxygen therapy in acute respiratory distress syndrome // *N Engl J Med.* - 2020. - No.382. - p. 999-1008.
3. Pan C, Chen L, Lu C, Zhang W, Xia JA, Sklar MC, Du B, Brochard L, Qiu H. Lung recruitability in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a single-center observational study // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2020. - No.201. - p. 1294-1297.
4. Neudecker V, Haneklaus M, Jensen O, Hailova L, Masterson JC, Tai H, Biette K, Edlichka p, Brodsky KS, Gerich ME, Mack M, Robertson AAB, Cooper MA, Furuta GT, Dinarello CA,

O'Neill LA, Eltschig HK, Masters SL, McNamee EN. MiR-223, derived from myeloid, regulates intestinal inflammation by repression of inflammasome NLRP3 // J Exp Med. – 2017. - No.214. – P. 1737-1752.

5. Lang M, Som A, Mendoza DP, Flores EJ, Reed N, Carey D, Lee MD, Witkin A, Rodriguez-Lopez JM, Shepard JOE, Little BP. Hypoxemia associated with COVID-19: vascular and perfusion disorders on dual-energy CT // Lancet Infection Dis. - 2020. - No. 20. - p. 30367-30374.

## ДИАГНОСТИКА И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА ПРИ COVID-19

*Содиқова Дилрабохон Тожидиновна*

*Андижанский государственный медицинский институт*

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — остро возникающее диффузное воспалительное поражение паренхимы легких, развивающееся как неспецифическая реакция на различные повреждающие факторы и приводящее к формированию острой дыхательной недостаточности (ОДН) (как компонента полиорганной недостаточности) вследствие нарушения структуры легочной ткани и уменьшения массы аэрированной легочной ткани.

Проявления ОРДС при COVID-19 можно рассматривать как сочетание двух процессов, а именно вирусной пневмонии и ОРДС. Наряду с другими серьезными коронавирусными инфекциями SARS и MERS, которые также вызывают ОРДС, COVID-19 представляет собой постоянную глобальную угрозу, поскольку это семейство вирусов может мутировать и инфицировать не-иммунизированные популяции.

**Ключевые слова:** диагностика, острый респираторный дистресс-синдром, COVID-19, пневмония.

### ЎТКИР РЕСПИРАТОР ДИСТРЕСС СИНДРОМИ: COVID-19 УЧУН ЯНГИ ЁНДАШУВЛАР

Ўткир респиратор дистресс синдроми-ЎРДС) ўпка паренхимасининг ўткир диффуз яллиғланиш зарарланиши бўлиб, у турли зарар етказувчи омилларга хос бўлмаган реакция сифатида ривожланиши ва ўпка тўқимаси структурасининг бузилиши ва газли ўпка тўқималарининг массасининг пасайиши туфайли ўткир нафас етишмовчилиги (одн) шаклланишига олиб келади.

COVID-19да ЎРДСЛАРнинг намоён бўлиши икки жараённинг, яъни вирусли пневмония ва ЎРДСЛАРнинг комбинацияси сифатида қаралиши мумкин. SARS ва MERS бошқа жиддий коронавирус инфекциялари билан бир қаторда, COVID-19 ҳам глобал таҳдид бўлиб қолмоқда, чунки бу вируслар оиласи иммунитетга эга бўлмаган популяцияларни мутацияга олиб келиши мумкин.

**Калит сўзлар:** диагностика, ўткир респиратор дистресс синдроми, COVID-19, пневмония.

### DIAGNOSIS AND INTENSIVE THERAPY OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an acute diffuse inflammatory lesion of the lung parenchyma that develops as a non-specific reaction to various damaging factors and leads to the formation of acute respiratory failure (ODN) (as a component of multiple organ failure) due to a violation of the structure of lung tissue and a decrease in the mass of aerated lung tissue.

Manifestations of ARDS in COVID-19 can be considered as a combination of two processes, namely viral pneumonia and ARDS. Along with other serious coronavirus infections SARS and MERS, which also cause ARDS, COVID-19 is an ongoing global threat, as this family of viruses can mutate and infect non-immunized populations.

**Keywords:** diagnostics, acute respiratory distress syndrome, COVID-19, pneumonia.

**Изланиш долзарблиги.** Ҳозирги пайтда, Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилотининг расмий маълумотида кўра, Хитой халқ республикасида коронавируснинг янги типининг эпидемияси юзага келган[3].

Коронавирусли инфекция (КВИ)- ўткир респиратор касаллик бўлиб, у юқори нафас йўллариининг яллиғланиши ва сушт намоён бўладиган умумий заҳарланиш белгилари билан кечадиган касалликдир. Коронавирус этиологияли ўткир респиратор касалликлар 5-10% ҳолда учрайди[2,5].

Коронавирус бўйича экспертлар тавсиясига кўра, COVID-19'нинг ўпкани қанчалик зарарлагани компьютер томографияси орқали аниқланади. Таҳлиллар ўпка тўқималарининг бузилиш даражасини аниқ кўрсатади[4].

Италиялик олимлар COVID-19'ни «томирлар ичидаги тарқалган коагуляция (тромбоз)» деб таъкидлайдилар. Шунингдек, бу касалликда қон қуюлади, қуюлган қон эса ўпкада кислород билан тўйина олмайди, деган фикрни билдирадилар. COVID-19'да юзага келадиган қон реологияси бузилиши, интоксикация туфайли юрак қон-томир тизими ва бошқа органларда тизимли ўзгаришлар кузатилишини текширувлар асосида тасдиқлайдилар[1].

COVID-19 бўйича экспертларнинг аниқлашича, коронавирусдан соғайиш даврида, касалликнинг оғир кечишидан сўнг фиброз ўзгаришлар ўпкада кузатилиб, ўпка фаолиятида нафас олиш функцияси тикланиб, ҳансираш ўтиб кетиши, жисмоний юктамаларни бемор яхши кўтара олиши касалланиш даражасига боғлиқ ҳолда кечади. Хасталик қай даражада тузалганини фақат функционал текширувлар, жумладан рентген орқали аниқ кўриш мумкин[5].

**Тадқиқот мақсади:** COVID-19 пандемияси шароитида ЎРДС диагностикаси учун клиник ва лаборатория мезонларини патогенетик жиҳатдан асослаш ва ишлаб чиқиш, турли хил нафас олишни қўллаб-қувватлаш имкониятлари ёрдамида ЎРДС комплекс интенсив терапиясининг самарадорлиги ва сифатини ошириш.

**Изланиш материаллари ва усуллари.** Биз олдимизга қўйилган вазифани бажариш учун COVID-19 га чалинган ва ЎРДС шаклланган беморларнинг касаллик тарихи варақалари ва аутопсия протоколини ретроспектив равишда ўргандик.

Изланиш усули - тиббий ҳужжатларни таҳлил қилишнинг клиник ва анамнестик усули;

- COVID-19дан вафот этган беморларнинг нафас олиш органларини ўрганишнинг анатомик усули;

- гематоксинин ва эозин билан бўялган бронхлар ва ўпкаларни умумий морфологик текшириш;

- Ван Гиезон томонидан бириктирувчи тўқимани, мукополисахаридларни чиқиш реакцияси бўйича, еластик толаларни Вейгерт бўйича, ретикуляр толаларни оёқ бўйича ўрганиш учун гистохимиявий усулларни амалга ошириш;

- Г. Г. Автандиловнинг "нуқта ҳисоблаш" усули билан ўпканинг таркибий қисмларини морфометрик тадқиқотлар;

- олинган рақамли маълумотларни статистик қайта ишлаш.

**Изланиш натижалари.** COVID-19 фонидаги ЎРДСда ўткир ўпка жароҳати синдроми турли генезли критик шароитларнинг табиий кўриниши ва кўп орган етишмовчилиги синдромининг асосий таркибий қисмларидан биридир. Ўткир хирургик ва соматик патологияда кўкрак қафаси ўртача 15,4% да, АРДС эса 11,7% да, беморларнинг 4,7% да ривожланади.

Мамлакатимизнинг турли ҳудудларида 2019-2021 йилларда катталар респиратор дистресс синдроми билан касалланиш даражаси пандемия ҳисобига 4,8 та 0,9 - 7,5 та 0,9 та ҳолатда 100,000 та аҳолига, 1000 та беморга эса йилига анестезиология ва клиник тиббиёт муассасаларининг реанимация бўлимларига ўтказилган, АРДС частотаси 22,7 та 8,6% га етган.

COVID-19 да ўпка ва газ алмашинуви ўзгаришларининг механик хусусиятларининг ўзгариш даражаси ўРДС оғирлигига боғлиқ ва ўпка кенгайишининг пасайиши (Слт), алвеоляр-артериал кислород градиенти (ААД02) ва нафас олиш индексининг (Па02/Фи02) қийматлари, шунингдек, ўпка ичидаги қон айланишининг (Қс/Қт) нисбати билан аниқланади. ўРДСЛАРнинг асосий клиник ва инструментал белгилари қуйидаги белгилардир: ўпка-торакал мослашувининг пасайиши (Слт лесс 0,9-0,6-0,4 мл / смх20 / кг), барқарор гипоксемия (Ра<50 ммхг. Фи02>0.6) да 20-30% дан ортиқ Қс/қ қиймати ошиши ва ўпкада диффуз паренхимали инфилтратлар ва ҳоказолар

Асосий касалликдан қатъи назар, ўРДСЛАРнинг шошилиш ташхиси қуйидаги мезонлар ёрдамида оқланади: 1) салбий омилларининг мавжудлиги (сепсис, комбинацияланган травма, шок, перитонит, г-г-г - зотилжам, гестоз ва бошқалар.), 2) СВДНИНГ клиник кўриниши, 3) Па02/Фи02 қийматининг 200 ммхг дан кам пасайиши. Ушбу синдром босқичларининг клиник ташхиси СПАП даражаларига қараб газ алмашинувини (Са02, Фи02, Аад02, Па02/Фи02, 01) баҳолашга асосланган/РЕЕР терапияси (<5 -> >10 смн20), ўпка екстенсивлигининг ёш нормасидан камайиш даражаси (5-9% ->10-15% -> 30-40% -> 45-60% -> 60% дан ортиқ), рентгенологик ўзгаришлар (қон томир нақшининг ошиши -> кичик нуқтали сояларнинг тарқалиши- "катта инфилтратлар- > ҳаво бронхографияси синдроми), тромбохеморрагик асоратлар ва кўп аъзоли етишмовчилик синдромининг клиник ва лаборатор кўринишлари.

ўРДСЛАРни ривожлантиришда нафас олишни қўллаб-қувватлашни ерта қўллаш қуйидаги алгоритм доирасида амалга оширилиши керак: СПАП (Бипап) -> СМВ, првс (Вт+Ф->пип (ППЛАТ, МАР)-> Пееп (ПЕЕПИ) -и/Е (ПС-ИРВ)->Фи02), қониқарли (Са02>90%, Па02>60 ммхг.) ёки физиологик (Са02>95%, Па02>80 ммхг.) етарли инотроп гемодинамик қўллаб-қувватлаш фонида муҳим гемодинамик бузилиши ҳолда кўкрак/АРДС билан беморларнинг 86,4% да оксигенасён. Яхшиланган газ алмашинуви билан (Па02>70 ммхг. Фи02< 0.4, Аад02<100 ммхг, Қс/Қт<10%), ўпканинг механик хусусиятларини тиклаш ва ушбу синдромнинг рентгенологик белгиларини регрессия қилиш билан симв, СИМВ+ПСВ, АРДС (РДСВ) ва ИМВ/СИМВ, САВИ -> СПАП протоколларига мувофиқ вентиляцияни бекор қилиш тавсия этилади.

Нафас олишни қўллаб-қувватлаш босқичларида вентиляцияни график monitoring қилиш ўпкада нафас олиш ҳажмини тақсимлашнинг бир хил эмаслигини аниқлаш ва нафас олиш ҳажмининг охиридаги ижобий босимни алоҳида танлаш имконини беради.

Нафас ёрдами вақтида ўпка баротраумаси 11,4% АРДСли беморларда ва 20% янги туғилган чақалоқларда респиратор дистресс синдромида 6,0 кунликда ва 2,8 кунликда шамоллаш бошлангандан бошлаб 0,4 кунликда кузатилди. Бу асорат ривожланишининг асосий сабаби ўпканинг кам зарарланган қисмларида ўпканинг механик хоссалари яхшиланиб (Слт > 1.1 мл / смх20 / кг) ва бир хил шамоллатиш параметрларини сақлаб турганда юзага келадиган алвеолалар қисмининг кенгайиб боришидир. Оксигенацияни сақлаш учун плевра бўшлиғининг таранглашган пневмоторакс ва дренажини бартараф этгандан сўнг "қаттиқ" вентилятор параметрларидан фойдаланмаслик, Фи02 ни эса дастлабки 30-35% га ошириш мақсадга мувофиқдир.

**Хулоса.** Клиник вазиятларда, кўкрак босқичлари янги коронавирус пандемияси фонида ўРДС да газ алмашинуви ўзгаришлар асосида тавсифланади, ўпка кенгайиш камайтириш даражаси, ўпка рентген нури, тромбогеморрагик асоратларни ва бир неча орган етишмовчилиги синдроми клиник ва лаборатория белгилари кўрилди.

ЎРДСли беморларни даволаш самарадорлиги интенсив терапия ҳажми, газ алмашинуви бузилишининг юклагани ортиши, ўпканинг механик хусусиятларини, гемокоагуляция тизимидаги ўзгаришларни, асосий ва биргаликда патологиянинг клиник кўринишини ва уларнинг динамикасини ҳисобга олган ҳолда нафас олишни қўллаб-қувватлаш вариантларини танлаш билан белгиланади.

COVID-19 фонида ўРДСни эрта ташхислаш ва интенсив терапия фонида оқилона нафас олишни ўз вақтида қўллаш ушбу асоратли беморларни даволаш натижаларини яхшилаши мумкин.

#### References:

1. Бернар GR, Люси JM, Подпружиненный CL, Ринальдо JE, Тейт RM, Сиббальд WJ, Кариман K, Хиггинс S, Брэдли р, Мец СА. Кортикостероиды в высоких дозах у пациентов с респираторным дистресс-синдромом у взрослых // N Engl J Med. – 2020. - №317. – P. 1565-1570.
2. МакГонагл D, О'Доннелл JS, Шариф K, Эмери п, Бриджвуд С. Иммунные механизмы легочной внутрисосудистой коагулопатии при пневмонии COVID-19 // Ланцет ревматол. – 2020. - №2. – P. 437-445
3. Тобин MJ. Основание респираторного управления COVID-19 на физиологических принципах // Am J Respir Crit Care Med. – 2020. - №201. – P. 1319-1320.
4. Уилсон JG, Calfee CS. Субфенотипы ОРДС: понимание гетерогенного синдрома // Crit Care. – 2020. - №24. – 102 p.
5. Lang M, Som A, Mendoza DP, Flores EJ, Reed N, Carey D, Lee MD, Witkin A, Rodriguez-Lopez JM, Shepard JOE, Little BP. Hypoxemia associated with COVID-19: vascular and perfusion disorders on dual-energy CT // Lancet Infect Dis. - 2020. - No. 20. - p. 30367-30374.

## КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ ПРИ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ТАКОТСУБО

*Усманов Бобирмирза Бахрамович*

*Узбекова Нелли Рафиковна*

*Рахимова Сангина Рустамовна*

*Хужамбердиев Мамазаир Ахмедович*

*Андижанский государственный медицинский институт*

В последние годы особое внимание уделяется изучению новой формы кардиомиопатий – стресс-индуцированной кардиомиопатии такотсубо (СКМП). СКМП такотсубо – новая нозологическая форма приобретённой КМП, характеризующаяся транзиторной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) в ответ на физический или психический стресс, клинически и электрокардиографически напоминающая острый коронарный синдром (ОКС), описанная преимущественно у женщин постменопаузального периода без признаков ИБС с относительно благоприятным прогнозом.

**Ключевые слова:** стресс-индуцированная кардиомиопатия, такотсубо, клиническая картина, электрофизиологические нарушения.

### STRESS-INDUKSIYALASHGAN TAKOTSUBO KARDIOMIOPATIYASIDA KLINIK VA ELEKTOKARDIOGRAFIK KORRELYATSIYA

So'ngi yillarda kardiomiopatiyaning yangi shakli – stress-induksiyalashgan takotsubo kardiomiopatiyasini (SKMP) o'rganishga alohida e'tibor berilmoqda. SKMP – bu jismoniy yoki ruhiy stressga javoban, klinik va elektrokardiografik jihatdan o'tkir koronar sindromga (O'KS) o'xshash, vaqtincha chap qorincha (ChQ) disfunktsiyasi bilan tavsiflanadi, KMPning yangi nozologik shakli bo'lib, asosan postmenopauzal davrdagi ayollarda, YIK belgilarisiz va nisbatan ijobiy prognozi bilan tavsiflanadi.

**Kalit so'zlar:** stress-induksiyalashgan kardiomiopatiya, takotsubo, klinik ko'rinish, elektrofiziologik buzilishlar.

### CLINICAL AND ELECTROCARDIOGRAPHICALLY CORRELATIONS OF STRESS-INDUCED TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY

In recent years, special attention has been paid to the study of a new form of cardiomyopathy – stress-induced takotsubo cardiomyopathy (SCMP). SCMP takotsubo is a new nosological form of acquired CMP, characterized by transient left ventricular (LV) dysfunction in response to physical or mental stress, clinically and electrocardiographically resembling acute coronary syndrome (ACS), described mainly in postmenopausal women. period without signs of ischemic heart disease and characterized by a relatively favorable prognosis.

**Key words:** stress-induced cardiomyopathy, takotsubo, clinical picture, electrophysiological disorders.

**Введение.** СКМП или кардиомиопатия такотсубо – это доброкачественно обратимая патология, характеризующаяся преходящей систолической дисфункцией желудочков, клинически проявляющейся как острый инфаркт миокарда при отсутствии видимой обструкции коронарных артерий [10].

В настоящее время рассматриваются следующие возможные теории патогенеза СКМП: увеличенная симпато-адреналовая активность [6], катехоламин-индуцированный множественный коронароспазм [7], коронарная микроваскулярная дисфункция, прямое кардиотоксическое действие КА [10] и катехоламиновое оглушение (станнирование) миокарда [14].

Ведущая роль отводится экстремальному или продолжительному стрессу и участию КА [1]. A. Sato et al. (2009) отмечали повышение уровня адреналина в плазме крови (максимально в острую стадию) у всех четырёх пациентов с СКМП [13]. При СКМП определяются достоверно более высокие, чем при ОИМ, уровни катехоламинов (норадреналина, адреналина и дофамина) в плазме крови [1,8].

**Целью исследования** явилось комплексное изучение клинических проявлений и электрокардиографических нарушений у больных стресс-индуцированной кардиомиопатией такотсубо.

**Материал и методы исследования.** Исследования и сбор клинического материала проводился на базах кардиологических отделений клиник Андижанского государственного медицинского института; Андижанского, Наманганского и Ферганского филиалов РСНПЦ кардиологии РУз; кардиологических отделений Андижанского, Наманганского и Ферганского филиалов РЦЭМП РУз.

Обследовано 6 больных с различными клиническими вариантами течения СКМП. Средний возраст больных составил  $65,15 \pm 4,62$  года. Длительность наблюдения за больными составила 3 года. Группу сравнения составили 10 больных с диагнозом ИБС ОИМ с зубцом Q, в возрасте 61-75 лет. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц.

Все 3 группы были сопоставимы по полу и возрасту. Обследованные были подобраны без сопутствующих острых воспалительных и инфекционных заболеваний, без обострения хронических воспалительных процессов.

Критериями верификации диагноза для СКМП были диагностические критерии синдрома такотсубо, разработанные Ассоциацией специалистов по сердечной недостаточности Европейского Совета Кардиологии (ESC, 2016), включающие 7 критериев заболевания [10].

Критериями включения в исследование служили: характерные анамнестические и клинические признаки СКМП у мужчин и женщин в постменопаузальном возрасте 61-75 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Все пациенты были обследованы в стационаре. Общеклинические исследования, ЭКГ, ЭхоКГ и МСКТ сердца производили на 1-5-10 сутки поступления в стационар. Всем больным была проведена коронароангиография.

Основные клинические параметры больных представлены в табл. 1.



Таблица 1

## Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатели	Контроль (n=10)	ИБС, ОИМ с Q (n=10)	СКМП (n=6)
Мужчины, %	2 (20,0%)	2 (20,0%)	-
Женщины, %	8 (80,0%)	8 (80,0%)	6 (100%)
Возраст, годы	65,2 ± 5,0	66,2 ± 5,71	65,15 ± 5,62
САД, мм рт. ст.	120,9 ± 3,7	165,2 ± 7,5	133,3 ± 5,8
ДАД, мм рт. ст.	83,2 ± 2,1	105,1 ± 3,2	89,3 ± 4,0
Гемоглобин крови, г/л	112,2 ± 3,8	108,6 ± 3,5	91,1 ± 3,1
Мочевина крови, ммоль/л	5,2 ± 0,6	5,7 ± 0,6	4,9 ± 0,5
Креатинин крови, ммоль/л	87,2 ± 3,4	90,4 ± 3,5	92,6 ± 2,9
Общий белок крови, г/л	73,7 ± 2,8	71,1 ± 2,4	70,2 ± 2,1
Трансаминазы			
АЛТ, ммоль/л	0,69 ± 0,03	1,17 ± 0,15	1,26 ± 0,14
АСТ, ммоль/л	0,25 ± 0,02	2,28 ± 0,37	1,2 ± 0,06
ПТИ, %	82,5 ± 2,7	109,4 ± 6,8	95,2 ± 5,3
Фибриноген, мг/л	2390,2 ± 35,1	7555,6 ± 52,8	4015,3 ± 39,5

Расовая принадлежность показала, что среди больных СКМП присутствовали 2 расы: монголоидная – 5 больных (83,3%) и европеоидная – 1 больная (16,7%) (рис. 1).



Рисунок. 1. Расовый состав больных СКМП (%)

Среди обследованных больных СКМП было 6 женщин (100%). Распределение больных по полу представлено в табл. 2.

Таблица 2

## Распределение больных с учётом пола

№	Группы больных	мужчины		женщины		Всего	
		кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
1	Контроль	2	20,0	8	80,0	10	100,0
2	ИБС, ОИМ с Q	2	20,0	8	80,0	10	100,0
3	СКМП	-	-	6	100,0	6	100,0
	Всего:	4	15,4%	22	84,6	26	100,0

Обследованные больные были в возрасте от 61 до 75 лет; средний возраст в группе больных СКМП – 65,15 ± 5,62 лет. Распределение больных по возрасту в группах больных представлено в табл. 3.

