

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI

**NAZARIY va
KLINIK TIBBIYOT
JURNALI**



**JOURNAL
of THEORETICAL
and CLINICAL
MEDICINE**

**Рецензируемый научно-практический журнал.
Входит в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан.
Журнал включен в научную электронную библиотеку и Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор проф., акад. АН РУз Т.У. АРИПОВА

проф. Л.Н. ТУЙЧИЕВ (заместитель главного редактора),
проф. Б.Т. ДАМИНОВ, проф. Г.М. КАРИЕВ,
проф. А.М. ХОДЖИБАЕВ, проф. А.А. ИСМАИЛОВА
Р.З. САГИДОВА (ответственный секретарь)

4

ТАШКЕНТ – 2020

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

А.В. АЛИМОВ (Ташкент), Н.С. АТАБЕКОВ (Ташкент), О.А. АТАНИЯЗОВА (Нукус),
Н.У. АРИПОВА (Ташкент), Д.А. АХМЕДОВА (Ташкент), А.Х. АШИРМЕТОВ (Ташкент)
Н.М. ГАШНИКОВА (Новосибирск), М.В. ЗАЛЯЛИЕВА (Ташкент), Г.З. ЕШИМБЕТОВА
(Ташкент), С.И. ИСМАИЛОВ (Ташкент), Ф.И. ИНОЯТОВА (Ташкент), А.Ш. ИНОЯТОВ
(Бухара), З.С. КАМАЛОВ (Ташкент), Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент), А.Г. КОЗЛОВ (Москва),
Р.Д. КУРБАНОВ (Ташкент), М. МИЗОКАМИ (Япония), Э.И. МУСАБАЕВ (Ташкент),
Д.А. МУСАХОДЖАЕВА (Ташкент), Ф.Г. НАЗИРОВ (Ташкент), Ф. НАСИРОВА (Таджики-
стан), Т.В. ПЕЧЕНИЦЫНА (Ташкент), Г.С. СВЯТОВА (Казахстан), М.Н. ТИЛЛЯШАЙХОВ
(Ташкент), А.А. ТОТОЛЯН (Санкт-Петербург), И.А. ТУЗАНКИНА (Екатеринбург), Т.Г.
ФЕДОСКОВА (Москва), М.Р. ХАИТОВ (Москва), Т.Р. ХЕГАЙ (Ташкент), А.А. ХУДОЯРОВ
(Ташкент), В.А. ЧЕРЕШНЕВ (Екатеринбург), А.К. ШАДМАНОВ (Ташкент), Э. ЭЙЕР
(Франция), Н.Ю. ЮЛДАШЕВА (Великобритания) Б.К. ЮСУПАЛИЕВ (Ташкент),
В.В. ЯЗДОВСКИЙ (Москва)

Адрес редакции и издательства:

По вопросам публикации, подписки и размещения рекламы
обращаться по адресу:

**100060, Ташкент, ул. Я. Гулямова, 74,
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз
ответственному секретарю журнала
Тел. +998-71-233-92-83
Fax +998-71-233-08-55
E-mail: immunology2015@mail.ru
Internet: www.jtcmed.uz**

Журнал зарегистрирован Узбекским агентством по печати и информации 04.05.07, № 0255
ISSN 2091-5853 Индекс подписки 921

Технический редактор Р.З. Сагидова
Верстка и компьютерная графика В.В. Вавилин

Редакция не всегда разделяет точку зрения авторов публикуемых материалов
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели
Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов статей

Сдано в набор 16.09.2020. Подписано в печать 23.02.2020.
Формат 60×84/8. Гарнитура Times. Бумага «Бизнес». Тираж 100.
Усл. печ. л. 18,75. Уч. изд.л. 13,5.

Цена договорная.

Минитипография АН РУз
100047. Ташкент, ул. Я. Гулямова, 70.

СОДЕРЖАНИЕ

ПАТОГЕНЕЗ

Алейник В.А., Журеева М.А., Бабич С.М., Зулумова И.Б., Легкоев А.Ю. К вопросу о механизмах утилизации печени короткоцепочных пептидов
Джалалова О.К., Алейник В.А., Бабич С.М., Хамракулов Ш.Х., Легкоев А.Ю. Эффекты взаимодействия казеина и желатина с жирными кислотами на протеолитическую активность желудочного и поджелудочного соков
Нуралиев Н.А., Султонова Л.Д. Тажрибада ўткир нурланиш таъсирида йўгон ичакдан ички аъзоларга транслокация бўлган микроорганизмлар униш кўрсаткичлари
Содиқова З.Ш., Хожаназарова С.Ж., Юсупова М.А., Ниёзов Н.К., Шамсиев Ш.К., Ашурова Ф.К. Морфологическая характеристика внутриорганых сосудов женских половых органов при воздействии фипронила
Сыров В.Н., Сагдуллаев Ш.Ш., Гусакова С.Д., Юсупова С.М., Хидоятова Ш.К., Эгамова Ф.Р., Хушбактова З.А. Комбинированный препарат гепалипин как эффективное средство устранения токсического влияния алкоголя на метаболически-функциональное состояние печени (экспериментальное исследование)
Хатамов Х.М., Суяров А.А., Арипова Т.У., Киреев В.В., Фозилжонова М.Ш. Применение новой комбинированной мази при лечении аллергических заболеваний кожи в эксперименте
Хатамов Х.М., Суяров А.А., Киреев В.В., Арипова Т.А., Фозилжонова М.Ш. Оценка активности новой комбинированной 10% мази при контактном аллергическом дерматите
Чиниева М.И., Рахматова М.Х. Морфофункциональные перестройки нефронов различных генераций при белковом гомеостазе

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Абдурахманов М.М., Рузиев У.У. Вопросы комплексного лечения острого холецистита у больных с декомпенсированной патологией сердечно-сосудистой системы
Зокирходжаев Ш.Я., Худойбергенов А.С., Дусчанов Б.А., Шомуродова Н., Масобиров Р.П. Обоснование применения зернового сорго (джугары) в диетотерапии при хронических заболеваниях (обзор литературы)
Икромов А.И., Ярмухамедова Д.С., Низамова М.М., Хамраев С.А. Ранняя лучевая диагностика острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного прямыми повреждающими факторами
Киреев В.В., Арипова Т.У., Суяров А.А. Генноинженерные препараты в лечении аутоиммунных ревматических заболеваний (сообщение 2)
Назыров Ф.Г., Ибадов Р.А., Ирматов С.Х., Исмаилов Е.Л., Ибрагимов С.Х. Особенности интенсивной терапии внепеченочных осложнений при острой печеночной недостаточности

CONTENT

PATHOGENESIS

7 *Aleinik V.A., Zhuraeva M.A., Babich S.M., Zulumova I.B., Legkoev A.Yu.* To the question of the mechanisms of liver utilization of short-chain peptides
10 *Dzhalalova O.K., Aleinik V.A., Babich S.M., Khamrakulov Sh.Kh., Legkoev A.Yu.* Effects of interaction of casein and gelatin with fatty acids on the proteolytic activity of gastric and pancreatic juices
14 *Nuraliev N. A., Sultonova L. D.* Indicators of seeding of microorganisms translocated from the large intestine to internal organs under the influence of acute radiation in the experiment
20 *Sodikova Z.Sh., Khozhanazarova S.Zh., Yusupova M.A., Niyozev N.K., Shamsiev Sh.K., Ashurova F.K.* Morphological characteristics of intraorgan vessels of female genital organs under the influence of fipronil
23 *Syrov V.N. Sagdullaev Sh.Sh., Gusakova S.D., Yusupov S.M., Khidoyatov Sh.K., Egamova F.R., Hushbaktova Z.A.* Combined drug hepalipin as an effective means of eliminating the toxic effect of alcohol on the metabolic-functional state of the liver (experimental study)
26 *Khatamov Kh.M., Suyarov A.A., Aripova T.U., Kireev V.V., Fozilzhonova M.Sh.* The use of a new combined ointment in the treatment of allergic skin diseases in experiment
29 *Khatamov Kh.M., Suyarov A.A., Kireev V.V., Aripova T.A., Fozilzhonova M.Sh.* Evaluation of the activity of a new combined 10% ointment for contact allergic dermatitis
32 *Chinieva M.I., Rakhmatova M.Kh.* Morphofunctional rearrangements of nephrons of various generations in protein homeostasis