Таблица 3

## Распределение больных с учётом возраста

Возраст больных	Контроль		ИБС, ОИМ с Q		СКМП		Всего	
	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%	КОЛ-ВО	%
61-65 лет	4	15,4	4	15,4	3	11,5	11	42,3
65-70 лет	4	15,4	4	15,4	2	7,7	10	38,5
71-75 лет	2	7,7	2	7,7	1	3,8	5	19,2
Всего:	10	38,5	10	38,5	6	23,0	26	100,0

Наиболее частыми жалобами больных СКМП были: острая загрудинная боль и/или боли в левой половине грудной клетки (100% больных), боль в сердце длилась 20-30 мин., у 3 больных более 30 мин., не купировалась наркотиками (100% больных); одышка, усиливающаяся при малейшей нагрузке (83,3%), удушье (83,3%); сердцебиение и аритмии (80%); тошнота, рвота, головокружение (50%), обморок (33,3%); у 4 больных (66,7%) признаки острой левожелудочковой недостаточности – сердечная астма и отек легких. Также отмечались признаки вегетативного синдрома у 100% больных – это волна жара от грудной клетки к шее и голове и чувство страха смерти.

У больных ИБС, ОИМ с Q отмечены аналогичные жалобы. Так, болевой кардиальный синдром обнаружен у 100% больных; признаки ОСН у 80% больных, у которых отмечались удушье и одышка; головокружение составило 50% больных, а синкопальные состояния встречались реже – у 10% больных. Вегетативный синдром также встречался реже – 80% больных (табл. 4).

Таблица 4

## Основные клинические симптомы у больных СКМП

Жалобы	Больные СКМП (n=6)		Больные ИБС, ОИМ с Q (n=10)	
	абс.	%	абс.	%
Кардиалгический синдром:	6	100,0	10	100,0
боль за грудиной	6	100,0	10	100,0
иррадиация боли в левую руку, плечо	6	100,0	10	100,0
длительность боли >30 мин.	6	100,0	10	100,0
боль купируется наркотиками	6	100,0	10	100,0
ОСН синдром:	5	83,3	8	80,0
удушьё	4	66,7	8	80,0
одышка	5	83,3	8	80,0
Аритмический синдром:	5	83,3	8	80,0
Головокружение	3	50,0	5	50,0
Синкопальные состояния	2	33,3	1	10,0
Вегетативный синдром	6	100,0	8	80,0
волна жара от грудной клетки к шее	6	100,0	–	–
чувство страха смерти	3	50,0	10	100,0

Провоцирующими факторами у больных СКМП были: смерть близкого человека (50%), публичное выступление (25%), волнение, тревога (25%). У больных ИБС, ОИМ с Q играли провоцирующую роль играли: гипертонический криз (50%), психосоциальный фактор (30%), физическая нагрузка (10%), переедание (10%) (табл. 5).

Таблица 5

### Основные провоцирующие факторы развития СКМП

№	Провоцирующий фактор	Больные СКМП (n=6)		Больные ИБС, ОИМ с Q (n=10)	
		абс.	%	абс.	%
1	Психосоциальный фактор: смерть близкого человека публичное выступление волнение, тревога	6	100,0	3	30,0
		3	50,0	-	-
		2	33,3	-	-
		1	16,7	3	30,0
2	Гипертонический криз	-	-	5	50,0
3	Физическая нагрузка	-	-	1	10,0
4	Переедание	-	-	1	10,0

Нарушения ритмогенеза сердца у больных СКМП были представлены: желудочковая тахикардия – 66,7%, желудочковая экстрасистолия – 16,7%, БЛНПГ – 33,3%. У больных ИБС, ОИМ с Q дополнительно встречались: наджелудочковая экстрасистолия – 10%, пароксизмальная тахикардия – 10%, а остальные аритмии встречались в меньшей степени, чем у больных СКМП. Общее количество больных с аритмиями в обеих группах больных различалось незначительно – 83,3% при СКМП и 80,0% при ОИМ с Q (табл. 6).

Таблица 6

### Классификация нарушений ритма сердца у больных СКМП

Жалобы	Больные СКМП (n=6)		Больные ИБС, ОИМ (n=10)	
	абс.	%	абс.	%
Аритмический синдром:	5	83,3	8	80,0
желудочковая тахикардия	4	66,7	3	30,0
желудочковая экстрасистолия	1	16,7	2	20,0
наджелудочковая экстрасистолия	-	-	1	10,0
блокада левой ножки пучка Гисса	2	33,3	2	20,0
пароксизмальная тахикардия	-	-	1	10,0

Следовательно, тщательный сбор анамнеза позволяет заподозрить синдром разбитого сердца – это отсутствие в анамнезе заболевания сердца до стрессовой ситуации, которая послужила толчком. Такие больные должны быть незамедлительно обследованы с помощью клинических методов, у них быстро должно быть проведено ЭКГ исследование в состоянии покоя.

Электрокардиографические изменения у больных СКМП были следующими (табл. 7):

1. Подъем сегмента ST в грудных отведениях V2-V3-V4 – у 100% больных;

2. Инверсия и увеличение амплитуды зубца Т – у 100% больных;
3. Патологический зубец Q – у 50% больных;
4. Удлинение интервала QT и патологический зубец U – у 33,3% больных;
5. Нарушения ритма сердца – у 83,3% больных;
6. Депрессия сегмента ST в нижних отведениях – не обнаружена;
7. Увеличение разницы в элевации сегмента ST в отведении II, чем в отведении III – у 100% больных.

Отличительным ЭКГ-признаком СКМП от ОИМ являлось конкордантное изменение зубца Т и сегмента ST (100% больных) [11]. Также у этих больных имело место наличие признаков новых критериев дифференциальной ЭКГ-диагностики переднего ОИМ и СКМП, используя нижние отведения [2,3]: у 100% больных отмечено отсутствие депрессии сегмента ST в нижних отведениях, особенно, если элевация сегмента ST в отведении II больше, чем в отведении III, что свидетельствует о наличии СКМП [2,3] (табл. 7).

Таблица 7

## ЭКГ-изменения у больных СКМП

№	Виды изменений на ЭКГ	Больные СКМП (n=6)		Больные ИБС, ОИМ (n=10)	
		абс.	%	абс.	%
1	Подъем сегмента ST в грудных отведениях V2-V3-V4 выраженный умеренный	6	100,0	10	100,0
		–	–	10	100,0
		6	100,0	–	–
2	Инверсия и увеличение амплитуды зубца Т	6	100,0	10	100,0
3	Патологический зубец Q	3	50,0	10	100,0
4	Удлинение интервала QT Патологический зубец U	4	66,7	5	50,0
		2	33,3	2	20,0
5	Нарушения ритма сердца желудочковая тахикардия желудочковая экстрасистолия наджелудочковая экстрасистолия БЛНПГ пароксизмальная тахикардия	6	100,0	8	80,0
		4	66,7	8	80,0
		1	16,7	1	10,0
		–	–	1	10,0
		2	33,3	2	20,0
6	Депрессия сегмента ST в нижних отведениях	–	–	8	80,0
		–	–	–	–
7	Увеличение разницы элевации сегмента ST в отв. II, чем в отв. III	6	100,0	–	–

У больных СКМП отмечена быстрая положительная динамика ишемическо-некротических процессов на ЭКГ. Так, в сравнении с группой больных ОИМ с з. Q, где положительные изменения отмечены на 10-12 день заболевания – это переход в подострую стадию процесса, у 100% больных СКМП переход в подострую стадию отмечен уже на 5-7 сутки заболевания. Положительные ЭКГ изменения сопровождалась положительной динамикой клинического процесса – резкое уменьшение или исчезновение болевого кардиального синдрома, вегетативного синдрома, восстановление ритма сердца.

**Обсуждение.** Стресс-индуцированная кардиомиопатия (СКМП) такотсубо – новая нозологическая форма приобретённой КМП [7], характеризующаяся транзиторной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) в ответ на физический или психический стресс, клинически и электрокардиографически напоминающая острый коронарный синдром (ОКС), описанная, преимущественно у женщин постменопаузального периода без признаков ИБС и отличающаяся относительно благоприятным прогнозом [10].

Термин «takotsubo» в переводе с японского означает «керамический горшок с круглым основанием и узким горлышком для ловли осьминогов в море» [12]. Именно такой формы гипокинезию верхушки с гиперкинезией базальных отделов ЛЖ наблюдают при СКМП в ходе эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования [4].

Впервые СКМП была описана в 1990 г. японскими кардиологами Н. Sato и N. Yagihara [13], как транзиторное шарообразное (баллоноподобное) расширение верхушки сердца (*apical ballooning*) с одновременной гиперкинезией базальных сегментов ЛЖ, сопровождающееся апикальной желудочковой дисфункцией. Последующее десятилетие СКМП описывалась только японскими кардиологами [12,13,14]. Максимальное число наблюдений СКМП (88 пациентов) представлено К. Tsushikashi et al. (2001) [15]. В европейской популяции первое описание 13 пациентов с СКМП сделали W.J. Desmet et al. (2003) [10].

На сегодняшний день предложены диагностические критерии, первоначально разработанные исследователями Mayo Clinic [7], в дальнейшем уточненные и представленные как диагностические критерии синдрома такотсубо, разработанные Ассоциацией специалистов по сердечной недостаточности Европейского Совета Кардиологии (ESC, 2016) [10], включающие 7 основных клинико-диагностических критериев заболевания.

В зарубежных странах публикации по этому вопросу немногочисленны и выполнены, преимущественно, в жанре обзоров. В российской медицинской литературе описаны клинические наблюдения СКМП у пациенток с артериальной гипертензией [3,9] и у молодых лиц с сердечной недостаточностью [4,5]. В Узбекистане подобные клинические случаи СКМП, к сожалению, не описаны.

Нами была предпринята попытка обнаружить данную патологию среди населения Ферганской долины. В кардиологических стационарах Андижанской, Ферганской и Наманганской областях обследовано 6 пациентов с диагнозом СКМП. Средний возраст больных  $65,1 \pm 3,62$  года. У всех больных СКМП окончательный диагноз был подтвержден КАГ исследования.

Основными жалобами больных СКМП были: острая загрудинная боль (100%) длительностью более 30 мин. (100%), купирование боли наркотиками (100%); одышка и удушье (83,3%), сердцебиение и аритмии (50%); признаки ОСН (66,7%); вегетативный синдром (100%). провоцирующим фактором у больных СКМП в 100% случаев являлся психосоциальный стрессовый фактор.

Нами сделан вывод, что тщательный сбор анамнеза позволяет заподозрить синдром разбитого сердца – это отсутствие в анамнезе заболеваний сердца до стрессовой ситуации, которая служит толчком для развития СКМП. Такие больные должны быть незамедлительно обследованы с помощью клинических методов, у них должно быть быстро проведено ЭКГ исследование.

ЭКГ исследование в покое выявило: подъем сегмента ST в грудных отведениях V<sub>2</sub>-V<sub>3</sub>-V<sub>4</sub> – у 100% больных; инверсия и увеличение амплитуды зубца T – у 100% больных; патологический зубец Q – у 50% больных; удлинение интервала QT и патологический зубец U – у 33,3% больных; нарушения ритма сердца – у 83,3% больных; депрессия сегмента ST в нижних отведениях – не обнаружена; увеличение разницы в элевации

сегмента ST в отведении II, чем в отведении III – у 100% больных. Однако, в 100% случаев отмечена быстрая положительная динамика процесса уже на 5-7 сутки заболевания, коррелирующая с положительной динамикой клинко-лабораторных данных.

**Заключение.** Полученные результаты дают представления о наличии редкого кардиологического заболевания – стресс-индуцированной кардиомиопатии такотсубо. В нашем исследовании удалось проследить 6 случаев возникновения, развития и благополучного лечения этого заболевания у женщин постменопаузального периода пожилого возраста.

**Выводы:**

1. В регионах Ферганской долины Узбекистана обнаружены редкие случаи СКМП.
2. Среди всех больных СКМП преобладали женщины постменопаузального периода (87,5%), преобладал возраст 61-65 лет. Основной причиной развития СКМП был психосоциальный стрессовый фактор (100% больных).
3. Заболевание проявлялось признаками выраженной стенокардитической боли за грудиной и одышкой (100% больных); у 60% больных признаками ОСН, сердечной астмы.
4. Электрокардиографические изменения больных СКМП характеризуются признаками переднего ОИМ с зубцом Q с подъемом ST, но с быстрой положительной динамикой процесса (5-6 сутки заболевания).

**Литература**

1. Аронов Д.М. Кардиомиопатия типа tako-tsubo, её происхождение и варианты. Кардиология. 2008; 10: 51-55.
2. Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Нестеров А.П., Удовиченко А.Е. Дифференциальный диагноз кардиомиопатии такотсубо и инфаркта миокарда в реальной клинической практике. Трудный пациент. 2016; 14: 22-24.
3. Костянов И.Ю., Гасанова Г.И., Рогатова А.Н., Чернышева И.Е. Клиническое наблюдение пациентки с кардиомиопатией Такотсубо. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2016; 46/47: 61-76.
4. Лебедева А.М., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Кардиомиопатия такотсубо. Креативная кардиология. 2012; 1: 123-132.
5. Лиманкина И.И. Кардиомиопатия такотсубо. Вестник аритмологии. 2009; 56: 48-58.
6. Abe Y., Tamura A., Kadota J. Prolonged cardiogenic shock caused by a high-dose intravenous administration of dopamine in a patient with takotsubo cardiomyopathy. Int. J. Cardiol. 2009; 8: 520-582.
7. Ibanez B., Benezet-Mazuecos J., Navarro F. Takotsubo Syndrome: A Bayesian Approach to Interpreting Its Pathogenesis. Mayo Clin. Proc. 2006; 81 (6): 732-735.
8. Jabara R., Gadesam R., Pendyala L. Comparison of the clinical characteristics of apical and non-apical variants of “broken heart” (takotsubo) syndrome in the United States. J. Invasive Cardiol. 2009; 21 (5): 216-222.
9. Jayawardena S., Sooriabalan D., Burzyantseva O., Sinnapunayagm S. Takotsubo cardiomyopathy in a 68-year old Russian female. Cases J. 2008; 1 (1): 64-68.
10. Lyon A.R., Bossone E., Schneider B. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: A position statement from the Taskforce on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur. J. Heart Fail. 2016; 18 (8): 27-70.
11. Mahida S., Dalageorgou C., Behr E.R. Long-QT syndrome and torsades de pointes in a patient with Takotsubo cardiomyopathy: an unusual case. Europace. 2009; 11 (3): 376-378.
12. Ogura R. Specific findings of the standard 12-lead ECG in patients with «Takotsubo» cardiomyopathy: comparison with the findings of acute anterior

myocardial infarction. *Circulation*. 2003; 67: 687-690.

13. Sato A., Yagihara N., Kodama M. Takotsubo cardiomyopathy after delivery in an oestrogen-deficient patient. *Int. J. Cardiol*. 2009; 49: 65-67.

14. Sato H., Tateishi H., Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm / In: Kodama K., Haze K. Hom M, eds. *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure* [in Japanese]. Tokyo: Kagakuhyouronsya Co. 1990; 56-64.

15. Tsuchihashi K. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J. American College Cardiology*. 2011; 38: 11-18.

## КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Юлдашев Рафикжан Нуманович*

*Касимова Нурхон Джураевна*

*Абдурахманов Мухиддин Ганиевич*

*Турсунова Мархабохан Абдулмажит қизи*

*Ганиева Зулайхо Вохидовна*

*Андижанский государственный медицинский институт*

На протяжении последних десятилетий зарубежными исследователями делались многочисленные попытки количественной оценки клинической и прогностической значимости, имеющейся у пациентов коморбидной патологии. С этой целью были разработаны ряд индексов и систем.

Необходимость создания первых отечественных Клинических Рекомендаций по коморбидной патологии связана с рядом актуальных тенденций в современном отечественном здравоохранении.

**Ключевые слова:** коморбидность, практика, кардиологических больных.

### КАРДИОЛОГИЯ АМАЛИЁТИДА КОМОРБИД ҲОЛАТЛАР

Сўнгги ўн йилликлар ичида хорижий тадқиқотчилар беморларда коморбид патологиянинг клиник ва прогностик аҳамиятини миқдорий баҳолашга кўплаб уринишлар қилдилар. Шу мақсадда бир қатор индекслар ва тизимлар ишлаб чиқилган.

Коморбидликда патология бўйича биринчи маҳаллий Клиник қўлланмани яратиш зарурати замонавий маҳаллий соғлиқни сақлашнинг бир қатор замонавий тенденциялари билан боғлиқ.

**Калит сўзлар:** коморбидлик, амалиёт, юрак касалликлари.

### COMORBIDAL PATHOLOGY IN CARDIOLOGICAL PRACTICE

Over the past decades, foreign researchers have made numerous attempts to quantitatively assess the clinical and prognostic significance of comorbid pathology in patients. For this purpose, a number of indices and systems have been developed.

The need to create the first domestic Clinical Guidelines for comorbid pathology is associated with a number of current trends in modern domestic health care.

**Key words:** comorbidity, practice, cardiac patients.

**Relevance.** The phenomenon of comorbidity is the simultaneous existence of two or more diseases in a patient, interrelated by the mechanisms of pathogenesis, occurring at the same time or being a complication of the course of the underlying disease or its treatment[2].

The problem of the prevalence of comorbid pathology among patients is currently becoming increasingly relevant. This is due to the fact that in conditions of comorbidity, many diseases acquire an atypical course, the risk of complications increases; the problem of polypragmasia worsens, and patients' adherence to treatment decreases[6].

Ultimately, this leads to difficulties in the process of diagnosis and management of such patients. This problem is of particular importance in the primary health care sector due to the predominance of elderly people among patients. Geriatric patients, as a rule, have a



particularly high level of comorbidity [1,2]. Within the framework of comorbidity, type 2 diabetes mellitus (DM) is one of the most important non-communicable diseases, due to the wide variety of comorbid pathology in such patients, a very high frequency of occurrence, and a steady increase in the number of patients [4].

This is due to an increase in the age of the population, an increase in the process of urbanization, an increase in the prevalence of physical inactivity, malnutrition and other risk factors among the population. Thus, the prevalence of metabolic syndrome (MS) according to modern data is 2 times higher than the prevalence of diabetes, and in the next 25 years it is expected to increase its growth rate by 50% [5].

The presence of metabolic syndrome in patients leads to pronounced changes in metabolism, which can subsequently affect the development of type 2 diabetes mellitus, hypertension, vascular atherosclerosis and other diseases [6]. All this determines the prerequisites for the occurrence of a high level of comorbid pathology in these patients.

The study of the structure of comorbid pathology in patients with type 2 diabetes is of great importance. Awareness of the prevalence of pathology of a certain system and individual nosological forms in patients of different genders and ages can contribute to the improvement of diagnosis, rational choice of therapy.

The use of systems for calculating comorbidity indices (IC) in patients with type 2 diabetes makes it easier to assess the level of comorbidity among sex and age groups, to assess the prognostic indicators of the risk of death and ten-year survival of patients and, taking them into account, if necessary, to change treatment tactics [3].

**The purpose of the study.** The aim of the study was to study the features of comorbid pathology in patients with comorbid pathology.

**Materials and methods of research.** The medical histories of 80 cardiological patients aged 25 to 82 years (average age  $56.3 \pm 4.5$  years) who were treated at the ASMI clinic were analyzed.

**The results of the study.** At the first stage of the study, the general structure of comorbid pathology was determined among the selected patients (Figure 1). It was revealed that in the general structure of comorbidity, pathology of the central and peripheral nervous system (95%) occupies the first place in terms of prevalence, diseases of the cardiovascular system (86%) take the second place, and diseases of the genitourinary system (54%) take the third place.

When determining the structure of comorbid pathology, depending on gender, the following data were obtained: the pathology of the cardiovascular system is most common in men (97%), the pathology of the nervous system is in second place (88%), the pathology of the genitourinary system is in third place (56%).

Pathology of the nervous system prevails in women (100%), diseases of the cardiovascular system are in second place (80%), diseases of the genitourinary system and endocrine system are in third place (48%). A greater proportion of endocrine pathology in women may be associated with hormonal imbalance that occurs in the menopausal and postmenopausal period. The structure of comorbidity in the studied age groups is shown in Figures 2.3.

In the study of age groups, it was found that in the group of men under 60 years (56-60 years) cardiovascular pathology also prevails (89%), pathology of the nervous (81%) and genitourinary system (45%). In men over the age of 60 (60-75 years), cardiovascular diseases (100%) and diseases of the nervous system (100%) come to the fore. In the age groups among women (57-60 years and 60-74 years), pathology of the nervous system also prevails (100% in both groups), diseases of the cardiovascular system (63% and 85%, respectively, by group), genitourinary and endocrine systems (50% and 46%).

Among the pathology of the cardiovascular system in the studied patients, the following nosological forms were identified: hypertension (I11.0, I11.9) - in 95% of patients, coronary heart disease (I20.8, I25.1) - in 57%, rhythm disturbances (I48.0, I48.1, I48.2) in 21.4%, varicose veins of the lower extremities (I83.9) in 16.7% of men, compared with women, who had a more severe course, with a history of myocardial infarction (I25.2), acute cerebrovascular accident (I61.2, I63). Among the diseases of the nervous system, the leading place in men and women is occupied by diabetic polyneuropathy (G63.2 in 89.6% of patients, cerebrovascular disease (I67.9) - in 64.6%, osteochondrosis (M42.1) - in 39.6%.

In the pathology of the genitourinary system in the studied patients, there are: chronic pyelonephritis (N10) — 40%, chronic prostatitis (N41.1) and BPH (N40) — 36% and 32%, respectively, urolithiasis (N20, N21) - 20%, chronic cystitis (N30.1) -12%. Comorbid pathology of the endocrine system was detected only in women, and it is represented by mastopathy (N60.1) - in 80% of the subjects, thyroid diseases (E04.1, E04.2, E06.3) - in 53.3%.

Conclusion. Despite the variety of somatic pathology in the analyzed group of patients, there was a significant predominance of intracardial comorbidity.

Thus, the analysis of medical histories showed a high frequency of comorbid pathology and a large number of chronic diseases in cardiac patients in all age groups.

#### **References:**

1. Vertkin A.L., Skotnikov A.S., Rumyantsev M.A. Comorbidity. The attending physician. 2013; 6:
2. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I. Comorbid pathology in clinical practice. Clinical recommendations. Cardiovascular therapy and prevention. 2017; 16(6): 5-10.
3. Yelsukova O.S., Nikitina E.A., Zhuravleva O.L. Study of comorbid pathology in patients with type 2 diabetes mellitus. Modern medicine: topical issues: collection of articles on Mater. XXXI International Scientific and Practical Conference 2014; 5(31): 27-36
4. International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas, 7th edition. 2015.
5. Ostroumova O.D., Zykova A.A. Metabolic syndrome in a doctor's practice: new possibilities of correction. EF. Endocrinology. 2011; 2: 18-22.
6. Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiologists on diagnostics. Second edition. Cardiovascular therapy and prevention. 2009; 6 (2): 5-7.

## **МАЛЫЕ АНОМАЛИИ СЕРДЦА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ПРОГНОЗ ОТКРЫТОГО ОВАЛЬНОГО ОКНА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

*Ефименко Оксана Владимировна*

*Ганиева Марифат Шокировна*

*Хайдарова Лола Рустамовна*

*Мухаммадхонов Абдулфаизхон*

*Андижанский государственный медицинский институт*

В последние годы, в связи с широким внедрением эхокардиографии в педиатрическую практику, значительно увеличилась частота выявления дефектов межпредсердной перегородки в области овальной ямки. Являясь рудиментом нормального кровообращения эмбриона, ОО не является врожденным пороком и относится к структурным аномалиям сердца. Однако спонтанное закрытие данной фетальной коммуникации происходит не всегда.

**Ключевые слова:** дети, малые аномалии развития сердца, открытое овальное окно, эхокардиография, синусовая тахикардия, синдром ранней реполяризации желудочков.

### **KICHIK YURAK ANOMALIYASI: KLINIK KO'RSATMALAR XUSUSIYATLARI VA YOSH BOLALARDA OCHIQ OVAL DARCHA PROGNOZI**

So'nggi yillarda bolalar amaliyotiga exokardiyografiyaning keng joriy etilishi munosabati bilan bolmachalar orasida joylashgan oval sohadagi nuqsonlarni aniqlash chastotasi sezilarli darajada oshdi. Embriinning normal qon aylanishining asosi bo'lgan ochiq oval darcha yurakning strukturaviy anomaliyalariga ishora qiladi. Biroq, bu homila aloqasining o'z-o'zidan yopilishi har doim ham sodir bo'lmaydi.

**Kalit so'zlar:** bolalar, yurak rivojlanishining kichik anomaliyalari, ochiq teshik, ekokardiyografiya, sinus taxiaritmi, qorinchalarning erta repolyarizatsiyasi sindromi.

### **SMALL HEART ANOMALIES: FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND FORECAST OF PATENT FORAMEN OVALE IN YOUNG CHILDREN**

In recent years, in connection with the widespread introduction of echocardiography in pediatric practice, the frequency of detection of atrial septal defects in the fossa oval area has significantly increased. Being a rudiment of the normal blood circulation of the embryo, PFO is not a congenital malformation and refers to structural anomalies of the heart. However, spontaneous closure of this fetal communication does not always occur.

**Keywords:** children, small anomalies of heart development, patent foramen ovale, echocardiography, sinus tachyarrhythmia, syndrome of early repolarization of the ventricles.

**Relevance.** In connection with the increased environmental loads, improved opportunities for timely diagnosis, the number of children with minor heart anomalies (MHA) has increased significantly.

In the structure of cardiovascular pathology in children, functional disorders and conditions associated with minor anomalies in the development of the heart are of great

importance. There are more than two dozen variants of microanomalies in the development of the heart. (1,3,5)

In the practical work of a pediatrician, MHA are so common, and their clinical manifestations are either absent or so diverse that it is very difficult for a doctor to see this pathology.

Unlike heart defects, these abnormalities are not accompanied by clinically significant disorders, however, at certain periods of childhood, they can cause the development of severe complications, such as heart rhythm disturbances, or seriously aggravate the course of other diseases. (2,7)

The absence of clear criteria to distinguish MHA from a structural defect causes great difficulties in the work of a pediatrician-cardiologist and often overdiagnosis of congenital heart defects, on the one hand, and underestimation of MHA, on the other.

Despite the significant spread of microanomalies in the development of the heart in the pediatric population, many issues of management tactics for such children remain undeveloped. (3,5)

At present, based on the research of many scientists, it can be assumed that the combination of MHA with cardiac arrhythmias and conduction disturbances is not a coincidence, but should be considered as interrelated phenomena. (4,6)

Most researchers indicate that it is in children with MHA that potentially serious heart rhythm disturbances are more often diagnosed. (Pisareva S.E., Chasha T.V., Gorozhanina T.Z.).

In recent decades, arrhythmias developing against the background of MHA have received special attention, since they lead to the development of clinically significant pathological conditions and life-threatening complications. (Zemtsovsky E.V. 2007). Based on this, there is an increasing need to study the arrhythmic syndrome in children with MHA in order to identify the most significant risk factors in the development of this pathology and reduce the likelihood of cardiovascular complications at an older age.

Among the microdisorders of the development of the cardiovascular system, the most frequently detected abnormalities in children are: mitral valve prolapse (MVP), abnormally located chords of the left ventricle (CHLV) and an patent foramen ovale (PFO).

In recent years, in connection with the widespread introduction of echocardiography in pediatric practice, the frequency of detection of atrial septal defects in the fossa oval area has significantly increased. In which case this phenomenon is considered a pathology (heart defect), a borderline state (a small anomaly in the development of the heart) or a variant of the norm for a pediatrician and pediatric cardiologist is still not clear in all cases. (2,3)

Open oval window is a form of atrial communication, anatomically representing a "probe" opening located in the central part of the interatrial septum - in the region of the fossa oval, formed from the overlapping parts of the primary and secondary septum of the foramen ovale. Being a rudiment of the normal blood circulation of the embryo, PFO is not a congenital malformation and refers to structural anomalies of the heart. The functioning of the foramen ovale after birth, due to the lack of need for it, normally stops, but the spontaneous closure of this fetal communication does not always occur. (3,7). In 50% of healthy children, the LLC continues to function until one year of life and, often, anatomical closure in most children occurs only in the second year of life. According to most researchers, the frequency of PFO among children ranges from 15% to 20%. (4,6).

In this regard, we set a **goal**: to study the effect of a patent foramen ovale on the health status of young children.

**Materials and research methods.** To assess the health status of children with PFO, along with clinical examination, we used ECG and EchoCG data. There were 24 children under observation with a reliable diagnosis: patent foramen ovale (18 children under one year old

and 6 children from 1 year old to 2 years old). The study did not include children over 2 years old, a combination of PFOs with congenital heart defects or other organic pathology.

The examination of children was carried out in a comprehensive manner on the basis of the Regional Children's Diagnostic Medical Center in the cardiology department of the city of Andijan. We received the data of the anamnesis during the conversation with the parents. In the traditional general clinical examination, we included an assessment of the physical development of children, according to the guidelines "Growth and development of children in the first 5 years of life", developed by WHO and adapted by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. The indicators were assessed using centile intervals on the graph, in the ratio of height / age, weight / age, weight / height.

Electrocardiography was recorded in 12 standard leads on a multichannel electrocardiograph "VYUBET" (Germany) with subsequent interpretation of the results obtained. The diagnosis was based on EchoCG data, on the Aloka apparatus (Japan), using a two-dimensional mode and color Doppler. The defect was visualized and the size of the interatrial communication was assessed.

**Results.** The reason for the examination of children was the periodic appearance of perioral cyanosis and tachypnea during physical activity, as well as the presence of systolic murmur of varying intensity in 2-3 intercostal space to the left of the sternum.

After analyzing the anamnestic data, we found that these children, regardless of age, had a burdened course of the perinatal period. So in 1/3 of children at the time of birth, the age of the mother was in the range of 30-35 years. The course of pregnancy was aggravated by toxicosis (100%), threat of termination (12.5%) and varying degrees of anemia (100%), which was reflected by chronic fetal hypoxia. In 83.3% of mothers, childbirth ended naturally and in 4 mothers - with the use of surgical intervention. By gestational age, the majority of children (70.8%) were born on time. Regardless of gestational age, 45.8% of newborns were diagnosed with asphyxia, with a low Apgar score at birth. The early neonatal period in 2/3 of children proceeded with complications (pneumonia, post-hypoxic damage to the nervous system),

In addition, all examined children, more often in the age group up to one year, had frequent episodes of respiratory diseases that required inpatient treatment.

To assess the effect of a patent foramen ovale on the physical development of children, we calculated the parameters of height and weight at the time of the examination. It was found that the bulk of children (79.2%) had age standards, since the indicators of weight and height were located in the centile corridor corresponding to the median. Two children over one year old (33.3%) had a value above the norm (+2 SD) and three children in the age group under one year old (16.6%) had a slight weight deficit (-1 SD), which we regarded as moderate eating disorders. degree.

Electrocardiography recorded: incomplete right bundle branch block (45.8%), sinus tachyarrhythmia (16.6%), and in three children of the younger age group (12.5%) - early ventricular repolarization syndrome. In the rest of the children, no deviations from the age standards were found on the ECG.

The size of the foramen ovale was determined using echocardiography. The main group consisted of children with the size of the foramen ovale from 2.5 to 4.0 mm (87.5%). Only in three children in the age group up to one year the orifice size exceeded 4.5 mm, with signs of slight dilatation of the right atrium.

**Conclusion.** Thus, our survey results showed that a functioning oval window in children under two years old should not be considered as a pathology, but considered as a borderline state. Nevertheless, this category of children should be under dispensary supervision in order to avoid the addition of unwanted hemodynamic complications in

subsequent age periods. If the closure of the patent foramen ovale has not occurred by the age of two, then this pathology should be considered as an atrial septal defect and the problem should be solved with the help of surgical correction.

**References:**

1. Bova A.A., Rudoy A.S., Nekhaichik T.A. Open oval window: issues of diagnosis and examination. // "Medical News" No. 4, 2017, P.4-9.
2. Igisheva L.N., Knyazeva E.V., Bolgova I.V., Tsoi E.G. Open oval window in young children. // "Mother and Child" No. 1 (56), 2014, pp. 18-23.
3. Kuzhel D.A., Matyushin E.A., Savchenko E.A. Diagnostic issues for an open oval window. // "Siberian Medical Review" No. 1, 2014, pp. 70-75.
4. Rudoy A.S., Bova A.A., Nekhaichik T.A. Open oval window and associated clinical conditions. // "Clinical Medicine" 2017, 95 (7), pp. 607-612.
5. Homma S. Sacco RL Patent foramen ovale and stroke. *Circulation*. 2005;112: 1063-72.
6. Calvert PA, Rana BS, Kydd AS, Shapiro LM Patent foramen ovale: anatomy, outcomes and closure. *Nat. Rev. Cardiol*. 2011, 8 (3): 148-60
7. Messe SR, Gronseth G, Kent DM, Kizer JR, Homma S. et al. Practice advisory: Recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter): Report of the Guideline Development, Dissemination and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology: 2016; 87 (8): 815-21.

## СЛУЧАЙ СИНДРОМА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ (ТИП WPW) У РЕБЕНКА 10 ЛЕТ

*Холматов Давронбек Нейматович*

*Андижанский государственный медицинский институт*

В этой статье обсуждается случай синдрома преждевременного желудочкового возбуждения (типа WPW) 10 - летнего ребенка.

**Ключевые слова:** нарушение ритма и проводимости; преждевременное возбуждение желудочков; синдром и феномен; дополнительные пути проведения импульса; наджелудочковая тахикардия.

### 10 YOSHLI BOLADA QORINCHALARNING ERTA QO'ZG'ALUVCHANLIK SINDROMI (WPW TURI) HODISASI

Ushbu maqolada 10 yoshli bolada qorinchalarning erta qo'zg'aluvchanlik sindromi (WPW turi) hodisasi ko'rib chiqiladi.

**Kalit so'zlar:** ritm va o'tkazuvchanlikning buzilishi; qorinchalarning erta qo'zg'alishi; WPW sindrom va WPW fenomeni; impuls o'tkazuvchi qo'shimcha yo'llar; supraventrikulyar taxikardiya.

### CASE OF PREMATURE VENTRICULAR EXCITATION SYNDROME (TYPE WPW) IN A CHILD 10 YEARS

This article discusses the case of premature ventricular arousal syndrome (type WPW) in a 10 - year - old child

**Key words:** rhythm and conduction disturbance; premature ventricular arousal; WPW syndrome and WPW phenomenon; additional ways of conducting an impulse; supraventricular tachycardia.

Yurak - qon tomir tizimi kasalliklari har yili bir milliondan ortiq odamni hayotiga zomin bo'lib, so'nggi yigirma yil davomida o'lim sabablari orasida etakchilik qiladi. So'nggi yillarda bolalar kardiologik patologiyasi tuzilishida sezilarli o'zgarishlar ro'y berdi va yurak ritmi va o'tkazuvchanligining buzilishi etakchi o'rinlardan birini egalladi, bu bolalarda ular ilgari taqdim etilganidan ko'ra tez - tez uchrashi, turli mualliflarning fikriga ko'ra, barcha yurak - qon tomir kasalliklarining 30% ni tashkil qiladi [3, 5]. Yurak ritmi va o'tkazuvchanligi buzilishini erta etarli tashxislash va davolash muammosining ahamiyati ularning yuqori tarqalishi, surunkali kechishga moyilligi va to'satdan o'lim xavfi bilan bog'liqligi bilan belgilanadi.

Muammoning dolzarbligi shundaki, to'satdan o'limning aksariyatida yurakda hayotga mos kelmaydigan jiddiy organik o'zgarishlar bo'lmaganligi sababli yurak ritmi va o'tkazuvchanligi buzilishidir [3, 8]. Afsuski, dunyoning ko'plab mamlakatlarida yurak - qon tomir patologiyasi muammosining tibbiy - ijtimoiy jihatlariga e'tibor qaratilayotganda, pediatriya dasturlarining kasallanish va o'limni kamaytirish bo'yicha mumkin bo'lgan ta'siri hozirgi kunga qadar aniq baholanmaydi [1].

So'nggi yillarda yurak ritmi va o'tkazuvchanligining buzilishi nazariyasini ishlab chiqishda sezilarli yutuqlarga erishildi [1]. Bu elektrofiziologiya va miyokard biokimyosi sohasidagi yutuqlar, shuningdek, bolalar kardiologlari amaliyotiga yangi yuqori

informatsion tadqiqot usullarini joriy etish bilan bog'liq [4, 5, 7]. Biroq, yurak aritmiyalari deb atalishi kerak bo'lgan narsani tushinishda klinisistlar o'rtasida hali ham hech qanday yakdillik yo'q. Aritmogenez bo'yicha ko'plab mahalliy va xorijiy mutaxassislar [1, 3] aritmiyalarni talqin qilishda keng yondashuvga rioya qilishadi va ularga oddiy sinus ritmidan farq qiladigan har qanday yurak ritmini, xususan, bir maromdalik chastotasi va yurak qo'zg'aluvch manbasini o'zgaririshni, uning bo'limlari, shuningdek, bo'lmachalar va qorinchalarning faollashishi o'rtasidagi aloqa yoki ketma - ketlikning buzilishi nazarda tutadilar.

Mahalliy va xorijiy kardiologlarning tadqiqotlari shuni ko'rsatadiki, bolalarda yurak aitmii va o'tkazuvchanlikning deyarli barcha ma'lum turlari, shu jumladan qorinchalar erta qo'zg'alish sindromi (Wolf - Parkinson - White sindromi) mavjud.

Qorinchalarning "erta qo'zg'alishi" atamasi, qo'shimcha o'tkazuvchi yo'llar orqali [Palladino - Kent tutami, Jeyms, Brashanmash yo'llari, Mahaima, Mahaima - Levy tolalari] sinus impulsining tezroq o'tishi tufayli atriyoventrikulyar tugun - Gis - Purkinje tizimlari orqali impulsning normal tarqalishiga nisbatan qorincha miokardining bir qismi yoki barchasi oldindan qo'zg'aladi [1,2, 6].

Klinik va instrumental xususiyatlariga qarab, qorinchalarning erta qo'zg'aluvchanlik sindromi va fenomeni farqlanadi [2, 6]. Sindrom deganda qorinchalarning erta qo'zg'aluvchanlik sindromining to'liq klinik va elektrokardiografik xarakteristikalari irsiyat bilan birgalikda aritmiya va taxyaritmiya hurujulari mavjudligi tushuniladi. Sindrom ham, fenomen ham klinik ko'rinishda emas, vaqtinchalik namoyon bo'lishi isbotlangan, ya'ni, yashirin shaklga ega [2].

Qorinchalarning erta qo'zg'aluvchanlik (WPW sindromi) sindromi atriyoventrikulyar o'tkazuvchanlikni chetlab o'tib, bo'lmachalar va qorinchalarning miyokardini bog'laydigan qo'shimcha impuls o'tkazuvchi yo'li [Palladino - Kenta] mavjudligi tufayli yuzaga keladi [2, 3, 6]. Ma'lumki, yurakning normal o'tkazuvchi tizimida atriyoventrikulyar tugun sathida har doim impulslarning o'tkazuvchanligi biroz sekinlashadi, va Palladino - Kent tutami orqali impulslar sekinlashmasdan o'tkaziladi [5, 6].

Natijada qorinchalarning erta qo'zg'alishi, uning EKGda aks etishi P - Q intervalining qisqarishi,  $\Delta$  - to'lqinlarning paydo bo'lishi, qorincha kompleksining biroz kengayishi, qorinchalar repolyarizatsiyasining ikkilamchi (diskordant) buzilish belgilari, shuningdek, ST - T segmentining (inversiya yoki teskari) va T - tishcha o'zgarishi yuzaga keladi [2, 3, 6]. Bunday holda, oldindan qo'zg'alish darajasi va  $\Delta$  - to'lqinning kattaligi yurakning normal o'tkazuvchanligi tizimidagi (asosan atriyoventrikulyar tugun) va impuls o'tkazuvchanligining qo'shimcha yo'lidagi o'tkazuvchanlik tezligining nisbatiga bog'liq [3].

WPW sindromi barcha yoshdagi bolalarning 0,004 - 0,31% va kattalarning 0,15% da uchraydi [2] va maktab yoshidagi bolalar aholisi orasida WPW sindromi 11% ni tashkil qiladi. Asosiy elektrokardiografik belgilar:

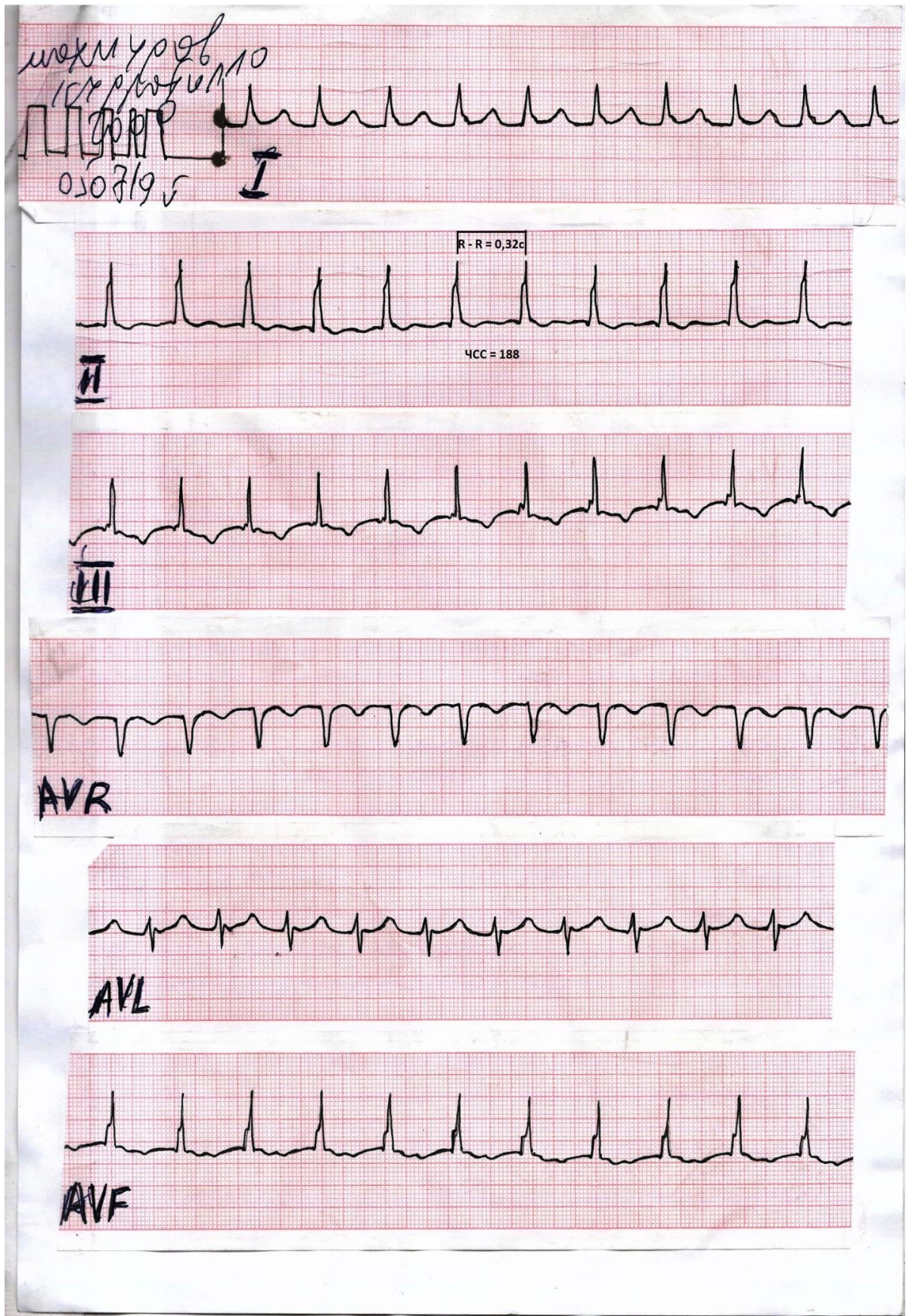
- P - Q (R) intervalini 11 sek. va undan kamroqqa qisqaririshi;
- QRS kompleksining ko'tariluvchi qismi deformatsiyasi musbat yoki manfiy  $\Delta$  - to'lqini bilan;
- QRS kompleksining kengayishi (11 dan 14 sek. gacha) va keptik - septik bo'lishi;
- QRS kompleksining kengayishi P - Q (R) intervalining qisqarishiga teng;
- QRS kompleksga nisbatan ST segment va T tishchaning teskari yo'nalishda bo'lishligi.
- Supraventrikulyar taxikardiya huruji paytida qorincha kompleksining tishlari normal bo'lishligi.