GENERAL DISEASES

35 *Abdurakhmanov M.M., Ruziev U.U.* Questions of complex treatment of acute of cholecystitis and patients with decompensated pathology of cardiovascular system
41 *Zokirkhodzhaev Sh.Ya., Khudoiberganov A.S., Duschanov B.A., Shomurodova N., Masobirov R.P.* Rationale for the use of grain sorghum (dzhugara) in diet therapy for chronic diseases (literature review)
46 *Ikromov A.I., Yarmukhamedova D.S., Nizamova M.M., Khamraev S.A.* Early ray diagnosis of acute respiratory distress syndrome induced by the straight damaging factors
50 *Kireev V.V., Aripova T.U., Suyarov A.A.* Genetically engineered drugs in the treatment of autoimmune rheumatic diseases (report 2)
58 *Nazyrov F.G., Ibadov R.A., Irmatov S.Kh., Ismailov E.L., Ibragimov S.Kh.* Features of intensive care of extrahepatic complications in acute hepatic failure

ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Абдурахманов М.М., Рахмонов Н.Х. Динамика показателей цитокинов у больных с травмами грудной клетки с развитием травматического шока
Гариб В.Ф., Джамбекова Г.С., Исматова М.К., Захидова Н.Э., Магбулова Н.А. Распространенность мажорных компонентов бытовых, эпидермальных и грибковых аллергенов в г. Ташкенте и Ташкентской области Республики Узбекистан

ХИРУРГИЯ

Абдуллажанов Б.Р., Рахманов Б.Б. Пути профилактики осложнений при лапароскопической холцистэктомии

Нишианов Ф.Н., Абдуллажанов Б.Р., Рахманов Б.Б. Нерешенные проблемы и пути улучшения результатов хирургического лечения острого калькулезного холецистита

Нишионов Ф.Н., Отакузиев А.З., Абдулхаева Б.Х. Особенности диагностики и лечения редких очаговых заболеваний печени

НЕЙРОХИРУРГИЯ

Махкамов К.Э., Махкамов М.К., Салаев А.Б., Насимов С.Т. Мультимодальный подход к вопросам хирургического лечения артериовенозных мальформаций сосудов головного мозга

ПЕДИАТРИЯ

Алиев М.М., Теребаев Б.А., Оллабергенев О.Т., Тураева Н.Н., Нарбаев Т.Т., Тилавов У.Х. Болаларда операциядан кейинги анал инконтиненциянинг реабилитация баённомаси

Ходжиметова Ш.Х., Рахманкулова З.Ж., Камалов З.С. Генетические предикторы возникновения гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей

ТРАВМАТОЛОГИЯ

Дурсунов А.М., Шодиев Б.У., Мирзаев Ш.Х., Сайдиакхматхонов С.С., Рахимов А.М., Кодиров Р.Р. Особенности лечения переломов вертлужной впадины и их последствий

Шокиров М.Х., Хасанов Р.С. Современное состояние и перспективы развития стационарного этапа реабилитации больных с ампутационными культями

Шукуров Э.М., Алимов А.П., Кадилов М.Ф., Сапаев З.Э., Наматов Я.К. Камалов Б.Х., Акбархонов Ж.Ж. Результаты стендовых испытаний устройства для лечения переломов акромиального конца ключицы системы «устройство-кость»

АКУШЕРСТВО

Гойибов С.С., Юсупбаев Р.Б. Применение хирургического гемостаза при акушерских кровотечениях
Жабборов У.У., Расуль-Заде Ю.Г., Исмаилова А.А. Гуморальные факторы иммунитета у плода с гемолитической болезнью при резус-иммунизации матери

Иноятлова Н.М., Артикходжаева Г.Ш. Алгоритм ведения женщин с патологическими влагалищны-

IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY

63 *Abdurakhmanov M.M., Rakhmonov N.Kh.* Dynamics of cytokine indices in patients with chest injuries with the development of traumatic shock

69 *Garib V.F., Dzhambekova G.S., Ismatova M.K., Zakhidova N.E., Magbulova N.A.* Prevalence of major components of household, epidermal and fungal allergens in Tashkent city and Tashkent region of the Republic of Uzbekistan

SURGERY

72 *Abdullajanov B. R., Rakhmanov B. B.* Ways to prevent complications in laparoscopic cholecystectomy

75 *Nishanov F.N., Abdullazhanov B.R., Rakhmanov B.B.* Unsolved problems and ways to improve the results of surgical treatment of acute calculous cholecystitis

78 *Nishonov F.N., Otakuziev A.Z., Abdulkhaeva B.Kh.* Features of diagnosis and treatment of rare focal liver diseases

NEUROSURGERY

84 *Makhkamov K.E., Makhkamov M.K., Salaev A.B., Nasimov S.T.* Multimodal approach to the surgical treatment of cerebrovascular arteriovenous malformations

PEDIATRICS

90 *Aliiev M.M., Terebaev B.A., Ollabergenov O.T., Turayeva N.N., Narbaev T.T., Tilavov U.Kh.* Raising the issue of rehabilitation of anal urinary incontinence after surgery in children

97 *Khodjimetova Sh.Kh., Rakhmankulova Z.Zh., Kamalov Z.S.* Genetic predictors of hypoxic- ischemic encephalopathy in newborns

TRAUMATOLOGY

102 *Dursunov A.M., Shodiev B.U., Mirzaev Sh.Kh., Saydiakhmatkhonov S.S., Rakhimov A.M., Kodirov R.R.* Features of the treatment of acetabular fractures and their consequences

108 *Shokirov M.Kh., Khasanov R.S.* Current status and prospects of s of inpatient rehabilitation of patients with amputation stumps

111 *Shukurov E.M., Alimov A.P., Kadirov M.F., Sapayev Z.E., Namatov Ya.K. Kamalov B.Kh., Akbarhonov Zh.Zh.* Results of bench tests of a device for treating fractures of the acromial end of the clavicle of the device-bone system

OBSTETRICS

117 *Goyibov S.S., Yusupbaev R.B.* The use of surgical hemostasis for obstetric bleeding

120 *Zhabborov U. U., Rasul- Zade Yu.G., Ismailova A.A.* Humoral factors of immunity in a fetus with hemolytic disease during Rh-immunization of the mother

123 *Inoyatova N.M., Artikhodzhaeva G.Sh.* Algorithm for the management of women with pathological vaginal

ми выделениями

Исанбаева Л.М., Мусаходжаева Д.А., Ешимбетова Г.З., Шаикрамова Н.Х. Цитокиновый профиль у женщин с миомой матки

Мирзаева Д.Б. Экстракорпорал уруф-лантиришдан (ЭКУ) сўнг хомиладорликнинг юзага келиши мумкин бўлган асоратлари

Муминова З.А., Джуманиязов Д.Д., Солиева У.Х. Клинические данные беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек

Муминова Н.Х., Захидова К.Ш., Рахимова Г.Н. Современные методы терапии при смешанных бактериальных инфекциях у пациенток с бесплодием различного генеза

Рузметова Ф.А., Матякубова С.А. Туғруқ йўллари ни жароҳатлари бачадон бўйини патологияларига олиб келувчи хавф омили сифатида

УРОЛОГИЯ

Арипова Т.У., Мусаходжаева Д.А., Файзуллаева Н.Я., Ярмакхамедов А.С. Различные аспекты бесплодия у мужчин (обзор литературы)

Мусаходжаева Д.А., Ярмакхамедов А.С., Файзуллаева Н.Я., Азизова З.Ш., Рузыбакиева М.Р. Взаимосвязь иммунологических и молекулярно-генетических параметров у мужчин с нарушенной фертильностью

ГЕМАТОЛОГИЯ

Абдулахатов Б.Ш., Каримов Х.Я., Маткаримова Д.С., Бобоев К.Т. Прогностическое значение полиморфизма гена TNF-α (RS1800629) в развитии тромбоцитопатии

Абдулахатов Б.Ш., Каримов Х.Я., Маткаримова Д.С., Бобоев К.Т. Полиморфизм гена IL-6 (C174G) у юношей с тромбоцитопатией

Бахрамов С.М., Ибрагимова С.З. Принципы сопроводительной терапии при остром лимфобластном лейкозе у детей (обзор литературы)

Каримов Х.Я., Исроилов А.А., Алимов Т.Р. Перспективы терапии коронавирусной инфекции (Covid-19) при помощи аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Иноятлов Д., Арифов С.С. Алгоритм лечения больных ограниченной склеродермией

Тоиров Б.А., Сабиров У.Ю., Азимова Ф.В. Депигментная кожа и волосяной фолликул: исследование сигнальных путей меланобластов при витилиго

ЛОР-ЗАБОЛЕВАНИЯ

Разаков А.Ж., Каримова Н.А., Абдукуюмов А.А. Вестибуляр анализатор функциясини компьютер видеонистагмография ёрдамида комплекс баҳолаш

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Алиева А.В., Хайдарова Ф.А. Гипергликемии у пациентов, госпитализированных по поводу Covid-19-ассоциированной пневмонии

discharge

126 *Isanbaeva L.M., Musakhodzhaeva D.A., Eshimbetova G.Z., Shaikramova N.Kh.* Cytokine profile in women with uterine fibroids