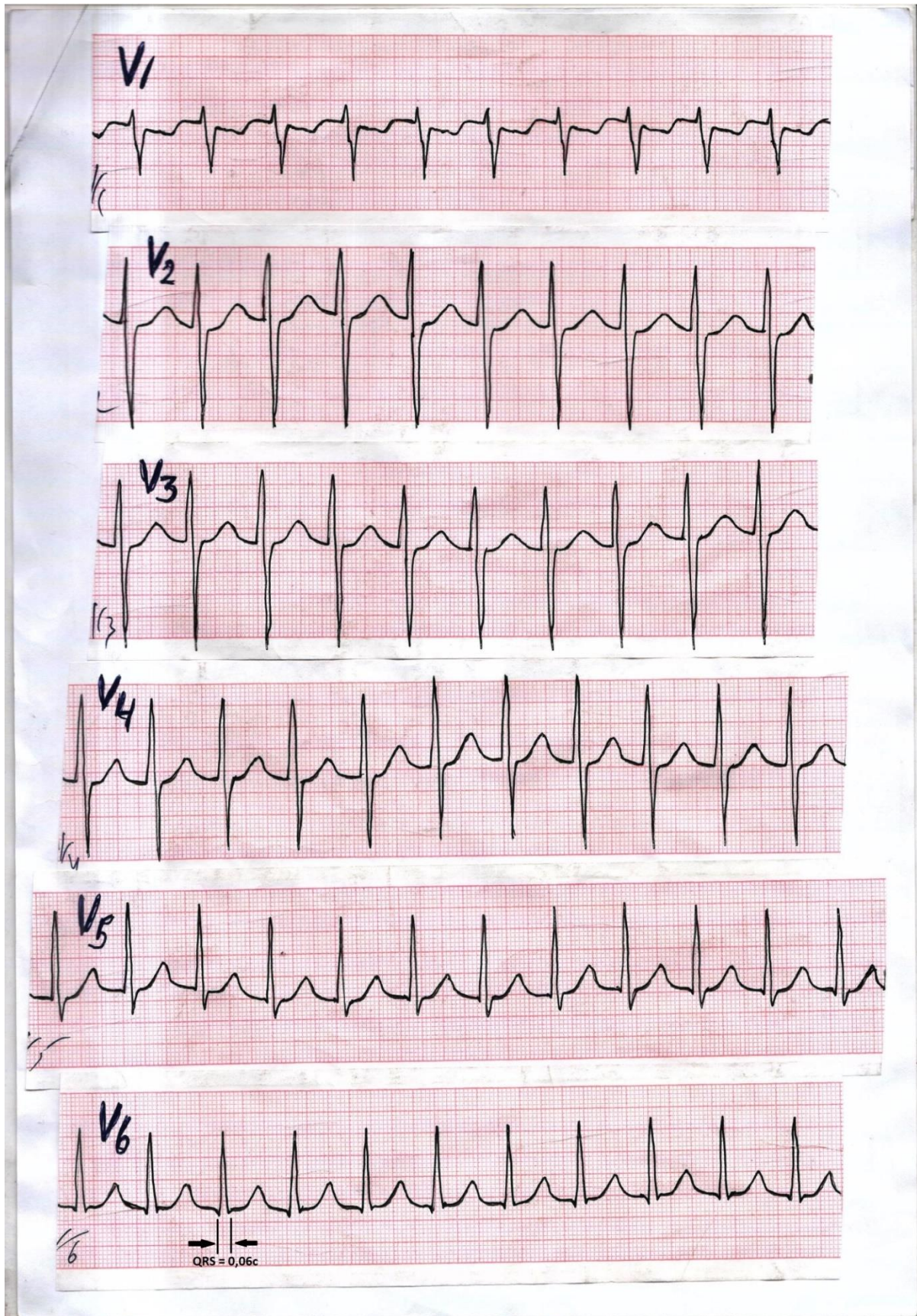


WPW sindromining klinik ahamiyati shundaki, bemorlarning qariyb 80 foizida ertami - kechmi supraventrikulyar taxikardiya xurujlarini (paroksizmlarini) rivojlantiradi, bu esa ba'zi hollarda hayotga bevosita xavf tug'diradigan - to'satdan o'linga olib kelishi mumkin [4, 6].

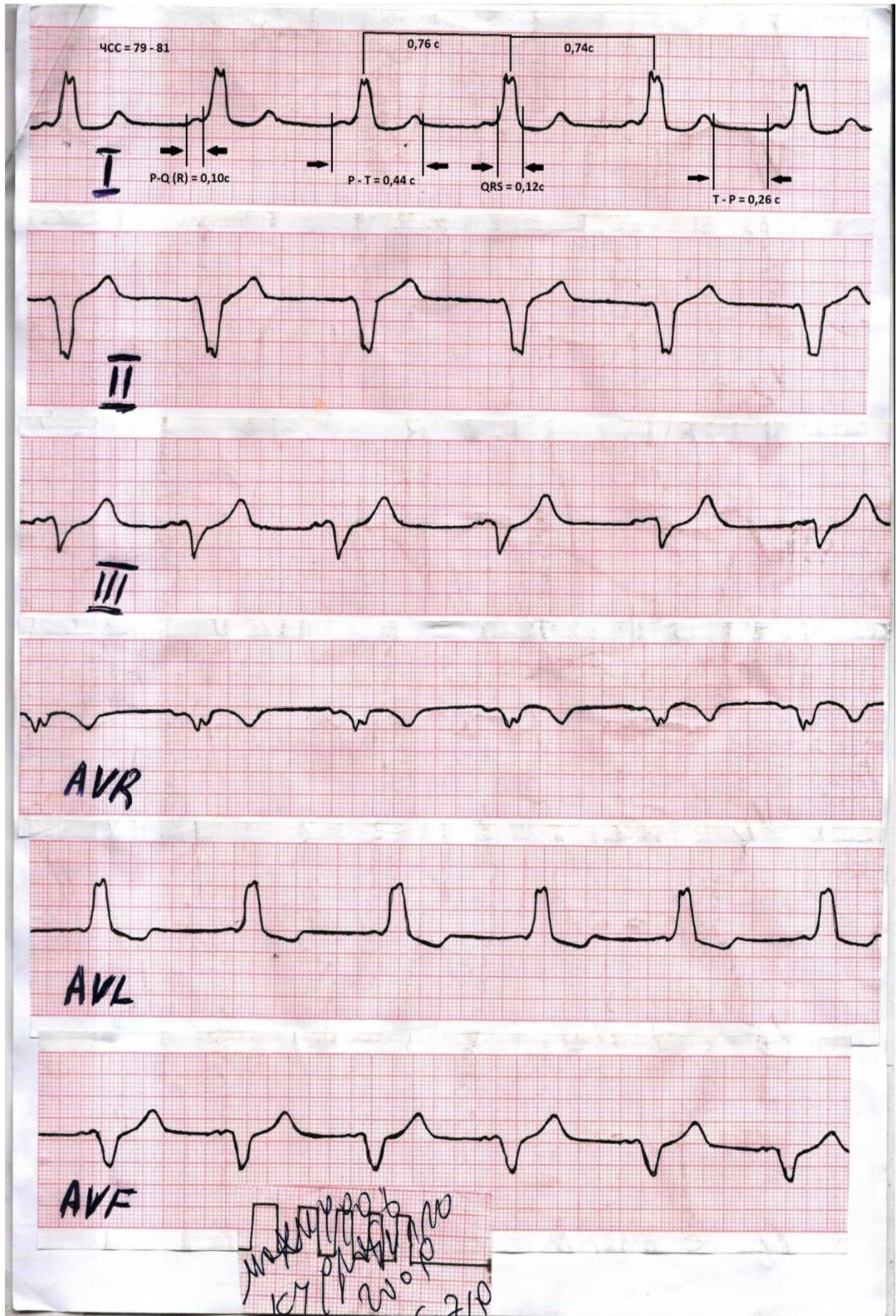
Shu munosabat bilan, WPW sindromi B tipidagi (№ KT 7442 \ 885) supraventrikulyar taxikardiya xuruji bo'lgan 10 yoshli kuzatilgan bemorni ko'rsatmali taqdim etiladi. Bola Mahmudov Qudratillo 2009 - yil Andijon tumanida tug'ilgan, 1 - homiladorlik va birinchi tabiiy tug'ruqdan, yosh ota - onadan 2500 gramm vaznda tug'ilgan. Yoshga qarab o'sgan va rivojlangan. Anamnezidan - tez - tez o'tkir respiratorli infeksiyalar bilan og'rib turadi. Irsiyat kasalliklar bilan, nerv tizimining vegetativ qismining trofotropik yo'nalishdagi disfunktsiyasi: otasida, oziq - ovqat allergiyasi; onasida haddan tashqari qo'zg'aluvchanligi, neyrodermatit bor; onaning singlisidsa - tirotoksikoz; onaning amakisida - arterial gipertenziya. Anamnezidagi takroriy yurak urishi huruji, bo'shashganlik, bosh aylanish kasalxonaga yotqizish uchun asos bo'lgan.

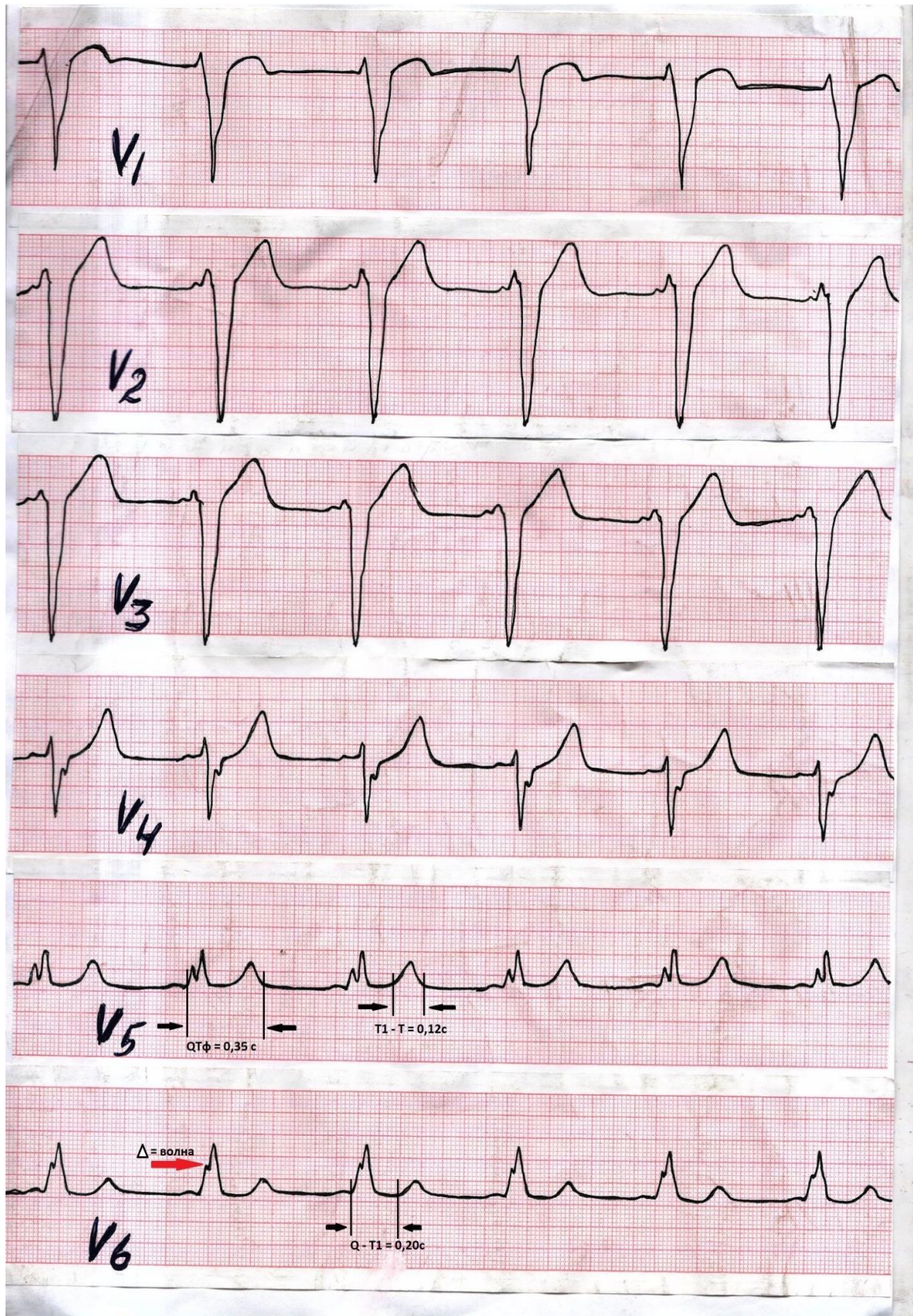
Kelgandagi shikoyati: yurak urishi hurujidan, yurak sohasidagi og'irlik hissi, charchoq, umumiy zaiflik, ishtahaning yo'qligidan. Umumiy holati o'rtacha og'irlikda. Tana vazni 20,0 kg, bo'yi uzunligi 104 sm. Teri toza. Teri osti yog' qavati o'rtacha rivojlangan. Tayanch - harakat tizimi: ko'krak qafasining old - orqa yo'nalishda biroz tekislanish, skolioz tufayli deformatsiya, jinjaloq barmoqning egriligi (klinodaktiliya) qayd etilgan. Limfa tugunlari kattalashmagan. Yurak - qon tomir tizimi: yurak chegaralari yoshiga nisbatan me'yorida. Jismoniy jihatdan: yurak tonlari bo'g'iq, tinch holatda yurak urish soni 1 daqiqada 108 - 111 ta. Nafas olish organlari: patologik o'zgarishlar yo'q. Jigar va taloq kattalashmagan. Siydik va ahlat chiqarishi yo'llarida patologik o'zgarishlar yo'q. Asab tizimi: bola yig'loqi, haddan tashqari qo'zg'aluvchan. Qizil dermografizm qayd etilgan, axill va tizza reflekslari biroz ijobiy. 07.05.2019 yildagi EKGda (1 - rasm. B qisim. hurujdan tashqari davr) RR = 0,74 " - 0,76", yurak urish tezligi = 79 - 81 1 daqiqada, QRS = 0,12, QT<sub>1</sub> = 0,20, QT<sub>f</sub> = 0,35, T<sub>1</sub> - T = 0,12, ST - T = 0,12, P - T = 0,44, T - P = 0,26, I, III, AVR, AVL, V1 - V6 uzatmalarda Δ - to'lqin.





1-rasm. A qismi. Huruj davri.





2 - rasm. B qismi. Hurujdan tashqari davr.

**Natija.** Tekshiruv davomida, bemorning nisbatan xotirjam holatida biz sun'iy ravishda kasallikni kuchaytiradigan test (deraza tokchasidan to'satdan narsa tushishi) o'tkazdik va bolaning hayajoni supraventrikulyar taxikardiya xurujining rivojlanishiga sabab bo'ldi (1 - rasm. A qisim). Huruj paytida EKG yozuvi qayd etildi: yurak urish tezligi 188 zarba / min gacha oshishi, S – T segmentining inversiyasi, QRS qisqardi (0,06"), T – P segment,  $\Delta$  - to'lqin yo'qoldi.

Taxikardiya xuruji bo'lgan taqdirda, biz dastlab bolaga vagotropik usullardan foydalangan holda yordam berdik, ya'ni ular ingichka naycha orqali puflashni va keyin tizza bo'g'imlarida oyoqlarini bukib, qoringa bosishni so'radik. Taxikardiya huruji bartaraf bo'lmadi. Shu munosabat bilan biz dori terapiyasini kiritishga qaror qildik. Biz tanlagan dori sifatida adenoziinni 0,1 mg/kg tezlikda ishlatdik.

Bolani 30 daqiqa davomida kuzatish supraventrikulyar taxikardiya xuruji to'xtamaganligini ko'rsatdi va shuning uchun adenoziinni qayta yuborishga qaror qilindi, ammo 0,2 mg / kg dozada, bu hurujni darhol to'xtatdi. Bemor qabul qilingan muolajadan so'ng beshinchi kuni qoniqarli holatda chiqarilgan.

WPW sindromi B tipi. B varianti bilan o'ng ko'krak uzatmalarida (V1 - V2) rS komplekslari, chap ko'krak uzatmalarida yuqori R tishchalari kuzatiladi. II, III, AVF uzatmalarida Q tishcha, musbat  $\Delta$  - to'lqin I, AVL, V5 - V6 va manfiy  $\Delta$  - to'lqin II, III, AVF, V1 - V4 uzatmalarida, P - Q (R) intervalining qisqarishi va QRS kompleksi davomiyligining oshishi kuzatiladi.

**Xulosa.** Shunday qilib, biz 10 yoshli bolada supraventrikulyar taxikardiya bilan asoratlangan erta qorincha qo'zg'alish sindromining klinik holatini ko'rsatdik. Ushbu bemorga supraventrikulyar taxikardiya xurujlarining oldini olish uchun dispanser va qat'iy klinik tekshiruv va EKG nazorati kerak.

### Литература

1. Диагностика и лечение нарушений ритма и проводимости сердца у детей. / Под редакцией М.А. Школьниковой, Д.Ф. Егоров – СПб: Человек, 2012 – 432 С.
2. Задонченко В.С., Шехян Г.Г., Снеткова А.А., Щекота А.М., Ялымов А.А. Роль дополнительных проводящих путей сердца в предвозбуждении желудочков. Справочник поликлинического врача. 2012 - №6-С. 46-49.
3. Калинин Л.А., Школькова М.А. Жизнеугрожаемые аритмии у детей. Вестник аритмологии. – 2000 - №18 – С. 57- 58.
4. Кручина Т.К. Суправентрикулярные тахикардии у детей: Клиника, диагностика, методы лечения. / Т.К. Кручина, Д.Ф. Егоров – СПб: Человек, 2011 – 356 С.
5. Проводящая система сердца у детей: Структурные особенности и роль в формировании нарушений ритма сердца. /Т.К. Кручина, Е.С. Васичкина, Д.Ф. Егоров, Б.А. Татарский. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012 – Т. 56, №6 – С. 30 – 36.
6. Ривин А.Е., Гордива М.В., Сокуренок Н.С., Медведев М.М. К вопросу о свойствах дополнительных путей проведения. Вестник аритмологии, 2015 - №79 – С, 70 – 72.
7. Hung – Chi Lue. ECG in the child and adolescent. Normal standarts and percentile charts. Blackwell Publishing 2006; 104 p.
8. Vignati G. Pediatric arrhythmias: which are the new? J. Cardiovasc. Med. 2007. Vol. 8. p 62.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ «ЛАЗОЛВАН» В ЛЕЧЕНИИ КАШЛЯ У ДЕТЕЙ

*Уринбаева Замира Алимджановна*

*Ганиев Абдурашид Ганиевич*

*Андижанский государственный медицинский институт*

Была изучена эффективность и безопасность препарата «Лазолван» в лечении кашля у детей. В статье приводятся современные данные о причинах возникновения кашля у детей. На основе собственного опыта применения препарата «Лазолван» авторами показана его клиническая эффективность при лечении острых и хронических бронхолегочных заболеваний у детей.

**Ключевые слова:** кашель, дети, лечение, «Лазолван».

### PRACTICAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF "LAZOLVAN" IN THE TREATMENT OF COUGH IN CHILDREN

The efficacy and safety of the drug "Lazolvan" in the treatment of cough in children was studied. The article provides up-to-date data on the causes of cough in children. Based on their own experience of using the drug "Lazolvan", the authors have shown its clinical effectiveness in the treatment of acute and chronic bronchopulmonary diseases in children.

**Key words:** cough, children, treatment, "Lazolvan".

### БОЛАЛАРДА ЙЎТАЛНИ ДАВОЛАШДА "ЛАЗОЛВАН" ДАН ФОЙДАЛАНИШ САМАРАДОРЛИГИНИ АМАЛИЙ БАҲОЛАШ

Болаларда йўтални даволашда "Лазолван" препаратининг самарадорлиги ва хавфсизлиги ўрганилди. Мақолада болалардаги йўталнинг сабаблари ҳақида долзарб маълумотлар келтирилган. "Лазолван" препаратини қўллаш бўйича ўз тажрибалари асосида муаллифлар болаларда ўткир ва сурункали бронхопулмонер касалликларни даволашда клиник самарадорлигини кўрсатдилар.

**Калит сўзлар:** йўтал, болалар, даволаш, "Лазолван".

**Актуальность.** Патология органов дыхания является одной из актуальных клинических проблем педиатрии вследствие ее наибольшего удельного веса в структуре патологии у детей [5,8]. Кашель, как один из основных симптомов острых респираторных инфекций, является причиной обращения пациентов и их родителей за медицинской помощью. Кроме того, кашель является распространенным симптомом заболеваний дыхательной системы. По данным Европейского респираторного общества, до 30 % обращений к врачу общей практики так или иначе связаны с развитием кашля [4,6]. В качестве раздражителей кашлевых рецепторов могут выступать различные факторы — холодный или сухой воздух, резкие запахи, мокрота, назальный секрет, вирусы и бактерии, инородное тело. В педиатрической практике имеются некоторые особенности назначения терапии кашля. Во-первых, в выборе противокашлевых препаратов необходимо учитывать особенности физиологии детского организма, они должны быть безопасными и удобными в употреблении [2,5,6]. Во-вторых, у детей, особенно раннего возраста, кашель чаще обусловлен

повышенной вязкостью бронхиального секрета, нарушением «скольжения» мокроты по бронхиальному дереву, недостаточной активностью мерцательного эпителия [2,6,8].

Повышенная секреция и задержка слизи в бронхах и нетрудных сильно затрудняют дыхание и осложняют качество существования. Фармакологией настоящее предложено большой перечень лекарственных средств с равными и различными действующими веществами синтетического и естественного генезиса. Вязкая слизь замедляется при резких и хронических болезнях в дыхательных путях. Часто в препаратах употребляется амброксол гидрохлорид в качестве действующего вещества. Он содействует выделению слизи и разбавляет слизь. Распространенные сиропы от кашля трудятся по данному же принципу. Они поддерживают исключать сырость, а также владеют противовоспалительный эффект, накладывают боль и покраснение в глотке. [5,7]. Тем не менее, препарат с подобной же дозировкой действующего вещества амброксол может быть заслуживать гораздо грошевый. Употребление снадобий на ядре амброксола может быть возбуждать срывы в производстве ЖКТ, вкусовых рецепторов, аллергии и т. д. В особенности чутко обходится учить руководство, поскольку ребятам до 2-х возрастов невозможно наделять данное снадобье в отсутствие предназначения доктора. Рекомендуем обратить внимание не только на полные аналоги сиропа («Лазолван»), но и с таким же действием препараты на основе растительных экстрактов

**Цель исследования.** Изучение клинической эффективности препарата «Лазолван» у детей с острым заболеванием ВДП на основании динамики продуктивности и длительности кашля, изучение безопасности применения, в том числе у детей с аллергическими реакциями в анамнезе, оценка органолептических свойства сиропа.