130 *Mirzaeva D.B.* Possible complications of pregnancy after in vitro fertilization (IVF)

132 *Muminova Z.A., Dzhumaniyazov D.D., Solieva U.Kh.* The characteristics of the clinical facts at premature outflow of amniotic fluid

135 *Muminova N.Kh., Zakhidova K.Sh., Rakhimova G.N.* Modern methods of therapy for mixed bacterial infections in patients with infertility of various origins

138 *Ruzmetova F.A., Matyakubova S.A.* Birth traumatism of the birth canal, as a risk factor for the development of cervical pathology

UROLOGY

141 *Aripova T.U., Musakhodzhaeva D.A., Fayzullaeva N.Y., Yarmukhamedov A.S.* Various aspects of infertility in men (literary review)

146 *Musakhodzhaeva D.A., Yarmukhamedov A.S., Fayzullaeva N.Ya., Azizova Z.Sh., Ruzybakieva M.R.* The relationship between immunological and molecular genetic parameters in men with impaired fertility

HEMATOLOGY

150 *Abdulakhatov B.Sh., Karimov H.Ya., Matkarimova D.S., Boboev K.T.* Prognostic value of polymorphism TNF-α (RS1800629) in thrombocytopathy development

153 *Abdulakhatov B.Sh., Karimov H.Ya., Matkarimova D.S., Boboev K.T.* IL-6 (C174G) gene polymorphism in young men with thrombocytopathy

156 *Bakhrarov S.M., Ibragimova S.Z.* Principles of accompanying therapy for acute lymphoblastic leukemia in children (literature review)

159 *Karimov Kh.Ya., Isroilov A.A., Alimov T.R.* Prospects for the therapy of coronavirus infection (Covid - 19) using hematopoietic stem cell autotransplantation

DERMATOVENEROLOGY

162 *Inoyatov D., Arifov S.S.* Algorithm for the treatment of patients with limited scleroderma

169 *Toirov B.A., Sabirov U.Yu., Azimova F.V.* Depigmented skin and hair follicle: a study of melanoblast signaling pathways in vitiligo

ENT-DISEASES

173 *Razakov A.Zh., Karimova N.A., Abdukayumov A.A.* Vestibulyar analyzer funktsiyasini Comp s by f p videonistagmografiya ordamida kompleks ba Kha with descender olash

ENDOCRINOLOGY

176 *Alieva A.V., Khaidarova F.A.* Hyperglycemia in Patients Hospitalized for Covid -19-Associated Pneumonia

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Брянцева Е.В., Матназарова Г.С., Миртазаев О.М., Тошбоев Б.Ю., Китайбеков С.М. Эпидемиологические особенности заболеваемости шигеллёзами в Республике Каракалпакстан на современном этапе

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Жураева М.А., Алейник В.А., Бабич С.М. Эффекты совместного применения контрикала и гепарина у больных вирусным гепатитом В и С
Набиева У.П., Агзамова Т.А. Течение хронического вирусного гепатита С в пубертатном возрасте

ВИРУСОЛОГИЯ

Хикматуллаева А.С., Абдукадырова М.А., Эгамова И.Н., Рахимов Р.Р. Новая коронавирусная инфекция Covid-19 (обзор литературы)

СТОМАТОЛОГИЯ

Гаффоров С. А., Абдуллаев Ш. Р., Гаффорова С. С. Клинико – лабораторный и иммунологический метод оценки эффективности диагностики и лечения у больных с хроническими рецидивирующими афтозными стоматитами на фоне инфекционной патологии мочеполовой системы

ОНКОЛОГИЯ

Каримова Н.М., Полатова Д. Ш., Исмаилова А.А., Нуриддинов К.Р., Бобоев М.М., Абдухакимова М.И. Изучение роли вируса Эпштейн-Барра у детей и подростков со злокачественными опухолями носоглотки

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Курбанова Ш.И., Хаширбаева Д.М. Ақлий меҳнат фаолияти билан шуғулланувчи касб эгаларининг меҳнат физиологияси
Мадаминова М.А., Камилова Р.Т., Нуралиева Х.О. Динамика изменений органолептических параметров и химического состава воды реки Амударья

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

EPIDEMIOLOGY

180 *Bryantseva E.V., Matnazarova G.S., Mirtazaev O.M., Toshboev B.Yu., Kitaybekov S.M.* Epidemiological features of the incidence of shigellosis in the Republic of Karakalpakstan at the present stage

INFECTIOUS DISEASES

185 *Zhuraeva M.A., Aleinik V.A., Babich S.M.* Effects of combined use of contrikal and heparin in patients with viral hepatitis B and C
190 *Nabieva U.P., Agzamova T.A.* The course of chronic viral hepatitis C at puberty

VIROLOGY

193 *Khikmatullaeva A.S., Abdukadyrova M.A., Egamova I.N., Rakhimov R.R.* New coronavirus infection Covid-19 (literary review)

DENTISTRY

199 *Gafforov SA, Abdullayev Sh.R. Gafforova SS TOLINIK* - laboratory and immunological diagnostic method of assessing the effectiveness of treatment and in patients with chronic recurrent aphthous stomatitis in the background of infectious diseases of the genitourinary system

ONCOLOGY

207 *Karimova N.M., Polatova D. Sh., Ismailova A.A., Nuriddinov K.R., Boboev M.M., Abdukhakimova M.I.* Study of the role of the Epstein- Barr virus in children and adolescents with malignant tumors of the nasopharynx

TO THE PRACTITIONER

210 *Kurbanova Sh. I., Hashirbaeva D.M.* Physiology of work of professional groups engaged in mental work
212 *Madaminova M.A Kamilov R.T., Nuralieva Kh.O.* Dynamics of changes in organoleptic parameters and chemical composition of the Amu Darya river water

TO THE AUTHORS

ПАТОГЕНЕЗ

УДК: 612.323: 612.822.2

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМАХ УТИЛИЗАЦИИ ПЕЧЕНЬЮ КОРОТКОЦЕПНЫХ ПЕПТИДОВ

Алейник В.А., Жураева М.А., Бабич С.М., Зулунова И.Б., Легкоев А.Ю.
Андижанский государственный медицинский институт

ХУЛОСА

Оиқозон ости безининг секрециясини ўзгаришига қараб ХЦК-8ни жигарда ўтаётган утилизациясига трипсин ва гексапептид- SLIGRLни таъсири аниқланди. Тадқиқотлар 8 серияга бўлинган 56 та каламушда, ҳар бири серияда 7 та ўтқир тажриба-лар ўтказилди. Хулоса қилинишича қаламушларда қисқа занжирли пептидлар ХЦК-8 жигар томонидан утилизация қилинар экан. Трипсинни периферик венага юборганимизда, агонист PAR-2 рецепторлар гексапептид-SLIGRL каби, оиқозон ости бези секрециясини нисбатан кўтарди, ва портал венага юборганимизда эса сезиларли равишда секрецияни кўтарди, бу эса трипсин PAR-2 рецепторлари тўғрисида калта халқали пептид ХЦК-8 ни жигар томонидан утилизациясини пасайишига олиб келади.

Калит сўзлар: трипсин, гексапептид – SLIGRL, жигар, ХЦК-8, PAR-2 рецепторлар, оиқозон ости бези секрецияси.

В последние годы накоплено большое количество данных о том, что на поверхности клеток протеиназы способны формировать или разрушать агонисты рецепторов, а также активировать и инактивировать рецепторы, обеспечивая, тем самым, жизненно важный вклад в передачу сигнала. Протеиназы реализуют свои свойства через расщепление ряда различных мишеней. Эти мишени могут включать в себя предшественники, которые образуют пептиды, рецепторы клеточной мембраны, в том числе рецепторы для инсулина и других факторов роста, активированные протеиназой G-белковые рецепторы, интегрин и рецепторы адгезии (ADGRs), а также ионные каналы. Передача сигналов протеазами, вызванная расщеплением ряда различных мишеней, играет основную роль в широком спектре воспалительных заболеваний – от артрита до колита и рака [7,8].

В настоящее время протеазы не следует рассматривать только с традиционной точки зрения как пищеварительные ферменты или деструкции в кишечнике, но и дополнительно в качестве сигнальных молекул, которые активно участвуют в спектре физиологических и патологических состояний желудочно-кишечного тракта. Таким образом, проте-

SUMMARY

We studied the effect of trypsin and hexapeptide SLIGRL on liver utilization of CCK-8 by changing pancreatic secretion. The studies were performed on 56 rats in 8 series, 7 acute experiments in each series. It was concluded that in rats the liver utilizes the short-chain peptide CCK-8. Trypsin, as well as an agonist of PAR-2 receptors hexapeptide-SLIGRL, slightly increases the secretory activity of the pancreas when injected into the peripheral vein and significantly when injected into the portal vein, which indicates that trypsin, due to liver PAR-2, can reduce the ability of the liver to utilize the short-chain CCK peptide -8.

Key words: trypsin, hexapeptide - SLIGRL, liver, pentagastrin, PAR-2 receptors, pancreatic secretion.

азы в целом теперь предлагается рассматривать как «гормоноподобные» посредники, которые могут осуществлять сигнализацию, либо через протеазо-активированные рецепторы (PARs) или другие механизмы [8].

Центральную роль в стимулируемой протеазной передаче сигналов играют протеазо-активируемые рецепторы. Особенностью данной группы рецепторов является уникальный механизм активации, при котором происходит ограниченный протеолиз внеклеточного конца рецептора с образованием привязанного лиганда [4,7].

Установлено, что соответствующие гексапептиды, образованные вследствие протеолитической активации N-концевых последовательностей PAR1, PAR2 и PAR4 рецепторов обладают свойствами лигандов и способны активировать соответствующие рецепторы без участия протеаз. Более того, гексапептиды способны активировать рецептор даже после протеолитической инактивации последнего, если она не затрагивает связывающий домен рецептора. Таким образом, использование активирующих пептидов служит мощным инструментом в функциональных исследованиях протеазных рецепторов [5,6,9].

Ранее в работах нашей лаборатории было показано участие печени в утилизации короткоцепочных пептидных регуляторов (пентагастрина, лейэнкефалина и ХЦК-8), что может рассматриваться в качестве дополнительного модифицирующего фактора в пептидергических механизмах регуляции пищеварительных желез [1]. Сотрудниками нашей лаборатории также было установлено, что под влиянием внутрипортального введения трипсина увеличивается ферментовыделительная деятельность желудочных желез за счет уменьшения утилизации печенью пентагастрина, вводимого внутрипортально. Было высказано предположение, что эти эффекты реализуются через PAR-2, так как они активируются трипсином [2].

Для нас представляло интерес сравнительное изучение изменения утилизации печенью ХЦК-8 под влиянием трипсина и отдельно гексапептида – SLIGRL (гексапептид) как агонистов PAR-2 по изменению желудочной секреции при введении их в портальную и периферическую вены с целью подтверждения эффектов трипсина, реализуемых через PAR-2 печени на уменьшение утилизации печенью ХЦК-8.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния трипсина и гексапептида SLIGRL на утилизацию печенью ХЦК-8 по изменению поджелудочной секреции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 56 крысах в 8 сериях, по 7 острых экспериментов в каждой серии. Изучали изменение поджелудочной секреции: в 1-й серии (контрольная) при введении в портальную вену 0,3 мл физиологического раствора, во 2-й серии (контрольная) при введении в периферическую вену 0,3 мл физиологического раствора. В 3-й серии (опытная) в портальную вену вводили короткоцепочный пептид ХЦК-8 (0,15 мкг/кг) в 0,3 мл физиологического раствора, в 4-й серии (опытная) в периферическую вену вводили ХЦК-8 (0,15 мкг/кг) в 0,3 мл физиологического раствора. В 5-й серии (опытная) вводили совместно в портальную вену ХЦК-8 (0,15 мкг/кг) и гексапептид 50 мкг/кг в 0,3 мл физиологического раствора, в 6-й серии (опытная) вводили в периферическую вену ХЦК-8 (0,15 мкг/кг) и гексапептид 50 мкг/кг в 0,3 мл физиологического раствора. В 7-й серии (опытная) вводили совместно в портальную вену ХЦК-8 (0,15 мкг/кг) и трипсин в дозе (300 мкг/кг) в 0,3 мл физиологического раствора. В 8-й серии (опытная) вводили совместно в периферическую вену ХЦК-8 (0,15 мкг/кг) и трипсин в дозе (300 мкг/кг) в 0,3 мл физиологического раствора.

Исследование секреции поджелудочной железы проводили под уретановым наркозом: внутривенно в дозе 1,1 г/кг массы. Поджелудочный сок

собирали 20-минутными периодами в стандартный стеклянный капилляр для определения СОЭ в течение 40 мин (два 20 мин периода) до и 40 мин (два 20 мин периода) после введения внутрипортально или внутривенно изучаемых веществ.

В составе поджелудочного сока определяли: выделение протеаз по общей протеолитической активности (ОПА) спектрофотометрическим методом [3], выделение амилазы фотометрическим методом [3] по убыванию окраски крахмала.

Результаты обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением средних величин (M), их ошибок (m) и достоверности разности сравниваемых величин Стьюдента – Фишера (t).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты экспериментов на крысах показали, что объем выделяемого поджелудочного сока под влиянием ХЦК-8, введенного как в периферическую, так и в портальную вену, был достоверно больше, чем после введения физиологического раствора. При этом под влиянием ХЦК-8, введенного в портальную вену, объем поджелудочного сока был достоверно меньше, чем при введении его в периферическую вену. Подобная направленность наблюдалась и под влиянием совместно трипсина и ХЦК-8. Отмечалось достоверное увеличение показателей объема при введении как в периферическую, так и в портальную вену по отношению к показателям с введением физиологического раствора, и недостоверное увеличение показателей объема при введении в периферическую вену и достоверное в портальную вену по отношению к введению только ХЦК-8. Похожая направленность эффектов наблюдалась под влиянием совместно гексапептида и ХЦК-8 по отношению к показателям с введением как физиологического раствора, так и ХЦК-8 (рис. А).

Под влиянием ХЦК-8, введенного как в периферическую, так и в портальную вену, показатели ОПА были достоверно выше, чем после введения физиологического раствора. При этом показатели ОПА под влиянием ХЦК-8, введенного в портальную вену, были недостоверно ниже показателей при введении в периферическую вену. В то же время под влиянием совместно трипсина и ХЦК-8 отмечалось недостоверное увеличение показателей при введении в периферическую вену и достоверное увеличение при введении в портальную вену по отношению к показателям с введением только ХЦК-8. Под влиянием совместно гексапептида и ХЦК-8 также отмечалось недостоверное увеличение показателей при введении в периферическую вену и достоверное увеличение при введении в портальную вену, по отношению к показателям с введением только ХЦК-8 (рис. Б).

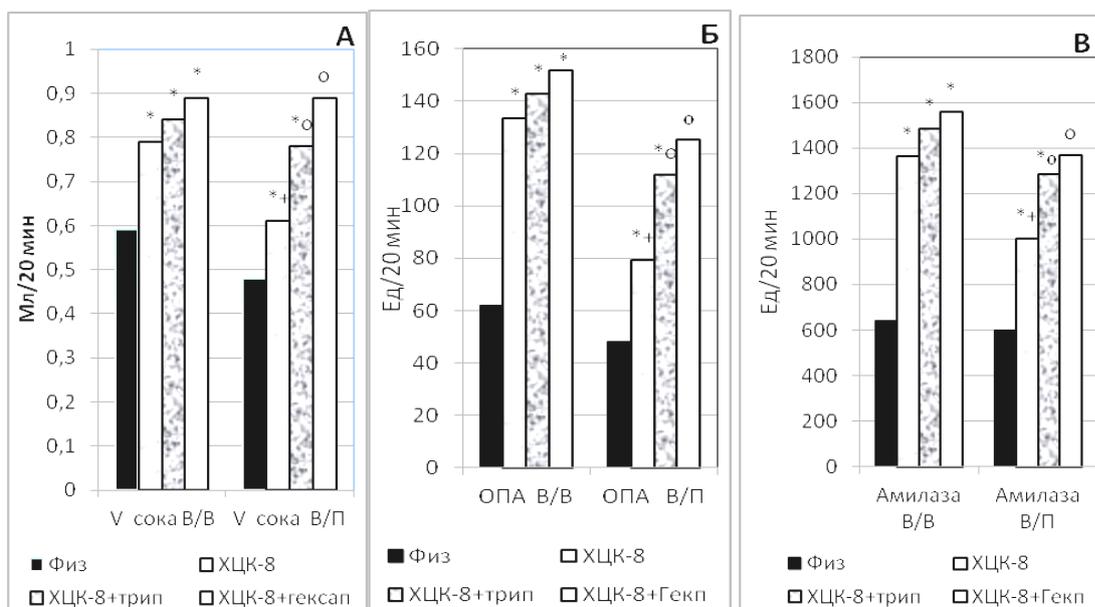


Рис. Показатели поджелудочной секреции у крыс при введении в периферическую вену (В/В) и в портальную вену (В/П) физиологического раствора (физ. р-р), ХЦК-8, совместно трипсина (Тр) и ХЦК-8, а также совместно гексапептида (Гекп) и ХЦК-8. * – достоверные отличия от показателей при введении физиологического раствора; o – достоверные отличия от показателей при введении ХЦК-8 в портальную вену; + – достоверные отличия от показателей при введении ХЦК-8 в периферическую вену.