**Материалы и методы исследования:** Под нашим наблюдением было 45 детей, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении и отделения раннего возраста ОДКМЦ г. Андижан. Дети наблюдались ежедневно. Возраст детей составил от 1 года до 17 лет, из них 22 — от 1 до 3 лет, 15 — от 3 до 12 лет, 8 — от 12 до 17 лет. Девочек было 25, мальчиков — 20. У всех детей отмечались клинические признаки острой респираторной вирусной инфекции, которая проявлялась наличием гипертермии, кашля, насморка, гиперемии слизистой оболочки небных дужек, задней стенки глотки, небных миндалин. У 15 детей отмечался острый бронхит, у 17 — острый обструктивный бронхит, у 13 — очаговая пневмония. Дети поступали в ранние сроки заболевания — на 1-е — 3-и сутки.

Хронические очаги инфекции отмечались у 25 (55,5 %) детей (хронический тонзиллит, аденоидные вегетации 1-111 степени, кариес).

Были определены критерии включения и исключения пациентов из исследования, статистическая оценка. В исследование включались дети, имеющие симптом кашля при острой респираторной вирусной инфекции, остром бронхите, обструктивном бронхите, пневмонии. Диагноз основывался на данных анамнеза, клинической картине заболевания, лабораторных исследованиях, рентгенологическом исследовании органов грудной клетки. Критерии исключения были следующие: наследственная и врожденная патология органов дыхания, врожденные пороки развития внутренних органов, дыхательная недостаточность II—III степени и наличие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Комплексная терапия обследуемых детей включала назначение антибактериальных, противовирусных, антигистаминных препаратов, антипиретиков, биопрепаратов, обильного питья. Для оценки эффективности лечения препаратом



«Лазолван» (В исследованиях показано, что «Лазолван» увеличивает секрецию в дыхательных путях. Усиливает продукцию легочного сурфактанта и стимулирует цилиарную активность. Эти эффекты приводят к усилению тока и транспорта слизи (мукоцилиарного клиренса). Усиление мукоцилиарного клиренса улучшает отхождение мокроты и облегчает кашель. Лазолван» выпускается в виде сиропа - 200 мл - флаконы янтарного или коричневого стекла с безопасным для детей пластиковым навинчиваемым колпачком с резьбой и контролем первого вскрытия в комплекте с мерным стаканчиком. Препарат «Лазолван» назначался в следующих дозах: Препарат применяют внутрь, независимо от приема пищи. Детям старше 12 лет назначают по 10 мл 3 раза/сут; детям в возрасте от 6 до 12 лет - по 5 мл 2-3 раза/сут; детям в возрасте от 2 до 6 лет - по 2.5 мл 3 раза/сут; детям до 2 лет - по 2.5 мл 2 раза/сут). с первого по десятый день пребывания в стационаре оценивались длительность регистрации основного клинического симптома заболевания — кашля, его характер (продукция, интенсивность, частота, ночные эпизоды, болезненность), наличие и качество мокроты, а также переносимость препарата, степень выраженности и длительность интоксикационного синдрома, характер температурной кривой, выраженность одышки, данные перкуссии и аускультации легких, результаты лабораторного исследования (гемограмма), уровень IgE в сыворотке крови. Безопасность и переносимость препарата оценивали по наличию или отсутствию побочных реакций. В течение 14 дней проводились повторные клинические обследования больных. На 10-й день повторно исследовался уровень IgE в сыворотке крови.

**Результаты исследования.** Так как в исследовании мы назначали препарат растительного происхождения, тщательно выявлялись данные аллергологического анамнеза у детей, фиксировались все нежелательные явления и оценивалась их возможная связь с лекарственным препаратом в течение всего периода наблюдения. У 11 (24,4 %) детей отмечался атопический дерматит в стадии ремиссии.

В первые два дня заболевания регистрировались симптомы интоксикации — гипертермия, сонливость, вялость, отсутствие аппетита. Гипертермия выше 38,0 °C отмечалась у 34 детей (75,5 %). Сонливость, вялость, отсутствие аппетита наблюдались у всех детей. Одышка экспираторного характера отмечалась у 19 (42,2 %) детей с обструктивным бронхитом, смешанная — у 10 (22,2 %) детей с очаговой пневмонией. Частый сухой малопродуктивный кашель наблюдался у всех пациентов. Перкуторная картина над легкими была различна и зависела от имеющейся у детей патологии. Так, в случае острой респираторной вирусной инфекции отмечался легочный звук, обструктивного бронхита — коробочный оттенок легочного звука, пневмонии — притупление над участком поражения. Также отмечалась различная аускультативная картина: жесткое дыхание при наличии острой респираторной вирусной инфекции, влажные разнокалиберные и сухие свистящие хрипы на фоне жесткого дыхания при обструктивном бронхите, влажные мелкопузырчатые хрипы, крепитация или ослабленное дыхание над очагом поражения при пневмонии. В начале заболевания в гемограмме у 23 (51,1 %) детей отмечался умеренный лимфоцитоз, у 21 (46,6 %) — нейтрофилез, у 22 (48,8 %) — эозинофилия. При иммунологическом исследовании сыворотки крови уровень IgE —  $135,5 \pm 12,2$  Ед/мл (при норме до 100 Ед/мл).

Учитывая действие препарата «Лазолван», его муколитическое, мукокинетическое, умеренное спазмолитическое действие и бронхолитический эффект, была проанализирована динамика таких клинических симптомов, как кашель (выраженность, характер, длительность) и выделение мокроты (количество, характер).

Сироп «Лазолван» улучшает реологические свойства образующейся в дыхательных путях мокроты, оказывая тем самым положительное влияние на одну из главных характеристик кашля — его продуктивность. На фоне комплексной терапии при приеме препарата на 2—3-й день отмечалось усиление влажного кашля и отхождения слизистой мокроты. На 4—5-й день количество мокроты уменьшалось, ее характер не изменялся, снижался кашлевой синдром. При этом, чем ярче были клинические проявления болезни, тем более высокая эффективность препарата отмечалась. К 10-му дню терапии у 34 (75,5 %) пациентов кашель полностью купировался, у 10 (22,2 %) пациентов отмечался кашель минимальной интенсивности с небольшим количеством легко отделяемой слизистой мокроты.

Улучшение состояния было отмечено на 4-5-й день лечения (табл. 1); оно характеризовалось улучшением общего состояния и самочувствия, нормализацией температуры тела, уменьшением катаральных изменений в носоглотке, уменьшением одышки.

Переносимость препарата «Лазолван» была хорошей. Отказов от его приема не наблюдалось, так как препарат имеет сладкий вкус с анисовым запахом. Побочных действий — аллергических реакций, дисфункции желудочно-кишечного тракта не наблюдалось. Необходимо сказать, что в 3 (6,6 %) случаях на фоне проводимого лечения на 3-4-й день терапии отмечалось ухудшение состояния детей, выразившееся в усилении одышки, кашля. В связи с этим препарат «Лазолван» был отменен. Из анамнеза этих детей было известно, что они имели аллергологически скомпрометированный фон в виде атопического дерматита в стадии ремиссии. Обострения атопического дерматита на фоне приема препарата не отмечалось.

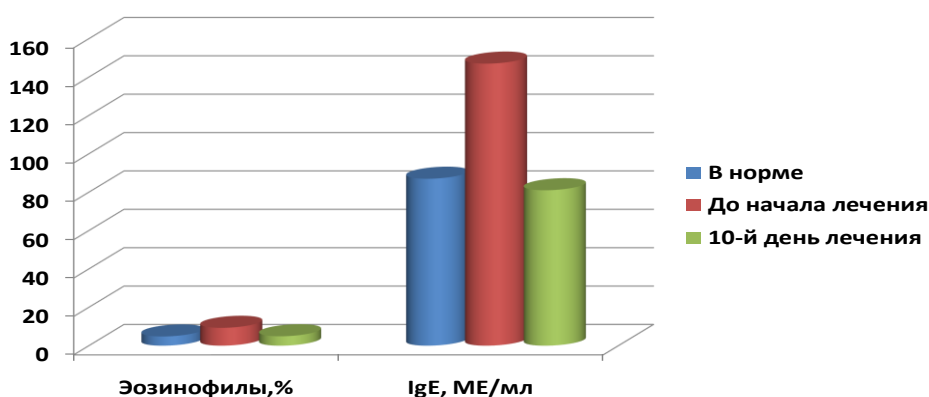
У 40 (88,8%) детей к 10-му дню болезни наблюдалась нормализация параклинических показателей — количества лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов. Только в 1 случае развития побочного действия препарата отмечалось увеличение эозинофилии с 7 до 11. Динамика уровней эозинофилов, IgE представлена на рисунок 1. В 4 (8,8 %) случаях к 10-му дню отмечено увеличение уровня IgE у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что лечение препаратом Лазолван было эффективным у 93,3 % больных, из них отчетливый хороший эффект был достигнут у всех детей. Препарат значительно снижает выраженность кашлевого синдрома, улучшает дренажную функцию трахеобронхиального дерева и способствует отхождению мокроты. Важно отметить его хорошую переносимость. Препарат приятен на вкус и потому не вызывает стресса и отказа при приеме у детей. Форма сиропа удобна для использования в детском возрасте. Учитывая хорошую переносимость и безопасность, Лазолван может быть рекомендован для применения в комплексной терапии как противокашлевое и отхаркивающее лекарственное средство при лечении острых и хронических воспалительных заболеваний дыхательной системы.

Таблица 1.

**Динамика клинических симптомов у детей на фоне лечения препаратом Лазолван, n (%)**

Симптомы заболевания	До начала лечения	5-й день лечения	10-й день лечения
Сонливость, вялость	100	24,2	-
Отсутствие аппетита	100	34,6	3,5
Экспираторная одышка	44,4	4,4	-
Смешанная одышка	24,4	9,9	-
Кашель:			
— сухой	100	6,6	-
— влажный	-	94,4	24,4
— отсутствие кашля	-	-	77,7
Характер мокроты:			
-отсутствие мокроты	97,7		76,7
— слизистая	-	87,7	24,4
— гнойная	4,4	-	-
Дыхание:			
— жесткое	75,5	95,5	44,4
— ослабленное	23,3	-	-



**Рис.1. Динамика уровней эозинофилов, IgE у детей на фоне лечения препаратом Лазолваном**

**Литература:**

1. Блохин Б. М., Лобушкова И. П., Рощина А. К., Кузнецов А. Ю., Мирзоев Т. Х. Диагностика, тактика и методы лечения кашля у детей // РМЖ. 2015; 23 (3): 169–173.
2. Бунятян Н.Д., Утешев Д.Б., Свириденко А.В. Диагностика и лечение кашля в практике врача общей практики // РМЖ. -2009. -Т. 18, № 18. - С. 1145-1147.
3. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Пак Т. Е. Современные возможности эффективной терапии кашля при острых респираторных инфекциях у детей/ Лечащий Врач. 2018, № 6, с. 15–20.

- 4.Геппе Н. А., Селиверстова Н. А., Утюшева М. Г. И др. Новые возможности эффективной терапии кашля при острых респираторных инфекциях у детей // Лечащий Врач. 2017, № 10, с. 25–33.
- 5.Зайцева О. В., Бардеников С. И., Зайцева С. В. и др. Современные аспекты патогенетической терапии кашля у детей // Лечащий Врач. 2010, № 2, с. 46–49.
- 6.Мизерницкий Ю. Л., Мельникова И. М., Козлова Л. А. и др. Эффективность комбинированного препарата сверхмалых доз антител к медиаторам воспаления при сухом кашле у детей с респираторными инфекциями. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М., 2014. Вып. 14: 6-9.
- 7.Савенкова М. С., Афанасьева А. А., Персиянинова Е. С. и сотр. Кашель у детей: пути решения проблем // Consilium Medicum. 2017; 3: 45–53.
- 8.Сорока НД, Коршунова Е.В., Рябых О.В, Балацкая Г.М., Кузнецова Н.В, Белан Е.Ю. Эффективность и безопасность ингаляционного метода лечения сухим экстрактом листьев плюща острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста // Лечащий врач. — 2010. — № 6. — С. 14-17.

## ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЕЙ

*Махсудова Хакимахон Файзуллаевна*

*Акбарова Рано Мирзаробовна*

*Андижанский государственный медицинский институт*

Гипербилирубинемия новорожденных является частой клинической проблемой, возникающей в неонатальном периоде, особенно в первую неделю жизни. Почти у 27% новорожденных развиваются гипербилирубинемия. По данным Национальной Неонатально-Перинатальной базы данных (NNPD) заболеваемость гипербилирубинемией новорожденных в родильных домах составляет 33%, что является поводом беспокойства врачей-неонатологов и родителей заболевших детей. Гипербилирубинемия новорожденных опасна развитием ядерной желтухи (гипербилирубиновая энцефалопатия), в следствии того, что неконъюгированный билирубин свободно проходит через гемато-энцефалический барьер приводя к разрушению нервных клеток, что ведет к развитию неврологических нарушений у новорожденного ребенка и формируя необратимые осложнения в виде детского-церебрального паралича. Поэтому своевременное выявление и лечение гипербилирубинемии новорожденных, является очень важным, и требует тщательного наблюдения и соответствующей подготовки.

**Ключевые слова:** гипербилирубинемия, новорожденный, детской возраст, неонатальной период.

### СУРУНКАЛИ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯГА ЧАЛИНГАН ЧАҚАЛОҚЛАРНИ ПАРВАРИШЛАШ УСУЛЛАРИ

Янги туғилган чақалоқнинг гипербилирубинемияси неонатал даврда, айниқса ҳаётнинг биринчи ҳафтасида юзага келадиган кенг тарқалган клиник муаммодир. Янги туғилган чақалоқларнинг қарийб 27 фоизиди гипербилирубинемия ривожланади. Миллий неонатал-перинатал маълумот-лар базасига (МНПБ) кўра, туғруқхоналарда янги туғилган чақалоқларда гипербилирубинемия даражаси 33% ни ташкил этади, бу неонатологлар ва касал болаларнинг ота-оналари учун ташвишланиш учун сабабдир. Янги туғилган чақалоқларнинг гипербилирубинемияси ядерный сариқликнинг ривожланиши учун хавфлидир (гипербилирубин энцефалопатияси), чунки ташхисланмаган билирубин гемато-энцефалик тўсиғидан бемалол ўтиб, асаб ҳужайраларининг парчаланишига олиб келади, бу эса янги туғилган чақалоқларда неврологик касалликларнинг ривожланишига олиб келади ва чақалоқ паралитида қайтарилмас асоратлар ҳосил қилади. Шунинг учун неонатал гипербилирубинемияни ўз вақтида аниқлаш ва даволаш жуда муҳимдир ва эҳтиёткорлик билан мониторинг ва тегишли тайёргарликни талаб қилади.

**Калит сўзлар:** гипербилирубинемия, янги туғилган чақалоқ, болалик, неонатал давр.

### OPTIMIZATION OF MANAGEMENT TACTICS FOR NEWBORNS WITH CHRONIC HYPERBILIRUBINEMIA

Hyperbilirubinemia of the newborn is a common clinical problem that occurs in the neonatal period, especially in the first week of life. Nearly 27% of newborns develop hyperbilirubinemia. According to the National Neonatal-Perinatal Database (NNPD), the incidence of hyperbilirubinemia in newborns in maternity hospitals is 33%, which is a cause for concern for neonatologists and parents of sick children. Hyperbilirubinemia of newborns is dangerous for the development of nuclear jaundice (hyperbilirubin encephalopathy), due to the fact that unconjugated билирубин freely passes through the blood-brain barrier, leading to the

destruction of nerve cells, which leads to the development of neurological disorders in the newborn and form irreversible complications in the form of infantile paralysis. Therefore, the timely detection and treatment of neonatal hyperbilirubinemia is very important, and requires careful monitoring and appropriate preparation.

**Key words:** hyperbilirubinemia, newborn, childhood, neonatal period.

**Долзарблиги.** Гипербилирубинемия янги туғилган чақалоқларга тиббий ёрдамга муҳтож бўлган енг кенг тарқалган сабабдир.

Ҳар йили Россияда янги туғилган чақалоқларнинг 62-80% сариқлик клиникасига эга. Янги туғилган давр бу ҳолатининг сабабларини ўрганиш учун турли йилларда ўтказилган кўплаб тадқиқотларга қарамай, бу муаммонинг долзарблиги камаймайди [2,4,8]. Сариқлик синдроми таркибида барча сариқликнинг 6070% ни ташкил этадиган, кейинчалик неонатал гипербилирубинемия (НГ), ҳомила ичи инфекциялар (ҲИИ), янги туғилган чақалоқларнинг гемолитик касаллиги (ГБН), эрта туғилган чақалоқларнинг сариқлиги, сариқлик гепатобилиар тизимнинг малформациса ва ирсий касалликлар билан боғлиқ физиологик гипербилирубинемия (ФГ) етакчи ўринни эгаллайди. Физиологик гипербилирубинемия билан оғриган айрим болаларда билирубин даражаси кўпинча 200 ммол /л дан кўпга етганлиги туфайли, янги туғилган даврнинг бу чегара ҳолати унинг сабаблари ва боланинг кейинги ривожланиши ва саломатлигига таъсирини ўрганиш бўйича доимий равишда тадқиқотчилар еътиборини тортади. Сўнгги йилларда янги туғилган чақалоқларда гипербилирубинемия қон зардобида билирубиннинг юқори даражаси билан тобора кўпайиб бормоқда ва узоқ давом этмоқда. Бунинг сабаблари: аёллар саломатлигининг ёмонлашуви, патологик туғиш частотасининг ошиши, ҳомиладорлик даврида ҳомиланинг юқиши, янги туғилган чақалоқлар саломатлигининг паст бўлиши, эмлашлар таъсири ва бошқалардир [3,4,10]. Шу билан бирга, бир қатор муаллифлар физиологик гипербилирубинемиянинг ривожланиши учун кўплаб тадқиқотлар ва умумий қабул қилинган механизмларга қарамасдан, барча чақалоқларда терининг сариқлик бинони содир бўлмайди [1,5,7].

Тўлиқ муддатли чақалоқларда физиологик гипербилирубинемия зардобдаги билирубин даражаси ҳақидаги маълумотлар ҳам ноаниқ; Н. Р. Шабалов (1981) маълумотларига кўра, неонатал даврнинг бу ҳолатида билирубин даражаси 120-150 ммол /л, кейинги нашрларда Н. Р. Шабалов (2003) билирубин даражасини 205.0 - 230.0 ммол /Л кўрсатади.

Муаллифлар бир қатор 256,0 ммол/л [1,3,6] гача ПХ да жами билирубин рақамларни келтираман. Шу билан бирга, билирубиннинг сариқлик даражасининг ошиши учун бошқа сабаблар бўлмаса ҳам, бундай юқори даражадаги билирубин билан бирга, бу муаллифлар ҳали янги туғилган даврнинг чегара давлатларига мурожаат қилишади. Сўнгги йилларда мамлакатимизда тўлиқ муддатли чақалоқларда юқори даражадаги билирубин билан гипербилирубинемия сабаблари ва клиник кўринишларини таҳлил қилиш бўйича деярли иш олиб борилмади. Бу муаммога америкалик ва европалик олимларнинг қизиқиши жуда катта [6,8,9]. Шунга қарамай, кўпгина неонатологлар ФГ 230.0 ммол / л да максимал даражани ва 21 кунгача бўлган сариқлик синдромининг давомийлигини ҳисоблашади.

**Тадқиқотнинг мақсади.** Клиник ва лаборатория кўрсаткичлари асосида янги туғилган чақалоқлар ва узоқ муддатли гипербилирубинемия билан касалланган ёш болаларни бошқариш тактикасини асослаш, бу касалликларнинг оғирлиги ва табиатини ҳисобга олиш.

**Тадқиқот материаллари ва усуллари.** Ушбу тадқиқот АДТИ факултатив Педиатрия ва неонатология кафедраси асосида олиб борилди.

Тадқиқот уч босқичдан иборат бўлди: биринчи босқичда инклюзия/чиқариб ташлаш мезонлари асосида бир гуруҳ беморлар ташкил этилди, клиник, клиник ва биокимёвий текширувлар, қорин бўшлиғи ва мия органларини ултратовуш текшируви ўтказилди ва зарур терапия белгиланди. Иккинчи босқичда узоқ муддатли конжугация гипербилирубинемияси учун хавф омиллари таҳлил қилинди, динамик кузатув пайтида клиник ва биокимёвий параметрлар кузатилди ва терапия самарадорлиги аниқланди.

Учинчи босқичда, беморлар клиник ва лаборатория ремиссиясига еришганларида, уларнинг нейропсихиатрик ва жисмоний ривожланиши бир йил давомида, 3, 6, 9, 12 ойлик эпикризик даврларда, узоқ муддатли конжугация гипербилирубинемиянинг нейропсихиатрик ва жисмоний ривожланишига узоқ муддатли таъсирини аниқлаш учун назорат қилинди.

Тадқиқот натижалари. Янги туғилган чақалоқлар ва ёш болаларда узоқ муддатли конжугация гипербилирубинемияси шаклланишининг тарқалиши ва хавф омилларини таҳлил қилиш

Янги туғилган чақалоқларнинг барча гипербилирубинемияси орасида таҳлил қилинаётган даврда ўткинчи (физиологик) неонатал сариқликнинг тарқалиши 18 та [14.2; 22.5] бир ёшгача бўлган 1000 та болага тўғри келди. 2004-йилдан 2010-йилгача бўлган даврда бу кўрсаткич 14,2-дан 22,5-га 1000-га бир ёшгача бўлган болалар учун 2010-га келиб, ушбу ҳолат билан янги туғилган чақалоқлар сонини кўпайтиришга қаратилган.

2004 дан 2010гача бўлган даврда узоқ муддатли гипербилирубинемия (икки ҳафтадан ортиқ ҳаёт учун сариқликнинг давом этиши) тарқалиши турли йилларда турли частоталарда қайд этилган. Шундай қилиб, 2004 йилдан 2007 йилгача бўлган даврда узоқ муддатли гипербилирубинемия тарқалиши 8,6 дан 10,7 гача, бир ёшгача бўлган болалар учун 1000 гача ва 2007 йилдан 2010 йилгача бу кўрсаткични 14,1 гача, бир ёшгача бўлган болалар учун 1000 гача ошириш тенденцияси кузатилмоқда.

Бизнинг маълумотларимизга кўра гипербилирубинемия билан кечадиган бузилишлар таркибида конъюгацион сариқлик (52,7%) бўлган, 20% ҳолларда узоқ давом этган болалар устунлик қилган.

Тадқиқотимизга кўра, янги туғилган чақалоқларда узоқ муддатли конжугация гипербилирубинемия ривожланиши билан боғлиқ хавф омилларига ҳомиладорликнинг тугатилиш хавфи ( $\chi^2=8,108$ ;  $p=0.004$ ), ОПГ-гестоз ( $\chi^2=5,049$ ;  $p=0.025$ ), анемия каби омиллар киради.