Показатели амилазы поджелудочного сока имели закономерности, отмеченные по выделению объема поджелудочного сока и ОПА. Под влиянием ХЦК-8, введенного как в периферическую, так и в портальную вену, показатели амилазы поджелудочного сока были достоверно выше, чем после введения физиологического раствора. При этом показатели под влиянием ХЦК-8, введенного в портальную вену, были достоверно ниже, чем при введении в периферическую вену. В то же время под влиянием совместно трипсина и ХЦК-8 отмечалось достоверное увеличение показателей при введении в периферическую, так и в портальную вену. Подобная направленность наблюдалась и под влиянием совместно гексапептида и ХЦК-8, отмечалось недостоверное увеличение показателей при введении в периферическую вену и достоверное увеличение при введении в портальную вену, по отношению к показателям с введением только ХЦК-8 (рис. В).

Полученные данные свидетельствуют о том, что введение ХЦК-8 как в периферическую, так и портальную вену вызывало достоверное увеличение всех изучаемых показателей по сравнению с таковыми при введении физиологического раствора. При этом все показатели под влиянием ХЦК-8, введенного в портальную вену, были достоверно ниже, чем при введении в периферическую вену. Эти результаты свидетельствуют о том, что при прохождении через печень короткоцепочного пептида ХЦК-8 происходит значительное снижение всех изучаемых показателей, что указывает на значительную утилизацию печенью ХЦК-8.

Введение трипсина в периферическую вену совместно с ХЦК-8 вызывало недостоверное увеличение всех учитываемых показателей и достоверное

увеличение этих показателей при введении в портальную вену, в сравнении с показателями введения только ХЦК-8. Эти результаты демонстрируют, что трипсин способствует снижению утилизации печенью ХЦК-8 и увеличению влияния его на пищеварительные железы желудка.

Эффекты, аналогичные таковым у трипсина, отмечались при использовании гексапептида совместно с ХЦК-8. Так, введение гексапептида в периферическую вену совместно с ХЦК-8 также вызывало недостоверное увеличение всех изучаемых показателей и достоверное увеличение их при введении в портальную вену по отношению к таковым показателям с введением только ХЦК-8. При этом показатели совместного введения гексапептида с ХЦК-8 были незначительно ниже, чем при введении в периферическую вену и несущественно выше, чем при введении в портальную вену. Эти результаты демонстрируют следующее: так как гексапептид является селективным агонистом PAR-2 рецепторов, то аналогичные эффекты с трипсином на снижение утилизации печенью ХЦК-8 и увеличение функциональной активности поджелудочной железы могут указывать на одинаковые механизмы с участием PAR-2 рецепторов. Это может подтверждать наше предположение, что трипсин через PAR-2 печени способствует снижению утилизации печенью ХЦК-8 и увеличению влияния его на функцию поджелудочной железы.

ВЫВОДЫ:

1. У крыс печень утилизирует короткоцепочный пептид ХЦК-8. Трипсин, так же как агонист PAR-2 рецепторов гексапептид SLIGRL, незначительно увеличивает секреторную активность желудка при введении в периферическую вену и существенно

при введении в портальную вену, что указывает на возможность трипсина за счет PAR-2 печени снижать способность печени утилизировать короткоцепочный пептид ХЦК-8,

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабич С.М., Алейник В.А. Изменение желудочной секреции при введении в периферическую и портальную вены пентагастрина и лей-энкефалина // Врач-аспирант (Воронеж). – 2010. – №5,2 (42). – С. 252-257.
2. Бабич С.М., Алейник В.А. Участие трипсина в утилизации пентагастрина в печени // Инфекции, иммунитет, фармакология. – 2016. – №3. – С. 46-49.
3. Смелышева Л.Н. Секреторная функция желудка и поджелудочной железы при действии эмоционального стресса: Дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 2007. – 278 с.
4. Adams M.N., Ramachandran R., Yau M. et al. Structure, function and pathophysiology of protease activated receptors // Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 130, №3. – P. 248-282.
5. Boitano S., Flynn A.N., Sherwood C.L. et al. Alternaria alternata serine proteases induce lung inflammation and airway epithelial cell activation via PAR2 // Amer. J. Physiol.-Lung Cell. Mol. Physiol. – 2011. – Vol. 300, №4. – P. L605-L614.
6. Coughlin S.R. Protease-activated receptors // Handbook of Cell Signaling. – Academic Press, 2010. – P. 171-175.
7. Ramachandran R., Hollenberg M.D. Proteinases and signalling: pathophysiological and therapeutic implications via PARs and more // Brit. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 153, №S1. – P. S263-S282.
8. Ramachandran R., Altier C., Oikonomopoulou K. et al. Proteinases, their extracellular targets, and inflammatory signaling // Pharmacol. Rev. – 2016. – Vol. 68, №4. – P. 1110-1142.
9. Yau M.K., Liu L., Fairlie D.P. Toward drugs for protease-activated receptor 2 (PAR2) // J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 56, №19. – P. 7477-7497.

УДК: 612.323: 612.822.2

ЭФФЕКТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КАЗЕИНА И ЖЕЛАТИНА С ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ НА ПРОТЕОЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ЖЕЛУДОЧНОГО И ПОДЖЕЛУДОЧНОГО СОКОВ

Джалалова О.К., Алейник В.А., Бабич С.М., Хамракулов Ш.Х., Легкоев А.Ю.
Андижанский государственный медицинский институт

ХУЛОСА

Меъда ости беги ва ошқозон ширалари таъсирида ёғ гидролизи маҳсулотларининг турли хил концентрацияларда казеин-ёғ эмульсияси (казеин + трибутирин, казеин + кунгабоқар ёғи, желатин + трибутирин, желатин + кунгабоқар ёғи) ёрдамида умумий протеолитик фаолиятга таъсирини ўрганиб чиқдик. Хулоса қилинганда, казеин билан ёғли эмульсиялар таркибидаги панкреатик липаза билан кунгабоқар ёғининг гидролизи маҳсулотлари панкреатик ширанинг умумий протеолитик фаолигини пасайишига олиб келади, бу трибутирин гидролизи маҳсулотлари таъсири остида сезиларли даражада кузатилмайди. Кунгабоқар ёғининг ҳам казеин билан ёғли эмульсиялар таркибидаги гидролиз маҳсулотлари кислотали мухитда меъда ширасининг умумий протеолитик фаолигига сезиларли таъсир кўрсатмайди. Желатин билан ёғли эмульсиялар таркибидаги кунгабоқар ёғи ва трибутириннинг панкреатик липаза ёрдамида гидролизланиши панкреатик ширанинг умумий протеолитик фаолигини сезиларли даражада камайтирмайди.

Калит сўзлар: меъда ости беги шираси, меъда шираси, протеолитик фаоллик, оқсил-ёғ эмульсияси, ёғ гидролизи маҳсулотлари, казеин, желатин, трибутирин, кунгабоқар ёғи.

SUMMARY

The effect of various concentrations of fat hydrolysis products under the influence of pancreatic and gastric juices on OPA was studied using casein-fat emulsion (casein + tributyrin, casein + sunflower oil, gelatin + tributyrin, gelatin + sunflower oil). It is concluded that the products of hydrolysis of sunflower oil with pancreatic lipase as a part of fat emulsions with casein contribute to a decrease in pancreatic juice OPA, which is not significantly observed under the influence of tributyrin hydrolysis products. The hydrolysis products of both sunflower oil and tributyrin in the composition of fat emulsions with casein do not significantly affect the gastric acid opa in an acidic environment. The products of hydrolysis of sunflower oil and tributyrin by pancreatic lipase in the composition of fat emulsions with gelatin do not significantly reduce the pancreatic juice OPA.

Key words: pancreatic juice, gastric juice, proteolytic activity, protein-fat emulsion, products of fat hydrolysis, casein, gelatin, tributyrin, sunflower oil.

Наблюдения показывают, что пищеварение является синергетическим процессом, когда различные пищеварительные ферменты работают совместно, чтобы разрушить сложный комплекс пищевых веществ. Хотя более точную информацию о механизмах пищеварения можно получить при изучении очищенных белков, такие данные не являются прогностическими для пищеварения в сложных пищевых комплексах и могут вводить в заблуждение. Поэтому исследования пищеварения с использованием только очищенных белковых фракций не желательны [6].

Влияние пищевых белков на гидролиз жира в просвете кишечника остается сложным для оценки. Предполагают, что в естественных условиях поверхностно-активные белки, взаимодействуя с липидами, могут повлиять на липолиз триглицеридов, в частности при низкой концентрации желчных солей [5,7,9].