Ҳомиладорлик даврида оналар ( $\chi^2=4.302$ ;  $p= 0.038$ ), охир-оқибат амниотик суюқлик ( $\chi^2=4.068$ ;  $p= 0.044$ ) эрта оқинди шаклида туғруқ пайтида сурункали ҳомила гипоксия ( $\chi^2=4.795$ ;  $p= 0.029$ ), меҳнат дори рағбатлантириш ( $\chi^2=8.529$ ;  $p= 0.003$ ) шаклланишига олиб келади. Туғилганда асфиксия мавжудлиги ( $\chi^2=3.932$ ;  $p=0.047$ ), реанимация ва кейинги терапияни талаб қилиши ( $\chi^2=4.036$ ;  $p=0.045$ ), бу борада кейинчалик чақалоқни кўкракка қўллаш ( $\chi^2=4.921$ ;  $p=0.027$ ) ва эрта неонатал даврда аралаш овқатлантириш ( $\chi^2=4.973$ ;  $p=0.026$ ), эрта неонатал даврда гипоксик перинатал мия зарарланишини аниқлаш ( $\chi^2=3.909$ ;  $p=0.048$ ) ҳам узоқ муддатли конжугация гипербилирубинемия билан боғлиқ. Бундан ташқари, биз ҳомиладорлик даврида ўткир инфекциялар ( $\chi^2=9.068$ ;  $p=0.003$ ) каби асосий гуруҳ оналарида анамнезнинг сезиларли даражада кучайишини аниқладик, бу ўткир респиратор касалликлар ниқоби остида герпетик инфекцияларни истисно қилмайди.

Асосий гуруҳ болаларида соматик кўринишларнинг хусусиятлари асосий гуруҳ болаларида соматик кўриниш 3-4 кундан бошлаб терининг истерияси ва кўзнинг склераси шаклида сариқлик пайдо бўлиши, ҳаётнинг 2 ҳафтасидан ортиқ гипербилирубинемиянинг сақланиши билан ажралиб турди, кузатилганларнинг 89% жигар ҳажмини (костал камар четидан максимал 2,5 см гача) оширди. Болаларнинг умумий аҳволи бузилмади.

Умумий билирубин ва унинг фракциялари даражасининг динамикасини ўрганиш барча беморларда ушбу кўрсаткичларнинг ўсишини кўрсатди. Билвосита билирубин даражасининг ошиши туфайли сариқлик синдроми шаклланди. Умумий билирубин (123.1 [75.8; 177.09] ммол/Л) ва унинг фракцияларининг максимал қийматлари ҳаётнинг 3 дан 30 кунигача кузатилди. Ҳаётнинг 36 дан 60 кунигача бўлган даврда умумий билирубин (53.31 [34.5; 63.86] ммол/Л) ва унинг фракциялари даражаси пасайишга мойил. Умумий билирубин ва унинг фракциялари даражасини нормаллаштириш ҳаётнинг учинчи ойида ва ундан катта ёшда кузатилган.

Алат фаоллигини динамикада ўрганиш текшириладиган гуруҳ болаларида аниқ ситолитик жараёнларнинг мавжудлигини кўрсатмади: Алат фаоллиги ҳаётнинг 0.41 [0.31; 0.58] маккат/лни ҳаётнинг 3-4 кунда, 0.40 [0.31; 0.55] маккат/лни ҳаётнинг 22-30 кунда, 0.32 [0.16; 0.35] маккат/лни ҳаётнинг 36-60 кунда. Алат даражасининг 1.1-1.5 маккат / л дан юқорилиги кўрсаткичларнинг нормал ҳолатга босқичма - босқич қайтарилиши билан ҳаётнинг 15-15 кунда (текширилган 100 дан 27% да) 29% ҳолатда қайд этилди.

Асат даражасини ўрганиш ҳам ҳеч қандай муҳим оғишларни аниқламади. Асат кўрсаткичлари ҳаётнинг биринчи ҳафтасида нормал оралиқда бўлган, кейинчалик 1.5 кунлик ҳаёт кўрсаткичининг нормал кўрсаткичдан 22-30 марта ошиши кузатилган, кейинчалик 1.5-2 ойлик ҳаёт кўрсаткичининг пасайиши кузатилган. Асат даражасининг ортиши фақат 12% ҳолатда (12 текширилгандан 100тасида) 1.4 маккат / л га - 29 кун давомида кўрсаткичларни нормал ҳолатга қайтариш билан рўйхатга олинган.

Шундай қилиб, ferment фаоллигининг 1.5-2 марта ошиши билан ситолитик синдром 15% болаларда аниқланди, бу гепатодит мембраналарига гипоксик зарар етказилиши мумкин. Асат даражасида енгил ўсиш ҳам бу кўрсаткич жигарда, балки юрак мушагининг, скелет мушаклари, буйрак, мия, ошқозон ости беши, ўпка, лейкоцитлар, эритроцитлар нафақат мавжуд ва бир бутун сифатида органлар ва бола танасининг тизимлари ҳақида умумий гипоксик таъсири бир инъикосидир эканлигига бўлиши мумкин.

Ишқорий фосфатаза даражасининг ортиши 100% ҳолларда қайд этилди. Демак, ҳаётнинг 3-4 кунда ишқорий фосфатаза даражаси 773 [641; 987] бирлик / л ни ташкил этган, кейинчалик ҳаёт ойи бўйича кўрсаткичнинг 750 [631; 1001] бирлик / л га ошиши ва аста-секин 1,5-2 ойга камайиши кузатилган.

ГГТ индикаторининг динамикаси ҳаётнинг биринчи 4 ҳафтасида болаларда холестаза синдромининг мавжудлигини акс эттиради - 94.4 [71.5; 112.6] та / л, кейинчалик кўрсаткичнинг аста-секин пасайиши кузатилади.

Билирубин коэффициенти (БС) даражасининг динамикасини ўрганиш ушбу кўрсаткичнинг динамикада сезиларли ўсишини кўрсатди. Шундай қилиб, 3-4 кунлик ёшда мил.авв. 14.7 [12; 18.9] бўлган бўлса, ҳаёт ойи охирига келиб мил. авв. 21.4 [16.8; 26.4] га, 1.5 - 2 ойга келиб еса 26.4 [19.7; 34.6] га ошган.

Қон глюкоза, қон креатинин, умумий оқсил, холестерин динамикасини ўрганиш нормадан четга чиқишни аниқламади.



Шундай қилиб, биокимёвий параметрларга кўра, асосий гуруҳ беморлари эрта неонатал даврда гепатоцит мембраналарининг аниқ цитолизацияси билан жиддий гипоксик жигар шикастланишига эга эмас эди. Шу билан бирга, цитолиз ташхиси учун оптимал кўрсаткич, бизнинг маълумотларимиз ва адабиёт маълумотларига кўра, Алат каби маркердан фойдаланишдир. Бироқ, барча беморлар кеч неонатал даврида оширади ва аста-секин келажакда даволаш фониди тўхтайдиган колестатик синдроми билан касалланган эди. Ҳаётининг 1-2 ойлигида болаларда холестатик синдром диагностикаси учун Оптимал зардоб ГТТ даражасини билирубин коэффициентини ҳисоблаш билан биргаликда ўрганиш ҳисобланади.

Қорин бўшлиғи аъзоларини ултратовуш текшируви маълумотларининг хусусиятлари.

Қорин бўшлиғи органларининг ултратовуш текшируви асосий ва назорат гуруҳларининг барча беморларида ўтказилди. Асосий гуруҳда 100% ҳолларда гепатобилиар тизимда турли хил оғишлар аниқланди.

Беморларнинг назорат гуруҳида фақатгина 8,8% болаларда холестаза белгилари кўринишида ўзгаришлар аниқланди. Гепатобилиар тизим ҳолатида бошқа ўзгаришлар қайд етилмади.

Шундай қилиб, қорин бўшлиғининг биокимёвий ва ултратовуш текшируви кўра, текширилган беморларнинг аксарияти холестаза белгилари билан ташхис қўйилган, бу эҳтимол узоқ муддатли конюгация гипербилирубинемиясининг шаклланишига ёрдам беради ва бу беморларни бошқариш тактикасини аниқлайди.

**Хулоса.** Гипоксик жигар ва мия зарар шаклланишига олиб перинатал гипоксия/асфиксия (ҳомилдорлик, гестозис, ҳомилдорлик даврида она анемия, сурункали ҳомил гипоксия, асфиксия туғилганда асфиксия, реанимация ва кейинги реабилитация чораларини қўллаш хавфи) омилларини ўз ичига олган узоқ муддатли гипербилирубинемия шаклланиши учун юқори хавф омиллари аниқланди.

Курснинг тўлқинли ёки чидамли вариантлари билан ўрта ва оғир даражадаги узоқ муддатли гипербилирубинемия билан ўткир СМВ инфекциясининг юқори частотаси аниқланди (25% ҳолларда). Шу билан бирга, инфекциянинг фаол даври узоқ муддатли гипербилирубинемия шаклида энгил manifest шаклда намоён бўлди.

Узоқ муддатли гипербилирубинемия билан янги туғилган чақалоқларни бошқариш тактикаси оқланади, шу жумладан курс вариантларининг оғирлигини ҳисобга олган ҳолда табақалаштирилган ёндашув: энгил даража ва яхши курс варианты билан гепатопротектор удка (Урсосан) ни 15 мг/кг/кун дозасида, ўртача ва оғир даражадаги тўлқинга ўхшаш ёки чидамли курс билан удка (Урсосан) ни 15 мг/кг/кун дозасида ва б-карнитин (Елкар) препаратини қўллаш тавсия етилади. 100 мг/кг/кун бир доза. бир кун. Фаол герпетик инфекцияни (СМВИ, ҲСВ-1, 2 турлари) аниқлашда удка (Урсосан) нинг 15 мг / кг / кун дозасида, Б-карнитин (Елкар) нинг 100 мг / кг / кун дозасида ва интерферон терапияси (Генферон нури 125000) комбинациясидан фойдаланиш мақсадга мувофиқдир.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаева М.Э., Тимбаев О.С. Оценка степени зрелости доношенных новорожденных // Педиатрия. 2002. - №5. - С. 106-108.
2. Аверьянова Н.Н., Морозова Я.С., Никитина И.Л., Швабский О.Р. Характеристика периода адаптации при раннем прикладывании новорожденного к груди // Материалы Вторых Пичугинских чтений.г. Пермь, 2002. С. 165-168.
3. Васильева О.А., Картелишев А.В., Румянцев А.П., Месхи Н.Т. Фармаколазерная профилактика перинатальных осложнения хронической: фетоплацентарной недостаточностью // Педиатрия: — 2007.-т.86.-№1.-С.119-126.

4. Воронкова И.Ф., Маковицкая Г.А. Функциональное состояние печени у новорожденных с конъюгационной гипербилирубинемией // Педиатрия: -2002. №1.- С.30-32.
5. Дуплягина. Н.П., Олехнович В.М., Бовина Т.В., Мамаев Н.Н., Пацинская Н.А. Неблагоприятные события в виде геморрагического синдрома. у детей; вакцинированных против гепатита В // Материалы IV конгресса педиатров России: , - 2007.'.-С.223 ;
6. Казакова; И.М.у Шабалдин А.В., Глушков А.Н., Корзунина В:В. Диагностика, внутриутробных инфекций у новорожденных // Педиатрия.- 1999. №5. - С.26-31.
7. Goldberg D.M., Martin J.V. Role of gamma-glutamyl transpeptidase activity in the diagnosis of hepatobiliary disease // Digestion. 1975. — Vol.12.-P. 232-246.
8. Yetman R.J., Parks D.K., Huseby V., Mistry K., Garcia J. Rebound билирубин levels in infants receiving phototherapy. // Pediatr. -1998. Vol. 133. -P.705-717. <
9. Yeung C.Y., Tarn L.S., Chan A. Phenobarbitone prophylaxis for neonatal hyperбилирубинemia // Pediatrics. 1971. - Vol. 48, N.3. - P.372376.
10. Halamek L.P., Stevenson D.K. Neonatal jaundice and liver disease. Неонатал-перинатал medicine: diseases of the fetus and infant // St. Louis: Mosby-Year Book. 1997. - Vol. 2. - P. 1345-1389.

**ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ**

**Султанова Феруза Хошимовна,  
Собирова Наргиза Равшанбек кизи**

*Андижанский государственный медицинский институт*

Статья посвящена одной из наиболее серьезных проблем в педиатрии — острым кишечным инфекциям. Подробно рассматриваются вопросы лечения — регидратация, антибактериальная терапия, вспомогательная терапия. Даны рекомендации по диете детей с инфекционной диареей.

**Ключевые слова:** острые кишечные инфекции, диарея, регидратация, антибактериальная терапия.

**БОЛАЛАРДА ЎТКИР ИЧАК ИНФЕКЦИЯЛАРИНИ ДАВОЛАШ**

Ушбу мақолада болалар юқумли касалликлари орасида энг жиддий муаммолардан бири - ўткир ичак инфекциялари ҳақида сўз боради. Даволаш масалалари батафсил кўриб чиқилган - регидратация, антибактериал терапия, ёрдамчи терапия. Юқумли диарея билан оғриган болаларнинг диетаси бўйича тавсиялар берилган.

**Калит сўзлар:** ўткир ичак инфекциялари, диарея, регидратация, антибактериал терапия.

**TREATMENT OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS IN CHILDREN**

The article is devoted to one of the most serious problems in pediatrics - acute intestinal infections. The treatment issues are considered in detail - rehydration, antibacterial therapy, auxiliary therapy. Recommendations are given on the diet of children with infectious diarrhea.

**Key words:** acute intestinal infections, diarrhea, rehydration, antibacterial therapy.

**Долзарблиги.** Болалар орасида ичак инфекцияларининг кенг тарқалиши патогенларнинг юқори тарқалиши ва тарқалиши, атроф-муҳит омилларига чидамлилиги, овқат ҳазм қилиш тизимининг тузилиши ва фаолиятининг ёшга боғлиқ хусусиятлари, ҳимоя механизмларининг функционал номукамаллиги, шунингдек етарли даражада емланмаган ва қатъий гигиена қобилятлари билан боғлиқ.

Ичак токсикозининг оғир шаклларида болаларда ўпка шиши, ўткир буйрак ва ўткир юрак етишмовчилиги ривожланиши мумкин. Ўткир ичак инфекцияларидан тахминан 2 миллион ўлим ҳар йили дунёда, асосан, 5 ёшгача бўлган болалар орасида рўйхатга олинади.

Ўткир ичак инфекциялари (ЎИИ) муаммоси тиббий жамоатчилик томонидан энг ўткир ва кенг муҳокама қилинадиган сабабсиз эмас[2]. Дунёда ҳар куни 5000 дан ортиқ бола диарея касалликларидан вафот этади [1,5]. Ушбу инфекциялар касалликнинг глобал юки "аҳамияти рейтинги" да 4-ўринни эгаллайди (БЖССТ, 2010 маълумотлари)[3]. Таъкидлаш керакки, бундай жиддий рақамлар, биринчи навбатда, ривожланаётган мамлакатлардаги вазиятни тавсифлайди. Ўзбекистонда бу жуда ҳалокатли эмас, лекин ўткир юқумли диареядан ижтимоий-иқтисодий зарар, шубҳасиз, катта.

ЎИИ нинг этиологик тузилишини тавсифлаб, ушбу касаллик гуруҳининг лаборатория диагностикасининг бир қатор қийинчиликларини ҳар қандай юқумли касаллик мутахассисига эслатмаслик мумкин эмас. Узоқ муддатли ва кўплаб кузатувлар шуни кўрсатадики, ичак дисфункцияси бўлган барча болаларнинг мунтазам, "умумий" текшируви нисбатан ноинформативдир. Бундан ташқари, бу жуда қиммат. Маълум бўлишича, ЎИИ бўлган болалар нажасини бактериологик текширишнинг ижобий натижалари частотаси 1,5-5,6% орасида ўзгариб туради [1,4]. Бундай шароитда битта изоляцияни тўлиқ лаборатория идентификациялаш қиймати ўртача \$952-\$1200 ни ташкил этади [3,5].

Ўз тадқиқотга кўра, ички касалхонада бактериал диарея патоген микроорганизмларга изоляция частотаси ҳам паст бўлади: Salmonella spp учун. Шигелла spp учун фақат 3 -4.7% еди. 0,07-1,5%% (ОКИ клиникаси билан касалхонага болалар ортиқ 35.000 ахлат намуналари ўрганиш натижалари, маълумотлар илгари чоп эмас эди). Воецч А. ва бошқ. Салмонеллезнинг ҳар бир ҳужжатлаштирилган иши учун тасдиқланмаган 39 га яқин ҳолат борлиги кўрсатилди [4]. Бактериологик диагностика муваффақиятсизликлар учун кўп тушунтиришлар мавжуд. Аввало, бу, албатта, ўткир болалик давридаги диареянинг замонавий тузилишида (юқорида айтиб ўтилганидек) ушбу инфекцияларнинг нисбати тез камаяди. Бактериологик диагностиканинг паст сезувчанлиги амбулатория беморларининг "ўз-ўзини даволаш" амалиётида ишлатиладиган ичак антисептиклари ва антибиотикларнинг кенг мавжудлиги билан таъминланади. Ҳеч кимга сир эмаски, тадқиқотнинг ижобий натижасини олиш кўп жиҳатдан материални намуна олиш техникасига боғлиқ. Ҳамма нарса шундай. Бундан ташқари, бугунги кунда лаборатория муҳитларининг сифат муаммолари ҳақида аввалги тушунча мавжуд. Бу фикр шу қадар яхши ташкил этилганки, у бактериал инфекцияларни ташхислаш муаммоларини муҳокама қилишда "умумий жой" га айланди. Лекин бугун бу масалада вазият анча ўзгарди.

Замонавий ишлаб чиқариш технологиялари селектив озуқа воситаларининг тўғри сифатини ва бактериологнинг ишида юқори даражадаги ижобий натижани таъминлайди. Кўриниб турибдики, юқумли касалхонанинг ҳар қандай амалиёт шифокори бунга бир неча бор ишонч ҳосил қилган. Кўринишидан, мунтазам лаборатория тестлари ҳажмини оширишга эмас, балки "номаълум этиологиянинг ичак инфекциялари" деб аталадиган катта фоиз учун яна бир изоҳ топишга ҳаракат қилиш вақти келди.

**Тадқиқотнинг мақсади.** Болаларда ўткир ичак инфекцияларининг диагностикаси ва терапиясини оптималлаштириш, уларнинг клиник ва патогенетик хусусиятларини аниқлаш ва ичак микробиоценози ҳолатини ўрганиш.

**Тадқиқот материаллари ва усуллари.** Бизнинг назоратимиз остида 60 ойликдан 6 ёшгача бўлган ЎИИ бор болалар аоиба стационар даволанди. Андижон г. Ўткир диареяни комплекс даволашда фарқларни ҳисобга олган ҳолда, барча кузатилган беморлар тасодиғий 3 гуруҳига бўлинган.

**Тадқиқот натижалари.** Лактулозанинг панкреатин (асосий 6 гуруҳи) билан комбинациясини олган беморларда энг аниқ клиник таъсир кузатилди. Бу гуруҳдаги беморларда диарея давомийлиги асосий гуруҳ а (4.24 5.21 кун) ва таққослаш гуруҳида (6.2 0.48 кун) ( $p < 0.01$ ) нисбатан сезиларли даражада кам (0.24 0.52 кун) эди. Пребиотик дори қабул қилган беморларда қорачиқнинг янада тез тўхташи ҳам кузатилган: а гуруҳида 4,4 кун, а гуруҳида эса 0,32 кун, 3,8 кун. – б гуруҳида фақат энтеросорбентларни қабул қилувчи гуруҳда 5.1 кун, 0.42 кун билан таққослаганда. Лактулоза ва панкреатиннинг юқумли токсикоз ва гижжалар белгиларини бартараф этиш муддатига таъсирини аниқламадик.

Шуни таъкидлаш керакки, лактулоза ва панкреатин яхши муҳосаба қилинади, шунингдек, аллергия реакцияларнинг салбий томони йўқ.

Терапиянинг клиник самарадорлигини ҳар томонлама баҳолашда панкреатинни лактулоза билан бирга олган беморларда даволашнинг "яхши" таъсирининг энг юқори частотаси кузатилди.

Шу билан бирга, анъанавий терапияга фақат лактулоза киритилганда, клиник самарадорликнинг 20% ўсиши қайд этилди. 3 кун охирида даволанишдан клиник таъсир йўқлиги лактулоза + панкреатин (1 беморида) олган гуруҳда камида тез-тез кузатилди. Таққослаш гуруҳида бундай болалар сони анча юқори эди-4.

Терапия фониди йўғон ичак микрофлораси ҳолатини қиёсий баҳолаш 30 беморларида – ҳар бир гуруҳда 10да ўтказилди. Ичак инфекциясининг ўткир даврида беморларнинг 100% лактобактериялар (63.3% болаларда), бифидобактериялар (80% да), нормал *Escherichia coli* (66.7% да), *Escherichia coli* даражасининг ўзгарган энзиматик фаоллик (33.3% да), гемолитик *E. coli* даражасининг ошиши билан тавсифланган турли даражадаги дисбиотик касалликлар ривожланиши аниқланди. соли (23,3% да), оппортунистик микроорганизмлар (16,7% да), *Staphylococcus aureus* (36,7% да) ва ачитқи замбуруғлари (23,3% да) сонининг кўпайиши.

Дисбиотик касалликларнинг табиати даволанишни бошлашдан олдин гуруҳлар ўртасида сезиларли даражада фарқ қилмади (ягона фарқ *Stimbid* + бифидумбактерин гуруҳида лактобактерин даражасининг пастлиги билан 2 марта кўп бўлган болалар эди).

ЎИИда лактулозани қўллаш микроэкологик ландшафтнинг яхшиланишига, жумладан, 50% беморларда бифидобактерияларнинг нормал даражасини, 50% да нормал *Escherichia coli* соли даражасини тиклашга ёрдам берди. Облигат микрофлоранинг таркибидаги ижобий ўзгаришлар *E. coli* нинг 30% беморларда, *Staphylococcus aureus* - бу гуруҳнинг барча беморларида, хамиртуруш кўзиқоринлари даражасининг пасайиши - 30% да ўзгарган энзиматик фаоллик билан бартараф этишга ёрдам берди.

Панкреатин ва лактулозани биргаликда ишлатиш билан янада катта таъсирга эришилди: 70% беморларда бифидобактерияларнинг етишмаслиги бартараф этилди, 50% да *E. coli* даражасини нормаллаштириш, оппортунистик бактерияларни (*Klebsiella*, *Citrobacter*) ва *St. aureus* тўлиқ йўқ қилинди.