Многие белки являются поверхностно активными соединениями на границе вода/жир, и ингибируют липазу поджелудочной железы. Это ингибирование может быть результатом конкурентной адсорбции белков и десорбции белками липазы с поверхности жировых капель. Ингибирование липазы связано со способностью белков взаимодействовать с липидами и изменять качество раздела вода/жир, оно не вызвано прямым взаимодействием белка с ферментом [2,3,9].

Несмотря на то, что взаимодействия белков с жирными кислотами изучались на протяжении нескольких десятилетий, тем не менее, даже с учетом полученной к настоящему времени информации, удалось выяснить лишь некоторые аспекты взаимодействия между белками и жирными кислотами [4].

Многие белки, адсорбируясь на поверхности жировых капель, могут препятствовать гидролизу жиров поджелудочной липазой за счет конкурентной адсорбции белков и десорбции белками липазы с поверхности жировых капель. В то же время адсорбция белков на поверхности жировых капель может препятствовать их гидролизу протеазами. Кроме того, взаимодействие с жирными кислотами также может препятствовать их гидролизу протеазами.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния взаимодействия казеина и желатина с жирами и жирными кислотами на протеолитическую активность желудочного и поджелудочного соков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе были использованы желудочный и поджелудочный соки, полученные в хронических экспериментах у собак при тощачковой секреции. Исследовалось влияние различной концентрации продуктов гидролиза жиров на протеолитическую активность (ОПА) [1] желудочного и поджелудочного соков с использованием белково-жировой

эмульсии (казеин + трибутирин (триб), казеин + подсолнечное масло (ПМ), желатин + трибутирин, желатин + ПМ). ОПА определялась в условиях использования в качестве субстрата только казеина или желатина с желудочным или поджелудочным соком, а также с использованием белково-жировых эмульсий, без предварительной инкубации жиров с поджелудочным соком, а также масляной эмульсии после предварительной 30-минутной преинкубации жиров без казеина или без желатина с поджелудочным соком, масляной эмульсии после предварительной 60-минутной преинкубации жиров без казеина или без желатина с поджелудочным соком.

Статистическая обработка проводилась методом вариационной статистики с вычислением средних величин и их средних ошибок, определением коэффициента достоверности разности Стьюдента – Фишера (t). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$ и менее.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучалось влияние различной концентрации продуктов гидролиза жиров за счет увеличения продолжительности их предварительной инкубации с поджелудочным соком на ОПА поджелудочного сока. При использовании в качестве субстратной эмульсии казеина и подсолнечного масла отмечалось достоверно выраженное постепенное снижение показателей ОПА поджелудочного сока с нарастанием продуктов гидролиза подсолнечного масла, относительно показателей ОПА поджелудочного сока с использованием в качестве субстрата только казеина (рис. А).

При изучении влияния различных концентраций продуктов гидролиза жиров на ОПА поджелудочного сока с использованием в качестве субстрата эмульсии из казеина и трибутирина было установлено незначительное снижение ОПА под влиянием поджелудочного сока без предварительной инкубации трибутирина с поджелудочным соком, по отношению к показателям ОПА поджелудочного сока с использованием в качестве субстрата только казеина. С нарастанием продуктов гидролиза трибутирина за счет увеличения времени его предварительной инкубации (30, 60 мин) с поджелудочным соком отмечалось постепенное незначительное повышение ОПА по отношению к показателям без предварительной инкубации, но эти показатели были достоверно ниже показателей ОПА поджелудочного сока с использованием в качестве субстрата только казеина (рис. А).

При изучении влияния различных концентраций продуктов гидролиза жиров на ОПА под влиянием поджелудочного сока с использованием в качестве эмульсии желатина и ПМ наблюдалось незначительное снижение ОПА под влиянием поджелудочного сока с нарастанием концентрации продуктов гидролиза подсолнечного масла.

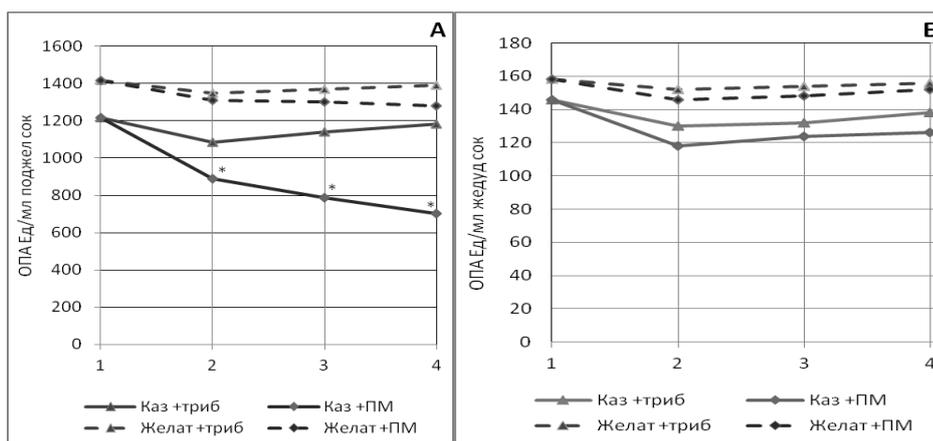


Рис. Протеолитическая активность желудочного и поджелудочного соков под влиянием белково-жировых (казеин + трибутирин, казеин + ПМ, желатин + трибутирин, желатин + ПМ) эмульсий с использованием в качестве жиров триб и ПМ) В качестве субстрата использовали: 1 – только белок, 2 – только жировая эмульсия без предварительной инкубации её с поджелудочным соком, 3 – жировая эмульсия после 30-минутной преинкубации её с поджелудочным соком, 4 – жировая эмульсия после 60-минутной преинкубации её с поджелудочным соком. * Достоверные отличия от показателей использования в качестве субстрата с желудочным или поджелудочным соком только казеина.

Подобные, но менее выраженные изменения снижения отмечались при влиянии различной концентрации продуктов гидролиза жиров на ОПА поджелудочного сока, с использованием в качестве эмульсии желатина и трибутирина (рис. А).

При изучении влияния различной концентрации продуктов гидролиза жиров за счет увеличения продолжительности их предварительной инкубации с поджелудочным соком на ОПА желудочного сока было установлено, что при использовании в качестве субстрата эмульсии из казеина и ПМ отмечалось недостаточное выраженное снижение показателей ОПА желудочного сока без предварительной инкубации подсолнечного масла с поджелудочным соком по отношению к показателям ОПА желудочного сока с использованием в качестве субстрата только казеина. С нарастанием продуктов гидролиза подсолнечного масла за счет увеличения времени его предварительной инкубации (30, 60 мин) с поджелудочным соком, отмечалось постепенное незначительное повышение ОПА по отношению к показателям без предварительной инкубации, но эти показатели были достоверно ниже показателей ОПА желудочного сока с использованием в качестве субстрата только казеина (рис. Б).

Аналогичная, но менее выраженная динамика изменения показателей отмечалась под влиянием различной концентрации продуктов гидролиза трибутирина на ОПА желудочного сока с использованием в качестве субстрата эмульсии казеина и трибутирина. Было установлено незначительное снижение ОПА желудочного сока без предварительной инкубации трибутирина с поджелудочным соком при дальнейшем повышении ОПА и использовании эмульсии казеина и трибутирина, после увеличения времени предварительной инкубации (30, 60 мин) трибутирина с поджелудочным соком по отношению к показателям ОПА желудочного сока с ис-

пользованием в качестве субстрата только казеина (рис. Б).

При изучении влияния различных концентраций продуктов гидролиза жиров на ОПА желудочного сока с использованием в качестве эмульсии желатина и ПМ было обнаружено незначительное снижение ОПА желудочного сока в условиях без предварительной инкубации подсолнечного масла с поджелудочным соком. В дальнейшем отмечалось незначительное повышение ОПА с нарастанием концентрации продуктов гидролиза подсолнечного масла после увеличения времени предварительной инкубации (30, 60 мин) его с поджелудочным соком по отношению к показателям ОПА желудочного сока с использованием в качестве субстрата только казеина (рис. Б).

Подобные, но менее выраженные изменения снижения регистрировались при изучении влияния различной концентрации продуктов гидролиза жиров на ОПА поджелудочного сока с использованием эмульсии из желатина и трибутирина (рис. Б).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали, что в условиях щелочной среды с увеличением продуктов гидролиза подсолнечного масла выраженное снижение ОПА поджелудочного сока может быть связано с возможностью образования жирных кислот, концентрация которых повышается с увеличением времени преинкубации ПМ. Образовавшиеся жирные кислоты при взаимодействии с молекулами казеина имеют способность создавать комплексы, которые могут препятствовать действию протеаз поджелудочного сока. В то же время в условиях кислой среды с увеличением продуктов гидролиза подсолнечного масла отмечается менее выраженное снижение ОПА желудочного сока. Это может быть связано с тем, что образовавшиеся жирные кислоты, концентрация которых повышается с увеличением времени

преинкубации подсолнечного масла, могут обладать незначительно выраженной способностью к образованию с молекулами казеина комплексов в кислой среде, которые могли бы препятствовать действию пепсина желудочного сока.