Фақат анъанавий даволаш қабул беморларнинг гуруҳда йўғон микрофлора таркиби камида ижобий ўзгаришлар кузатилди: болалар 60% лакто ва бифидобактериялар бир етишмаслиги бор эди, нормал *Escherichia coli* соли даражаси ўзгармади, ачитқи замбуруғлар ва *St. aureus* шу частота билан аниқланди.

Дисбиотик бузилишларнинг тузилишини уларнинг зўравонлигига қараб таҳлил қилганда ("беморларни бошқариш протоколи" саноат стандартига мувофиқ).

Дисбиознинг II ва III даражалари устунлик қилди. Лактулоза терапияси фониди ОВВнинг дастлабки кунларидан бошлаб нормофлоранинг тикланиши 20% беморларда ва панкреатин билан биргаликда – 50% да қайд тилди.

Даволаш тугаганидан кейин лактулозани қабул қилганлар орасида III синф дисбиёзли беморлар аниқланмаган. Шу билан бирга, Бифидумбактеринни ЎИИ учун монотерапия шаклида қўллашда микроэкологик касалликларнинг зўравонлиги ўзгармади: 20% болаларда III даражали дисбиёз, II даража – 60% да эубиозни тиклаш ҳоллари қайд этилмади.

**Хулоса.** Шундай қилиб, патогенларнинг кенг тарқалиши ва хилма-хиллиги, шунингдек ташхис қўйишда дуч келадиган қийинчиликларни ҳисобга олган ҳолда, болаликда ЎИИ муаммоси ўз аҳамиятини йўқотмайди. Ушбу касаллик гуруҳини даволаш тактикаси мураккаб ва босқичма-босқич табиатга эга бўлиши ва

регидратация ва диетотерапия, этиотроп ва патогенетик даволанишни ўз ичига олиши керак. Сўнгги йилларда Пробиотик микроорганизмларнинг индивидуал штамлари ва уларни ўз ичига олган дори-дармонларнинг самарадорлиги ҳақида ишончли маълумотлар олинган, улардан дастлабки терапияда фойдаланиш касалликнинг асосий белгилари зўравонлигини сезиларли даражада камайтиради, шунингдек ошқозон-ичак тракти микрофлорасининг ҳолатига ижобий таъсир кўрсатади.

#### АДАБИЁТЛАР:

1. Анохин В.А. Ацетонемический синдром при острых кишечных инфекциях у детей / В.А. Анохин, С.В. Ха-лиуллина, И.А. Гутор // Детские инфекции. - 2012. - Т. 11, № 1. - С. 6-12.
2. Никулина Е.В. Состояние поджелудочной железы при острых кишечных инфекциях (по данным УЗИ) / Е.В. Никулина, М.И. Пыков, В.П. Тимина // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей: материалы I конгресса педиатров-инфекционистов России. - М., 2002 - С. 136-137.
3. Пампура А.М. Классификация и клинические проявления пищевой аллергии [Электронный ресурс] / А.М. Пампура, А.И. Хавкин // РМЖ. - 2003. - №20. - Режим доступа: [http://www.rmj.ru/articles\\_769.htm](http://www.rmj.ru/articles_769.htm).
4. Хаертынов Х.С. Клинико-эпидемио-логические особенности кишечных инфекций, протекающих с синдромом гемоколита, у детей / Х.С. Хаертынов, Д.Р. Семенова, К.В. Сушников // Казан. мед. журн. - 2013. - Т. 94, № 2. -С. 208-211.
5. Халиуллина С.В. Острые инфекционные диареи и дефицит цинка в организме ребенка / С.В. Халиуллина, В.А. Анохин, В.С. Валиев // Вопр. детской диетологии. - 2014. - № 1. - С. 14-22.

## ОСТРЫЙ ХОЛАНГИТ И БИЛИАРНЫЙ СЕПСИС

**Зияев Шохрух Абдуманнон угли**

*Андижанский государственный медицинский институт*

По данным литературы проанализированы современные сведения об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и профилактике острого холангита и билиарного сепсиса. В 8–42 % случаев причиной острого холангита является холедохолитиаз. Острый гнойный холангит и билиарный сепсис — это разные проявления инфекционно-воспалительного процесса, который протекает местно и системно. Послеоперационная летальность составляет от 13 до 60 %. Многие вопросы патогенеза, лечения и профилактики этих патологических процессов не решены окончательно и нуждаются в дальнейшем изучении.

**Ключевые слова:** острый холангит, билиарный сепсис, обзор литературы.

### ACUTE CHOLANGITIS AND BILIARY SEPSIS

According to the literature data, there had been analyzed the modern data on the etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and prevention of acute cholangitis and biliary sepsis. In 8–42 % of cases, the cause of acute cholangitis is choledocholithiasis. Acute purulent cholangitis and biliary sepsis are different manifestations of infectious and inflammatory process, which occurs locally and systemically. Postoperative mortality ranged from 13 to 60 %. Many questions about pathogenesis, treatment and prevention of these pathological processes are not completely resolved and need further study.

**Key words:** Acute cholangitis, biliary sepsis, literature review.

### O'TKIR XOLANGIT VA BILIAR SEPSIS

Adabiyotga ko'ra, o'tkir xolangit va biliar sepsis etiologiyasi, patogenezi, klinikasi, diagnostikasi va profilaktikasi bo'yicha zamonaviy ma'lumotlar tahlil qilindi. 8-42% hollarda o'tkir xolangit sababi xoledokolitiyazdir. O'tkir yiringli xolangit va biliar sepsis mahalliy va tizimli ravishda davom etadigan yuqumli yallig'lanish jarayonining turli ko'rinishlaridir. Operatsiyadan keyingi o'lim darajasi 13 dan 60% gacha. Ushbu patologik jarayonlarning patogenezi, davolash va oldini olish bo'yicha ko'plab savollar to'liq hal etilmadi va kelgusida o'rganishga muhtoj.

**Kalit so'zlar:** o'tkir xolangit, biliar sepsis, adabiyotni o'rganish.

**Острый холангит (ОХ)** в настоящее время приобрел статус самостоятельной проблемы. Считается, что от 11 до 60 % пациентов biliary sepsis с нарушением проходимости желчевыводящих протоков больны гнойным холангитом. На данный момент существует более 30 причин, которые могут обусловить нарушение оттока желчи [1, 13, 14, 16, 17]. Однако основной причиной гнойного холангита считают холедохолитиаз, который, в свою очередь, занимает ведущее место среди осложнений желчнокаменной болезни (ЖКБ) и наблюдается у 8,1–26,8 % больных ЖКБ [7, 18–20].

Холангит, или острое воспаление желчных протоков, впервые был описан J.M. Charkot в 1877 г. в виде триады клинических признаков: озноба, лихорадки и желтухи. В 1903 г. Rogers отметил связь между гнойным холангитом, обструкцией желчных протоков и абсцессами печени у больного, умершего после неудачной попытки разрешить холестаза [2, 4]. Считается, что без хирургического разрешения острый

гнонный холангит приводит к смерти в 100 % случаев. Послеоперационная летальность, по данным разных авторов, колеблется в широких пределах и составляет от 13 до 60 % [9–11, 17].

Несмотря на активное развитие и постоянное совершенствование методов диагностики и лечения заболеваний билиарной системы, на протяжении нескольких десятилетий сепсис остается одной из актуальных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции к росту числа больных и стабильно высокой летальности, которая варьирует от 30 до 90 % [1–3, 14, 19]. Сепсис и септический шок являются сегодня главными причинами смерти больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии [4–6, 13, 15]. Следует отметить тот факт, что проведение интенсивной терапии пациенту с сепсисом обходится в пять раз дороже, чем выведение и последующее лечение больного из любого другого критического состояния [9, 10]. В медицинской литературе для обозначения крайне тяжелого состояния при гнойном холангите часто используют термин «билиарный сепсис» (БС) [8, 11, 12, 18].

Объективизация оценки тяжести состояния и прогноза заболевания имеет особое значение для разработки перспективных направлений лечения билиарного сепсиса, для которого характерна гетерогенность клинических проявлений [1, 3, 5]. Проблема объективной оценки операционного риска является краеугольным камнем медицины [8, 9, 20]. Большое разнообразие методов прогнозирования и профилактики БС, небольшое количество публикаций по тактике хирургического лечения еще раз свидетельствуют о необходимости продолжения исследований, определения новых путей и возможностей решения проблемы.

В основе инфекции желчевыводящих путей, как правило, лежат два предрасполагающих анатомофизиологических условия: стаз желчи и возможность развития микробной атаки. Застойная желчь подвержена сгущению, сладжу и легко инфицируется восходящим путем из кишечника. Наиболее распространенной причиной обструкции путей желчеоттока является холедохолитиаз. Нередко причиной обструкции могут быть также доброкачественные стриктуры желчных протоков [7, 15, 18].

Кроме того, наблюдается заброс содержимого тонкой кишки в желчевыводящие пути, вследствие чего развиваются рефлюксные холангиты. Однако патологический рефлюкс не играет определенной роли, если отток желчи происходит нормально. Так, после папиллосфинктеротомии, и особенно установки билиарных стентов, у многих больных наблюдается свободный рефлюкс воздуха и дуоденального содержимого в холедох и выявляется бактериальная колонизация желчи, что обычно не сопровождается развитием холангита [6, 20]. Последний может выступать как осложнение реконструктивных операций на желчных протоках. Ярким примером может служить также синдром слепого мешка (синдром отстойника, синдром клоаки). Как правило, возбудителями холангитов являются микроорганизмы кишечной микрофлоры, в большинстве случаев встречающиеся в ассоциациях, что установлено по результатам посева желчи, взятой у больных. К ним относятся представители семейства энтеробактерий, среди которых доминирующую роль играет *E.coli* (50–60 %), с меньшей частотой встречается *Klebsiella* spp. (8–20 %), *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp.; грамположительные микроорганизмы *Streptococcus*, *Enterococcus*, выявляемые, по данным различных исследователей, в 2–30 % случаев; неспорообразующие анаэробы *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., фузобактерии, пептококки (до 20 %); *Pseudomonas* spp. (2–4 % случаев). Явное превалирование грамотрицательной



кишечной флоры бесспорно, однако существенная разница среди серий наблюдений отмечается в определении частоты анаэробов, стафилококков, стрептококков, *Pseudomonas aeruginosa*. Следует отметить, что у 13–18 % больных с типичной клинической картиной острого холангита микробная флора из желчи не высевается [7–9].

В настоящее время гнойный холангит приобрел статус самостоятельной проблемы, от решения которой зависит дальнейший прогресс хирургии гепатобилиопанкреатодуоденальной зоны. В значительной степени это обусловлено увеличением числа больных с осложненной формой желчнокаменной болезни, высоким уровнем ятрогенных повреждений желчных протоков, широким внедрением операций, нарушающих автономность желчевыделительной системы, и методик прямого контрастирования желчных протоков (чрескожночреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС), эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ)), склонностью гнойного холангита к генерализации с образованием множественных абсцессов печени, развитием БС.

По клиническому течению, остроте процесса и его тяжести гнойный холангит отличается определенной вариабельностью. Соответственно этому выделяют три его формы: острый и острый рецидивирующий, которые возникают при внезапной и практически полной закупорке желчных путей, а также хронический, когда вследствие неполной блокады желчных протоков сохраняется частичный желчеток, препятствующий развитию восходящей инфекции [2, 5, 6, 19].

Клиническая симптоматика при остром ГХ (ОГХ) складывается из триады Шарко или пентады Рейнольдса, включающей в себя недомогание, боли в правом подреберье, желтуху, спутанность сознания и артериальную гипотензию.

Понятие билиарного сепсиса непосредственно связано с патогенетическими механизмами развития холангита, так как при рассмотрении патогенеза билиарного септического шока становится понятно, что он всегда выступает проявлением острого гнойного или острого обтурационного гнойного холангита. По сути, одно является следствием другого, но для генерализованного инфекционного процесса, естественно, характерны свои особенности. Термин «билиарный сепсис» в современной литературе используется для обозначения крайне тяжелого состояния при гнойном холангите [2, 7, 10, 11].

Установлены различия в скорости возникновения гнойного холангита у больных механической желтухой, а также сроках его трансформации в билиарный сепсис. Так, у 39,1 % больных с острым холангитом сепсис развивается быстро (от нескольких часов до нескольких дней) и нередко носит молниеносный характер, характеризуется бурным течением с частым развитием милиарных абсцессов печени и симптомами полиорганной недостаточности. У 60,9 % больных с длительно текущим хроническим холангитом он имеет затяжной характер и развивается медленно (от нескольких недель до нескольких месяцев). При хроническом сепсисе абсцессы единичные и нередко сливные.

Причинноследственная связь острого гнойного холангита и билиарного сепсиса очевидна, однако острый гнойный холангит — это прежде всего морфологические изменения во вне и внутривнутрипеченочных желчных протоках. А билиарный сепсис — это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма на инфекцию в виде генерализованного (системного) воспаления. Иначе говоря, острый гнойный холангит и билиарный сепсис — это разные проявления инфекционно-воспалительного процесса, который протекает местно и системно [7, 10, 11, 13].

Программа обследования больных при наличии у них определенных клинических признаков ОГХ включает в себя лабораторные (клиникобиохимические) и инструментальные исследования. При поступлении большинство больных указывает на острое начало и быстрое развитие заболевания, проявляющееся болями в правом подреберье и повышением температуры на фоне желтухи. Постановке диагноза могут способствовать данные анамнеза: перенесенные ранее операции на желчных путях, приступы холангита в прошлом, а также возможные осложнения диагностических или лечебных эндоскопических вмешательств.

При наличии у больных указанной симптоматики диагноз острого холангита правомочен; наличие гипертермии, а также выявляемого лабораторного лейкоцитоза в пределах  $6-9 \cdot 10^9/\text{л}$  следует расценивать как результат выброса эндотоксина и медиаторов воспаления из гнойного очага (желчные протоки) в общий кровоток. Эти симптомы полностью купируются при местном лечении холангита на фоне восстановленного желчеоттока [5, 9, 10, 18].

Часть больных поступает в больницы в более тяжелом состоянии, когда помимо триады Шарко у них обнаруживаются разной степени выраженности клинические критерии системной воспалительной реакции (тахикардия, тахипноэ, гипертермия с ознобами), что при наличии очага гнойной инфекции (желчные пути) позволяет считать, что у этих больных ОГХ трансформировался в билиарный сепсис.

БС обусловлен распространенной и вышедшей изпод контроля активацией мононуклеарных фагоцитов (макрофагов), нейтрофилов и эндотелия сосудов. В результате такой активации эти клетки осуществляют гиперпродукцию цитокинов, что ведет к развитию синдрома системной воспалительной реакции (ССВР). Основой его являются не функциональные, а гистоструктурные (морфологические) изменения в органах и системах организма, усиление которых обуславливает их дисфункцию [7, 10, 11, 17].

При обследовании таких больных у них обнаруживаются более выраженные изменения показателей ССВР (гипертермия, тахикардия и др.) и увеличение лабораторных признаков интоксикации (лейкоцитоз с резким сдвигом формулы влево, появление юных форм, рост лейкоцитарного индекса интоксикации). Симптомами прогрессирующей ССВР являются возникновение у этих больных явлений гипотонии, мозговых нарушений и других признаков дисфункции органов (чаще — по типу печеночнопочечной недостаточности). Полученные результаты клинко-лабораторного исследования этой группы больных в сочетании с обнаруженными у них признаками органной и системной дисфункции определили правомочность формирования диагноза «тяжелый билиарный сепсис» [1, 6, 8, 14, 19].

Однако следует иметь в виду, что обнаруживаемый в анализах крови лейкоцитоз со сдвигом формулы влево является общим признаком недренируемого гнойника; данные биохимических исследований подтверждают наличие холестаза (гипербилирубинемия, гиперфосфатемия, гиперхолестеринемия). Некоторое диагностическое значение имеет повышенная активность трансаминаз, которая возникает при остро развившейся обструкции желчных путей [2, 10, 17, 19].

В диагностике ОГХ важное значение имеет ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Метод практически в 100 % наблюдений позволяет определить характер желтухи: признаки билиарной гипертензии в виде расширения ходов над уровнем препятствия всегда достоверно свидетельствуют о механической природе холестаза. Но при преходящей гипертензии диаметр протоков может оставаться нормальным. В этих случаях более информативными являются данные компьютерной томографии печени.

При ОГХ на сонограммах характерны изменения печени, паренхима которой теряет свою однородность за счет формирования вдоль желчных ходов очаговых образований с нечеткими контурами повышенной (воспалительные инфильтраты) или сниженной (микробабсцессы) эхогенности [1, 4, 5, 16].

В некоторых случаях выявляется сонографический синдром «снежной бури», когда на фоне неоднородной по эхогенности печени обнаруживается масса мелких резко эхопозитивных включений, которые представляют собой «шарики» газа (продукт жизнедеятельности микрофлоры) в просвете внутрипеченочных желчных ходов.

Обязательным элементом инструментальной диагностики у больных с желтухой и холангитом является эндоскопическое исследование. При гастродуоденоскопии на фоне воспалительных изменений слизистой двенадцатиперстной кишки у большинства больных ОГХ обнаруживаются явления папиллита и отсутствие желчи в кишечнике. Причиной полной обтурации желчных путей может быть выявляемый эндоскопически «вколоченный» в папиллу камень или рубцовый стеноз папиллы.

При малоинформативном УЗИ выполняют эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию, а при ее невозможности — чрескожную чреспеченочную холангиографию (ЧЧХГ). Во время катетеризации протоков для проведения холангиографии осуществляется забор желчи для микробиологических исследований. Предварительно полученная желчь оценивается микроскопически: наличие в ней гноя и фибрина подтверждает диагноз ОГХ. Бактериологическое исследование желчи направлено на идентификацию возбудителя инфекции желчных путей с определением его чувствительности к антибактериальным препаратам [2, 7, 11, 14].

Развившийся билиарный сепсис — это принципиально новое патологическое состояние, требующее особых подходов к лечебной тактике. Лечение больных острым гнойным холангитом необходимо начинать сразу при их поступлении в стационар. Следует иметь в виду, что в условиях желчной гипертензии при холангите самостоятельное значение медикаментозной терапии относительно невелико.

При угрожающем состоянии интенсивную терапию необходимо сочетать с немедленной декомпрессией. Несмотря на высокий уровень хирургической техники, анестезиологической и реанимационной помощи, традиционные операции представляют серьезную травму для больных, обуславливают нарушение топографо-анатомических взаимоотношений органов, что ведет к функциональным и органическим изменениям. Кроме того, они сопровождаются большим количеством осложнений и высокой летальностью, особенно у пациентов старших возрастных групп с тяжелой сопутствующей патологией.

В связи с этим все больший интерес вызывает использование малоинвазивных методов, и в первую очередь эндоскопических, таких как папиллосфинктеротомия (ЭПСТ), назобилиарное дренирование, литоэкстракция и механическая литотрипсия, транспапиллярное эндопротезирование холедоха. Большинству больных, которым выполняется ЭРПХГ, производится ЭПСТ, являющаяся методом выбора для многих пациентов с калькулезно-воспалительными заболеваниями органов панкреатобилиарной зоны. Внедрение ЭПСТ в хирургию панкреатобилиарной зоны в полной мере разрешило вопросы декомпрессии желчевыводящей системы на фоне механической желтухи и острого холангита [6, 10, 13, 14].

Показания к применению того или иного метода декомпрессии необходимо устанавливать строго индивидуально, в зависимости от клинической ситуации, характера, уровня и протяженности препятствия оттоку желчи, с учетом результатов прямых рентгеноконтрастных исследований желчных путей. Введение эндопротеза в

холедох при его посттравматических рубцовых стриктурах и опухолях обеспечивает адекватную декомпрессию и в 90 % случаев разрешает холангит [5, 6, 9, 13].

Чрескожная чреспеченочная холангиостомия впервые была описана К.С. Weichel в 1964 г. и с тех пор рассматривается как способ декомпрессии желчных путей перед хирургическим вмешательством. Однако следует помнить, что данная процедура может являться источником таких осложнений, как сепсис и эндотоксический шок. С помощью ЧЧХС возможно как наружное отведение желчи, так и наружновнутреннее дренирование при проведении дренажа ниже препятствия или транспапиллярно. При внутрипеченочном стенозе и литиазе, вызывающем билиарный сепсис, методом выбора является ЧЧХС. Через холангиостому возможно проведение баллонной дилатации стриктур, фиброхоледохоскопии с внутривнутрипротоковыми манипуляциями [7, 10].

Нередко пациентам после срочной декомпрессии билиарного тракта с применением малоинвазивной технологии выполняется радикальная операция: холецистэктомия, холедоходуоденостомия и др. В отдельных случаях наружное дренирование билиарного тракта с применением малоинвазивной технологии или без нее является окончательным методом лечения. В основном оно применяется у пациентов с онкологическими и тяжелыми сопутствующими заболеваниями [13–15].

Часто больные поступают в клинику в тяжелом состоянии после ряда повторных операций с синдромом механической желтухи, явлениями холангита, вторичным билиарным циррозом печени, портальной гипертензией. При обследовании у таких пациентов выявляются высокие рубцовые стриктуры желчных протоков вследствие их травматического повреждения при неоднократных повторных операциях и стриктуры билиодигестивного анастомоза. В тех случаях, когда у больных происходит рубцовое сужение билиодигестивного анастомоза, выполняется реканализация последнего с последующим транспеченочным дренированием. При рубцовом сужении протоков операция завершается созданием билиодигестивного анастомоза с транспеченочным дренированием [5, 12, 13, 17].

Одной из важнейших проблем в лечении холангита является выбор адекватной антибиотикотерапии. После декомпрессии антибактериальная терапия играет вспомогательную роль. При этом полной стерильности желчи (при взятии посева из Т-дренажа) достичь не удастся. Установлено, что без антибиотикотерапии титр микробных тел в желчи после декомпрессии не уменьшается. Кроме того, определение количества микроорганизмов в желчи считается трудоемкой задачей [2, 9, 10, 17].

При билиарном септическом шоке лечение более сложное. Эффективная интенсивная терапия билиарного сепсиса возможна только при условии полноценной хирургической санации очага инфекции и адекватной антимикробной терапии. Неадекватная стартовая антимикробная терапия — независимый фактор риска летального исхода у больных с билиарным сепсисом. Вместе с тем поддержание жизни больного, предотвращение и устранение органной дисфункции невозможны без проведения целенаправленной интенсивной терапии. Конкретными задачами лечения острого холангита и билиарного сепсиса являются: неотложная декомпрессия желчных протоков, которая устраняет источник инфекции, адекватная антибактериальная терапия, гемодинамическая и респираторная поддержка, иммунокоррекция, нутритивная поддержка, профилактика образования стрессязв желудочнокишечного тракта.