Полученные данные также показали, что при использовании белково-жировых эмульсий с применением трибутирина и казеина происходит незначительно выраженное снижение ОПА как поджелудочного, так и желудочного сока с нарастанием концентрации продуктов гидролиза трибутирина. Это может быть связано с тем, что образовавшиеся жирные кислоты, концентрация которых повышается с увеличением времени преинкубации трибутирина, могут обладать менее выраженной способностью к образованию с молекулами казеина комплексов, которые могли бы препятствовать в щелочной среде действию протеаз поджелудочного сока, а в кислой среде – действию пепсина желудочного сока.

Кроме того, установлено, что при использовании белково-жировых эмульсий с применением как ПМ и желатина, так и трибутирина и желатина, наблюдалось незначительно выраженное снижение ОПА как поджелудочного, так и желудочного сока с нарастанием концентрации продуктов гидролиза жиров. Эти эффекты были менее выражены, чем при использовании в качестве эмульгатора казеина. Это может быть связано с особенностями строения белка желатина, который обладает меньшей способностью взаимодействовать с жирными кислотами и менее выраженной способностью к образованию комплексов, которые могли бы препятствовать действию протеаз желудочного и поджелудочного соков.

Результаты этих исследований являются дополнительным подтверждением того, что на различие эффектов продуктов гидролиза подсолнечного масла и трибутирина влияют различные физико-химические строения этих масел. Подсолнечное масло является триглицеридом в состав которого входят в основном длинноцепочные жирные кислоты – олеиновая и линолевая, содержащие соответственно в цепи 17 и 18 атомов углерода. Тогда как в состав триглицерида трибутирина входит масляная жирная кислота, с 4 атомами углерода в цепи. Можно предположить, что сила взаимодействия казеина с жирными кислотами ПМ значительно выше, чем с жирными кислотами трибутирина за счет присутствия длинноцепочных жирных кислот, и это может препятствовать влиянию протеаз поджелудочного сока, что способствует снижению ОПА поджелудочного сока при использовании продуктов гидролиза ПМ. В то же время на различие эффектов при использовании продуктов гидролиза подсолнечного масла и трибутирина влияет pH среды. В кислой среде сила взаимодействия казеина с жирными кислотами как ПМ, так и трибутирина существенно не отличается. Это может быть связано с тем, что в кислой среде жирные кислоты как подсолнечного

масла, так и трибутирина могут обладать незначительно выраженной способностью к образованию с молекулами казеина комплексов, которые могли бы препятствовать в кислой среде действию пепсина желудочного сока.

ВЫВОДЫ:

1. Продукты гидролиза подсолнечного масла панкреатической липазой способствуют снижению ОПА поджелудочного сока, что в незначительной степени отмечается под влиянием продуктов гидролиза трибутирина.

2. Продукты гидролиза как подсолнечного масла, так и трибутирина в составе жировых эмульсий с казеином несущественно влияют в кислой среде на ОПА желудочного сока.

3. Продукты гидролиза как подсолнечного масла, так и трибутирина панкреатической липазой несущественно влияют на снижение ОПА поджелудочного сока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Ю.В. Влияние голодания и возобновления кормления на секреторную функцию желудка: Дис. ... канд. биол. наук. – СПб, 2007. – 140 с.
2. Gargouri Y., Julien R., Pieroni G. et al. Studies on the inhibition of pancreatic and microbial lipases by soybean proteins // J. Lipid Res. – 1984. – Vol. 25, №11. – P. 1214-12121.
3. Gargouri Y., Julien R., Sugihara A. et al. Inhibition of pancreatic and microbial lipases by proteins // Biochim. Biophys. Acta. – 1984. – Vol. 795, №2. – P. 326-331.
4. Hamilton J.A. Fatty acid interactions with proteins: what X-ray crystal and NMR solution structures tell us // Progress Lipid Res. – 2004. – Vol. 43, №3. – P. 177-199.
5. Malakinik A., Wright A.J., Corredig M. Impact of interfacial composition on emulsion digestion and rate of lipid hydrolysis using different in vitro digestion models // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2011. – Vol. 83, №2. – P. 321-330.
6. Smith F., Pan X., Bellido V. et al. Digestibility of gluten proteins is reduced by baking and enhanced by starch digestion // Mol. Nut. Food Res. – 2015. – Vol. 59, №10. – P. 2034-2043.
7. Speranza A., Corradini M.G., Hartman T. G. et al. Influence of emulsifier structure on lipid bioaccessibility in oil-water nanoemulsions // J. Agric. Food Chem. – 2013. – Vol. 61, №26. – P. 6505-6515.
8. Vinarov Z., Petkova Ya., Tcholakova S. et al. Effects of emulsifier charge and concentration on pancreatic lipolysis. 1. In the absence of bile salts // Langmuir. – 2012. – Vol. 28 (21). – P. 8127-8139.
9. Wooster T.J., Day L., Matt M.X. et al. Impact of different biopolymer networks on the digestion of gastric structure demulsions // Food Hydrocoll. – 2014. – Vol. 36. – P. 102-114.

ТАЖРИБАДА ЎТКИР НУРЛАНИШ ТАЪСИРИДА ЙЎҒОН ИЧАҚДАН ИЧКИ АЪЗОЛАРГА ТРАНСЛОКАЦИЯ БЎЛГАН МИКРООРГАНИЗМЛАР УНИШ КЎРСАТКИЧЛАРИ

Нуралиев Н.А., Султонова Л.Д.
Бухоро давлат тиббиёт институти

РЕЗЮМЕ

Целью было изучение степени высеваемости транлоцировавшихся микроорганизмов из толстого кишечника во внутренние органы при вторичном иммунодефиците, вызванном острым облучением в динамике эксперимента. В динамике отмечен рост процента высеваемости микроорганизмов, перешедших в мезентериальные лимфатические узлы из толстого кишечника у облученных лабораторных животных и на 9-день после облучения достиг 100,0%. У облученных, но проведенных биокоррекцию лабораторных животных также процент высеваемости этих штаммов были высокими, но в динамике этот процент снижался, достигая на 9-день после облучения 56,25%. У не облученных лабораторных животных из группы контроля указанных закономерностей связанных с транслокацией микроорганизмов не отмечали. Такую же тенденцию, но с разной интенсивностью высеваемости транлоцировавшихся микроорганизмов наблюдали и из печени, селезенки, легких и периферической крови лабораторных животных.

Ключевые слова: острое облучение, органы лабораторных животных, экспериментальное исследование, транслокация микроорганизмов, проценты высеваемости.

Ҳаёти давомида макроорганизм ўз биотопларида жойлашган микроорганизмлар билан симбиозда яшайди. Ушбу бир-бирига фойда келтириб, ўзаро узвий алоқада яшаш филогенезда ташкил топган бўлиб, онтогенезда индивидуал шаклланади [8,9,18]

Одам турли биотопларида (ошқозон ичак тизими, нафас олиш тизими, тери ва шиллик қаватлар, сийдик-таносил тизими) жойлашган нормал микрофлора организм иммун тизимини шакллантириш ва фаолиятини қўллаб туришда, доимий антиген стимулини таъминлаб, антигенларга қарши фаол иммун жавобни таъминлашда иштирок этади. Ўз навбатида иммун тизими ҳам турли биотоплардаги нормал микрофлора вакиллари миқдорий ва сифатий жиҳатдан регуляция қилишда муҳим ўрин тутаяди [3,11,14,17].

Турли ташқи ва ички таъсирлар натижасида одам йўғон ичагидаги нормал микрофлора вакиллари (индиген ва факультатив микрофлора) мувоzanати бузилганда, ичак шиллик қавати ўтказувчанлиги ошганда ҳаётга лаёқатли микроорганизмларнинг турли ички аъзоларга ўтиши (транслокацияси) кучаяди [7,13,15]. Бунда соғлом одамларда кузати-

SUMMARY

The aim was to study the degree of germination of translocated microorganisms from the large intestine to the internal organs in secondary immunodeficiency caused by acute radiation in the dynamics of the experiment. The dynamics showed an increase in the percentage of germs that passed to the mesenteric lymph nodes from the large intestine in irradiated laboratory animals and reached 100,0% on the 9th day after radiation. In irradiated but biocorrected laboratory animals, the percentage of seeding of these strains was also high, but in dynamics this percentage decreased, reaching 56,25% on the 9th day after radiation. In non-irradiated laboratory animals from the control group, these patterns associated with translocation of microorganisms were not observed. The same trend, but with different seeding rates of translocated microorganisms, was observed from the liver, spleen, lungs, and peripheral blood of laboratory animals.