Больные с острым холангитом должны проходить предоперационную подготовку, включающую в себя инфузионнодетоксикационную терапию и антибактериальную терапию в условиях отделения. Препаратами выбора для

антибактериальной терапии являются цефалоспорины III поколения. Пациенты с билиарным сепсисом и тяжелым билиарным сепсисом должны госпитализироваться в отделение хирургической реанимации для предоперационной подготовки. Препаратами выбора для антибактериальной терапии билиарного сепсиса являются цефалоспорины III поколения, для тяжелого билиарного сепсиса — цефалоспорины IV поколения или карбапенемы [7–9, 13]. При оперативном вмешательстве предпочтение следует отдавать малоинвазивным методам лечения, а именно — ЭПСТ, ЧЧХС, так как использование данных технологий сопровождается низким количеством осложнений и меньшей летальностью.

При сочетании острого холангита, билиарного сепсиса и тяжелого билиарного сепсиса с острым холециститом операцией выбора следует считать лапароскопическую холецистэктомию с дренированием желчных протоков по Холстеду и интраоперационной холангиографией. При одиночном конкременте и его диаметре до 1,5 см в послеоперационном периоде выполняется ЭПСТ с удалением конкремента. Если конкременты множественные или диаметром более 1,5 см, то выполняется конверсия, производятся традиционная холедохолитотомия и холедохостомия по Керу [3–5, 10].

При стриктурах гепатикохоледоха и билиодигестивных анастомозов операцией выбора следует считать терминолатеральный гепатикоюноанастомоз на изолированной по Ру петле тощей кишки с транспеченочным дренированием по Groetz — Sauro — Kurian сменными перфорированными транспеченочными дренажами. На 7-е сутки послеоперационного периода целесообразна замена перфорированного дренажа на неперфорированный каркасный транспеченочный стент в целях профилактики холангита в послеоперационном периоде [3, 5, 10]. Таким образом, острый гнойный холангит и билиарный сепсис — это разные проявления тяжелого инфекционно-воспалительного процесса, который протекает местно и системно. До настоящего времени некоторые вопросы их патогенеза, диагностики, лечения и профилактики окончательно не решены и требуют дальнейшего изучения.

#### Литература:

1. Ахаладзе Г.Г. Морфологические и микроциркуляторные изменения печени при механической желтухе и холангите / Г.Г. Ахаладзе // XVI Междунар. конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии»: тезисы докладов. — Екатеринбург, 2009. — С. 108.
2. Багненко С.Ф. Микробиологическая характеристика желчи и крови пациентов с острым холангитом, билиарным сепсисом и тяжелым билиарным сепсисом / С.Ф. Багненко, С.А. Шляпников, А.Ю. Корольков // Инфекции в хирургии. — 2008. — Т. 6, № 1. — С. 3941.
3. Багненко С.Ф. Современные подходы к этиологии, патогенезу и лечению холангита и билиарного сепсиса / С.Ф. Багненко, С.А. Шляпников, А.Ю. Корольков // Бюллетень сибирской медицины. — 2007. — № 3. — С. 2732.
4. Гнойный холангит: вопросы патогенеза, диагностики и лечения / Э.И. Гальперин, Г.Г. Ахаладзе, А.Е. Котовский [и др.] // XVI Междунар. конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». — Екатеринбург, 2009. — С. 115.
5. Гребенюк В.В. Диагностика, прогнозирование и тактика хирургического лечения билиарного сепсиса: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.17 / В.В. Гребенюк. — СПб., 2010. — 30 с.

6. Даценко Б.М. Влияние способа восстановления желчного пузыря на морфофункциональное состояние двенадцатиперстной кишки у больных с ахолией / Б.М. Даценко, В.Б. Борисенко // Клиническая хирургия. — 2006. — № 9. — С. 3843.
7. Даценко Б.М. Острый гнойный холангит и билиарный сепсис: особенности патогенеза и клиническая характеристика / Б.М. Даценко // Сучасні медичні технології. — 2009. — № 4. — С. 3139.
8. Ильченко Ф.Н. Особенности патогенеза и профилактики эндогенной интоксикации как фактора риска билиарного сепсиса у больных с осложненной желчнокаменной болезнью / Ф.Н. Ильченко, М.М. Сербул, А.И. Гордиенко // Сучасні медичні технології. — 2010. — № 1. — С. 1317.
9. Кондратенко П.Г. Комплексное лечение обтурационной желтухи и гнойного холангита при желчнокаменной болезни / П.Г. Кондратенко, А.А. Стукало // Клиническая хирургия. — 2017. — № 2-3. — С. 73.
10. Корольков А.Ю. Хирургическое лечение острого холангита и билиарного сепсиса при стриктурах терминального отдела желчного протока / А.Ю. Корольков // Инфекции в хирургии. — 2009. — Т. 7, № 1. — С. 1315.
11. Корольков А.Ю. Холангит и билиарный сепсис: проблема и пути решения / А.Ю. Корольков // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2009. — Т. 187, № 3. — С. 1720.
12. Минимально инвазивная хирургия патологии желчных протоков / М.Е. Ничитайло, В.В. Грубник, А.Л. Ковальчук [и др.]. — К.: Здоров'я, 2005. — С. 5457.
13. Столин А.В. Выбор тактики лечения у больных гнойным холангитом / А.В. Столин, М.И. Прудков, Е.В. Нишневич // Вестник уральской мед. академ. науки. — 2009. — № 3. — С. 126129.
14. Ярешко В.Г. Хирургическая тактика при осложненной желчекаменной болезни / В.Г. Ярешко, Ю.А. Михеев, Н.С. Перегуда // Проблемы, достижения и перспективы развития медикобиологических наук и практического здравоохранения: труды КГМУ им. С. И. Георгиевского. — Симферополь, 2013. — Т. 144, ч. 1. — С. 285287.
15. Catenacci M.H. Critical care and emergency medicine severe sepsis and septic shock: improving outcomes in the emergency department / M.H. Catenacci, K. King // Emergency medicine clinics of North America. — 2018. — V. 26, Issue 3. — P. 603623.
16. Mizock B.A. The multiple organ dysfunction syndrome / B.A. Mizock // DiseaseaMonth. — 2009. — V. 55, Issue 8. — P. 476526.
17. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock / J.N. Pulido, B. Afessa, M. Masaki [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. — 2016. — V. 87, Issue 7. — P. 620628.
18. Vincent J.L. Sepsis defining / J.L. Vincent, H.A. Korkut // Clinics in Chest Medicine. — 2018. — V. 29, Issue 4. — P. 585590.
19. Surgical sepsis and organ crosstalk: the role of the kidney / L.E. White, R. Chaudhary, L.J. Moore [et al.] // Journal of Surgical Research. — 2020. — V. 167, Issue 2. — P. 306315.
20. Wynn J.L. Early onset neonatal sepsis pathophysiology and treatment of septic shock / J.L. Wynn, H.R. Wong // Clinics in Perinatology. — 2019. — V. 37, Issue 2. — P. 439479.

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ТИМУСА ПРИ СЕПСИСЕ У НЕДОНОШЕННЫХ

**Зияев Шохрух Абдуманнон угли**

*Андижанский государственный медицинский институт*

В данной статье проведено морфологическое и морфометрическое исследование тимуса недоношенных, умерших от различных патологий с разработкой алгоритма морфологических признаков, характерных для той или иной патологии тимуса. Морфометрическое исследование тимуса недоношенных новорожденных, умерших от различных причин показало, что при недоношенности масса и весовой коэффициент тимуса имеют низкие показатели и они связаны со степенью недоношенности и от разновидностей причин смерти. Составление алгоритма морфологических изменений для определения той или иной патологии в тимусе позволило нам определить критерии нормального развития и становления тимуса и отставания от развития, гипоплазии, дисплазии и преждевременной атрофии тимуса на фоне недоношенности и развития различных заболеваний. Эти данные может быть использованы как диагностические критерии при морфологической оценке тимуса новорожденных.

**Ключевые слова:** Тимус, Сепсис, Перинатальный, Гистоструктура, Новорожденные.

### MORPHOLOGIC SIGNS OF THYMUS IN ABORTIONS CHILDREN

In that article is done the morphological and morphometrical researches of abortion children thymus, dead of different pathologies, with works at algorithm of morphological signs, particular for different thymus pathologies. The morphometrical research of thymus in abortion new-born, dead of different causes, showed that during prematurely birth the mass and weight coefficient of thymus had low indexes, and they linked with level of prematurely birth and from different causes of death. Making the algorithm of morphological changes for definition different pathologies in thymus let us to define the criterion of normal development, hypoplasia, displasia and premature atrophy of thymus on background of prematurely birth and development of different disorders. That information could be used as diagnostically criterion at morphological rate of thymus in new-born children.

**Keywords:** Thymus, Sepsis, Perinatal, Histostructure, Newborns, Morphology.

### ERTA TUG'ILGAN CHAQALOQLAR SEPSISIDA TIMUSNINH MORFOLOGIK XUSUSIYATLARI

Ushbu maqolada timusning muayyan patologiyasiga xos morfologik xususiyatlar algoritmini ishlab chiqish bilan turli patologiyalardan vafot etgan erta tug'ilgan timusning morfologik va morfometrik tekshiruvini o'tkazildi. Turli sabablarga ko'ra vafot timus prematüre chaqaloqlarning morfometrik o'rganish erta vazn va timus vazn koeffitsienti past ko'rsatkichlar bor va ular prematürite darajasi va o'lim sabablari navlari bilan bog'liq ekanligini ko'rsatdi. Timusdagi patologiyani aniqlash uchun morfologik o'zgarishlar algoritmini tuzish bizga timusning normal rivojlanishi va shakllanishi va rivojlanish, gipoplaziya, displazi va timusning erta atrofiyasi rivojlanishining kechikishi va turli kasalliklarning rivojlanishi uchun mezonlarni aniqlashga imkon berdi. Ushbu ma'lumotlar yangi tug'ilgan chaqaloqlarning timusini morfologik baholashda diagnostika mezonlari sifatida ishlatilishi mumkin.

**Kalit so'z:** timus, sepsis, perinatal, gistostruktura, yangi tug'ilgan chaqaloq.

В последние десятилетия проблема сепсиса новорожденных вновь приобретает актуальность. Как известно, в 80-е годы XX столетия наметилась тенденция к снижению числа случаев этого грозного заболевания вследствие расширения спектра антибактериальной и иммунозаместительной терапии. Однако сейчас частота сепсиса у новорожденных увеличилась и составляет 0,1-0,2% у доношенных и 1-1,5% у недоношенных малюшек (4,6). Значит развитие неонатального сепсиса определяется, прежде всего особенностями реактивности и главным образом неспецифической – способности формирования барьеров от инфекции.

До настоящего времени, несмотря на наличие значительного количества исследований, вопросы морфологического состояния органов иммунной системы при различных патологических состояниях у детей, особенно у недоношенных новорожденных остаются малоизученными (1, 2, 3). Не является исключением в этом отношении и центральный орган иммуногенеза – тимус. Фундаментальные исследования последних лет подтвердили ее ключевую роль в иммунном гомеостазе. Однако, до настоящего времени превалирует функциональные исследования этого органа над морфологическими. Имеющиеся в литературе сведения о морфологических изменениях вилочковой железы при различных патологических состояниях носят описательный характер и характеризуют в основном качественные сдвиги со стороны ее гистоструктуры (3, 4), тогда как в условиях патологии, в частности при сепсисе у недоношенных без количественной оценки развивающихся в тимусе морфологических отклонений невозможно получить целенаправленные информации. До настоящего времени нет единого унифицированного подхода в оценке изменений гистоструктуры тимуса при различных патологических процессах, также как и неоднозначны данные о наиболее часто встречающихся в условиях недоношенности морфологических изменениях вилочковой железы. В связи с вышеуказанным в данной работе поставлена цель, провести системный анализ и разработать алгоритм оценки морфологических признаков дифференцировки и перестройки тимуса при сепсисе в зависимости от степеней недоношенности.

Материал и методы исследования. Объектом исследования явились тимусы 63 недоношенных детей, умерших в неонатальном периоде от сепсиса. Недоношенные по массе тела при рождении были разделены на 4 степени: 2000-2500 г. – I – степень, 1500-1999 г – II – степень, 1000-1499 – III – степень и до 1000 г.– IV – степень недоношенности. В качестве контроля исследован тимус 16 новорожденных с массой тела больше 3000 г. рожденных в срок и умерших от черепно-мозговой родовой травмы. Во время вскрытия трупов выделяли тимус, взвешивали и определяли весовой коэффициент тимуса (ВКТ). Для гистологического исследования кусочки тимуса 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 поставили ШИК-реакцию. Для унификации учета морфологических изменений тимуса в условиях недоношенности и различных патологий разработан алгоритм оценки морфологических признаков.

Результаты исследования показали, что при недоношенности не только показатели массы тела низкие, а и уменьшается масса внутренних органов, в частности центрального органа иммуногенеза тимуса, что приводит к развитию иммунодефицитного состояния у новорожденных. Отмечено, что чем низкие показатели массы тела недоношенных, тем низкая масса тимуса и значительно снижен весовой коэффициент тимуса в сравнении с нормой. При I и II степени недоношенности хотя масса тела несколько увеличена, масса тимуса остается в низких цифрах и в связи с этим весовой коэффициент тимуса также значительно уменьшается (табл. 1).



**Морфометрические показатели массы тела и тимуса с перинатальным сепсисом в зависимости от степеней недоношенности, в г.**

Степени недон-сти	n	Масса тела	Масса тимуса	ВКТ
IV. <1000	16	878,6±19,4*	4,1±0,58*	3,4±0,3*
III. 1000-1499	28	1312,7±22,5*	4,7±0,64*	3,6±0,4*
II. 1500-1999	36	1805,8±24,3*	6,0±0,54*	3,3±0,3*
I. 2000-2499	33	2325,8±31,9*	6,1±0,72*	2,6±0,2*
В среднем	Всего: 113	1565,6±27,3*	5,2±0,69*	3,2±0,3*
Контроль	16	3342,4±32,6	13,2±0,8	4,0±0,5

\*-  $P < 0,005$  показатель достоверности по сравнению с контрольной группой.

При гистологическом изучении патоморфологических изменений в тимусе на фоне недоношенности и развития различных заболеваний применяли алгоритм. Все морфологические изменения пронумеровали последовательными цифрами и для сравнительного изучения их встречаемости перевели на проценты (табл. 2).

Проведенными исследованиями установлено, что в большинстве наблюдений отмечается сохранение общей гистоархитектоники тимуса. В этих случаях прослеживалось четкое деление на корковый и мозговой слои, дольки крупных или средних размеров, строма выражена слабо. В мозговом слое имели тимические тельца, число которых довольно вариабельно.

Микроскопическое строение тимуса во всех группах недоношенных детей, умерших от сепсиса были связаны с показателями массы, весового индекса и степени атрофии тимуса, а также от тяжести септического явления, явившегося причиной смерти. В контрольной группе новорожденных нормальные показатели гистоструктуры тимуса составили следующую стереотипную последовательность нумераций морфологических признаков тимуса: 2, 6, 8, 11, 14, 15, 21, 23, 25, 26, 32, 34. Если характеризовать словами, то тимус состоит преимущественно из больших и средних долек, строма в незначительном количестве, жировой ткани нет, гипоплазия долек и картина «звездное небо» не наблюдается, в дольках границы слоев хорошо различимы, тельца Гассалья имеют средние размеры и встречается в умеренном количестве, в них определяется ШИК положительная масса. При изучении тимуса если определяется следующие номера морфологических признаков: 3, 6, 11, 16, 21, 24, 25, 33, то это соответствует отставанию в развитии и гипоплазии тимуса. В наших наблюдениях эти признаки встречались у недоношенных новорожденных с сепсисом на фоне морфо-функциональной несостоятельности. При этом морфологически отмечается, что дольки тимуса мелкие, строма слабо развита, гипоплазирована, в отдельных случаях границы слоев тимуса не определяются, количество телец Гассалья значительно уменьшено, размеры их мелкие и в состоянии формирования.

Известно, что все возможные инфекционные и неинфекционные заболевания матери во время беременности являются факторами риска развития повреждения в органах иммунной системы, в том числе тимусе. Нами было выявлены определенные морфологические отклонения в гистоструктуре тимуса отличающиеся от нормы и они были приняты как признаки атипичной акцидентальной инвалюции тимуса. Которые были обозначены следующими нумерациями: 3, 4, 7, 14, 16, 17, 19, 22, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 38, 39, 40. При этом морфологически тимус был представлен мелкими дольками, с выраженной инверсией ткани долек, строма утолщена за счет склероза,

иногда с наличием жировых клеток. В дольках граница слоев не определяется, тельца Гассалья крупные, кистозно расширенные с гиалинозом и кальцинозом. Ретикулоэпителиальные клетки в состоянии гипертрофии и дисплазии, между которыми количество лимфоцитов значительно уменьшено. Такие морфологические изменения, характерные для атипической акцидентальной инвалюции тимуса в наших наблюдениях были у недоношенных новорожденных с перинатальным сепсисом (табл. 2).

Таблица 2.

**Алгоритм морфологических признаков тимуса в норме и при сепсисе, в %.**

Структурн. единицы	Структурные признаки	Норма n = 16	Сепсис n = 63
Дольки тимуса.	1.крупные	56,7+6,5	23,9+4,2#
	2.средние	37,1+4,8	51,8+6,6#
	3.мелкие	6,2+0,3	24,3+3,7#
Строма	4.толстая	-	48,8+5,1#
	5.умеренная	26,2+1,6	27,3+3,3#
	6.тонкая	74,8+7,1	23,9+3,7#
Жировая ткань	7.есть	-	14,2+2,3#
	8.нет	-	-
Гипо-плазия	9.выраженная	-	16,0+1,5#
	10.средняя	-	31,6+2,8#
	11.незначит-я	7,5+2,3	52,4+4,7#
«Звёздное небо»	12.выраженное	-	52,5+6,1#
	13.незначит-е	-	31,7+4,4#
	14.нет	8,6+3,2	15,8+1,7#
Границы слоев	15.есть	100%	53,7+4,8#
	16.нет	-	46,3+5,3#
Инверсия слоев	17.есть	-	43,7+5,6#
	18.нет	100%	56,3+7,8#
Тельца Гассалья	19.много	23,3+1,6	30,4+4,2#
	20.умерен.	46,4+5,7	43,8+5,9#
	21.мало	32,3+2,8	25,8+3,4#
	22.крупные	5,7+0,4	35,4+4,8#
	23.средние	37,9+4,8	48,9+5,6#
	24.мелкие	56,4+6,7	15,7+2,4#
	25.фаза форм-я	73,6+8,3	14,8+2,4#
	26. развития	26,4+3,7	36,5+4,9#
	27. дегенерации	-	48,7+5,7#
	28.киста	5,4+0,6	24,5+3,1#
ШИК+ вещество	29.гиалиноз	-	9,2+1,3#
	30.кальциноз	-	5,6+0,5#
Акциден-тальная инвалюция.	31.нет	-	5,6+0,3
	32. в тим. тельцах	68,3+7,6	68,3+7,2#
	33.в др.структурах	31,7+5,2	26,1+3,7#
Дисплазия	34.нет	93,6+8,7	-
	35. I-ст.	6,4+0,8	43,8+5,3#
	36. II-ст.	-	24,5+3,7#
	37. III-ст.	-	16,2+3,7#
	38. IV-ст.	-	9,3+1,3
Дисплазия	39. V-ст.	-	6,2+0,5
	40. есть	-	25,8+4,2#
	41. нет	100%	74,2+8,9#

# - P<0,01 – достоверность показателей по сравнению с нормой.

В тимусе недоношенных умерших от септической инфекции в сочетании с врожденными пороками развития выявлено увеличение в размерах ретикулоэпителиальных клеток с вакуолизацией цитоплазмы, появлением в ней включений различного происхождения и нарушение формирования ядер. Эти изменения оцениваются как дисплазия ретикулоэпителия и при этом алгоритм морфологических изменений составил следующее: 3, 4, 7, 9, 16, 17, 21, 24, 25, 38, 39, 40. Морфологически обнаруживается в тимусе дисплазия ретикулоэпителия и тельца Гассалья, неравномерное распределение лимфоцитов в обеих слоях долек, дольки имеют разные размеры и формы, границы слоев не определяется, строма неравномерно утолщена с наличием очагов скопления жировой ткани, склероза и ретикулеза.

**Выводы.** Морфологические и морфометрические показатели, а также масса и весовой коэффициент тимуса недоношенных новорожденных, умерших от септического явления значительно уступают по сравнению с данными нормы и они зависят от степеней недоношенности и тяжести сепсиса.

Алгоритм морфологических признаков тимуса у доношенных новорожденных состоит из положительных нумераций, показывающих морфофункциональную зрелость органа в виде гистотопографической организации из больших и средних долек, незначительной стромы, без признаков липоматоза, гипоплазии, дисплазии, с хорошо различимостью слоев в дольках, средними размерами телец Гассалья.

Составление алгоритма морфологических изменений для определения той или иной патологии в тимусе позволило нам определить критерии нормального развития и становления тимуса, а также признаков отставания от нормы, гипоплазии, дисплазии и преждевременной атрофии тимуса на фоне как недоношенности, так и присоединения септического явления.

Увеличение нумераций в алгоритме тимуса, показывающих отрицательные морфологические изменения соответствовало диспластическим и атрофическим процессам в виде: отставание формирования гистотопографии органа от нормы, гипоплазии, атипичной акцидентальной инвалюции, дисплазии ретикулоэпителиальной стромы, которые являются морфологическими признаками иммунодефицитного состояния.

#### Литература:

1. Аминова Г.Г. Цитоархитектоника тимуса крыс. Архив АГЭ – 1987, № 11, с. 73-76.
2. Ивановская Т.Е. Патология тимуса у детей. –Санкт-Петербург. СОТИС,1996.–271 с.
3. Краюшкин А.И. и др. Анатомические варианты формы тимуса кролика в период пренатального и постнатального онтогенеза. –Морфология. 2000, Том 118, № 15, - с.36-39.
4. Самсыгина Г.А., Яцык Г.В. Сепсис новорожденных. В кн. «Руководство по педиатрии. Неонатология» М.: 2005, Династия, - с. 337-352.
5. Сobotюк Н.В. и др. Иммунный статус доношенных и недоношенных новорожденных от матерей с неблагоприятно протекающей беременностью в онтогенезе. – Морфология, 2000, Том 118. № 15, с. 44-47.
6. Шабалов И.П. Неонатология. Т. 2. М.: 2007, - 600 с.