Key words: acute radiation, organs of laboratory animals, experimental study, translocation of microorganisms, percentages of seeding.

ладиган транзитор бактериemia ҳолатида ҳам ўзгаришлар содир бўлиб, бу жараённинг кучайиши тўғрисида маълумотлар бор [11,19].

Турли ташқи ва ички таъсирлар натижасида микроорганизмларнинг ички аъзоларга транслокацияси механизми, улардаги ўзгарувчанлик, организмда келтириб чиқарилган патология олди ва патологик ҳолатлар тўғрисида талайгина ишлар қилинган бўлса ҳам [1,7,9,13,15], бу жараёнда иммун тизимнинг ўрни етарлича очиб берилмаган. Шу сабабли микроорганизмларнинг ички аъзоларга транслокацияси жараёнида иммун тизимнинг ўрни баҳолаш учун тажрибавий тадқиқотларни давом эттириш мақсадга мувофиқ.

ТАДҚИҚОТНИНГ МАҚСАДИ

Ўткир нурланиш таъсирида иккиламчи иммунодефицит келтириб чиқарган ҳолатда кузатув динамикасида йўғон ичақдан ички аъзоларга транслокация бўлган микроорганизмлар учраш фоизини тажрибада ўрганиш бўлди.

ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛИ ВА УСУЛЛАР

Тадқиқотларга жами 162 нафар оқ зотсиз сичқонларнинг эркаклари жалб қилинди. Уларнинг вазни 25-28 гр бўлиб, ёши 2-3ойни ташкил этди.

Барча лаборатория ҳайвонлари 3 та гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ (n=54)-нурланган оқ зотсиз сичқонлар; 2-гуруҳ (n=54)-нурланган ва биокоррекция ўтказилган оқ зотсиз сичқонлар; 3-гуруҳ (n=54)-нурланмаган оқ зотсиз сичқонлар (интакт).

Лаборатория ҳайвонларини парваришлаш, боқиш, гуруҳларга ажратиш анъанавий усуллар ёрдамида амалга оширилди [10]. Лаборатория ҳайвонлари билан ишлашнинг этик тамойиллари ва биологик хавфсизлик қоидаларига қатъий риоя қилинди [2,4,10]. Тажрибагача барча лаборатория ҳайвонлари 10 кун давомида карантинда тутилди.

Иммун тизим ўрнини тажрибада аниқлаш мақсадида иккиламчи иммунодефицит модели-нур касаллигидан фойдаланилди [16].

Лаборатория ҳайвонларини бир марта тотал нурлантириш (ўткир нурланиш) ү-тиббийёт нурлантирувчи асбоби РУТ-250-15-2 (РУМ) орқали амалга оширилди. Нурланиш дозаси 5 Грейни ташкил этиб, ҳар Грейда 11 минут 37 секунд сарфланди. Жами нурланиш вақти 58 минут 8 секундга тенг бўлди. Нурлантирувчи найчадан лаборатория ҳайвонлари танаси юзасигача бўлган масофа 65 смни ташкил этди, нурлантирувчи манба мис (Cu) бўлди.

Нурланган оқ зотсиз сичқонлар 5-кунгача умумий виварий рационда тутилди, 2-гуруҳ лаборатория ҳайвонларига нурланган кундан бошлаб, ватанизда ишлаб чиқарилган биологик препаратлар билан биокоррекция қилинди. 1- ва 3-гуруҳ ҳайвонлари фақат виварий рационда тутилди.

Нурлангач, тажрибанинг 5-, 7- ва 9-кунларида лаборатория ҳайвонлари жонсизлантирилиб, ички аъзолардан намуналар “босма-суртма” ва Гольд бўйича олинган ҳолда бактериологик тадқиқотлар давом эттирилди.

Кенгайтирилган бактериологик тадқиқотлар лаборатория ҳайвонлари мезентериал лимфа тугунла-

ри, жигари, талоғи, ўпкаси ва периферик қонидан олинган биологик ашёлардан унган микроорганизмларга нисбатан ўтказилди. Идентификация Bergys Manual Sistematic Bacteriology (1997) бўйича олиб борилди. Бактериологик текширишлар учун “HiMedia” фирмаси (Ҳиндистон) озик муҳитларидан фойдаланилди.

Ушбу илмий-тадқиқот ишида асосий вазифа йўғон ичакдан ички аъзоларга транслокация бўлган микроорганизмлар униш фоизини аниқлаш бўлгани учун фақат транслокацияга қодир микроорганизмлар авлодлари идентификация қилинди- Escherichia spp, Proteus spp, Staphylococcus spp, Enterococcus spp, Bacteroides spp[5,6,12].

Натижаларни статистик ишлаш учун анъанавий вариацион статистика усулларидан фойдаланилди. Унда ўртача арифметик миқдор (M), ўртача миқдор хатоси (m) ва ишонччилик мезони (t) аниқланди. Барча текширишлар “Pentium-IV” процессорли персонал компьютерларда “Exsel” дастури ёрдамида амалга оширилди. Тадқиқотларни ташкил этиш ва ўтказишда далилларга асосланган тиббийёт тамойилларидан фойдаланилди.

НАТИЖАЛАР ВА МУҲОКАМАСИ

Тажрибада лаборатория ҳайвонлари мезентериал лимфа тугунларига йўғон ичагидан транслокация бўлган микроорганизмларнинг учраш фоизи кузатув динамикасида ҳар учала гуруҳда бир-биридан фарқли бўлди (1-жадвал).

Агар 1-гуруҳда нурлангандан кейин 5-кунда йўғон ичакдан транслокация бўлган микроорганизмлар учраш фоизи 88,89±7,41% ни (18 тадан 16 тасида) ташкил этган бўлса, 7-кунга келиб бу кўрсаткич 93,75±6,05% гача ошди (16 тадан 15 тасида). Нурлангандан сўнг 9-кунда транслокация бўлиш максимал даражага етди-100,0% (12 тадан 12 тасида).

Кўриниб турибдики, нурлангандан кейин транслокация бўлган микроорганизмлар фоизи динамикада ортиб борган.

1-жадвал

Тажрибада ўткир нурланишдан сўнг йўғон ичакдан мезентериал лимфа тугунларига транслокация бўлган микроорганизмлар учраш фоизининг динамикадаги кўрсаткичлари

Гуруҳлар	Нурлангандан кейинги муддат	Натижалар	
		Мутлоқ	%
1-гуруҳ (нурланган), n=54	5-кун,n=18	16	88,89±7,41
	7-кун,n=16	15	93,75±6,05
	9-кун,n=12	12	100,0
2-гуруҳ (нурланган+биокоррекция),n=54	5-кун,n=18	15	83,33±8,78
	7-кун,n=17	13	76,47±10,29
	9-кун,n=16	9	56,25±12,40
3-гуруҳ (нурланмаган, назорат),n=54	5-кун,n=18	1	5,56±5,40
	7-кун,n=18	0	0
	9-кун,n=18	1	5,56±5,40

Лаборатория ҳайвонларининг 2-гуруҳида (нурланган + биокоррекция) бўлса, бунинг тескарисини кузатдик. Вақт ўтиши билан мезентериал лимфа тугунларидан микроорганизмлар униш фоизи камайиб борди-мос равишда 5-кунда 83,33±8,78% (18

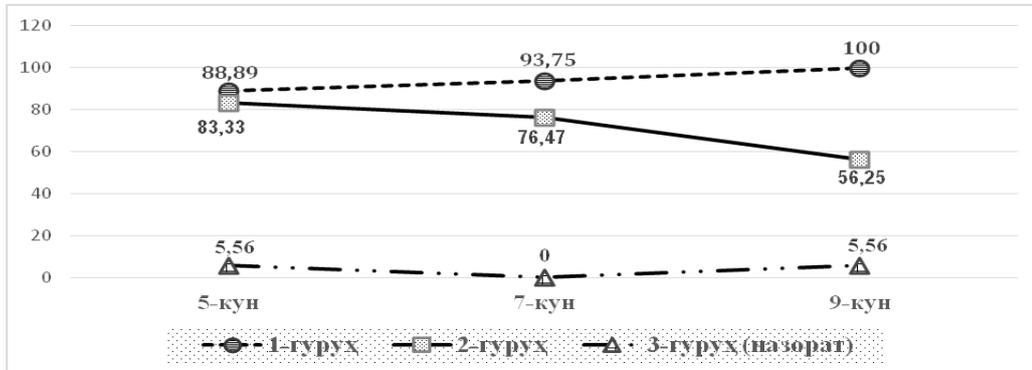
тадан 15 тасида); 7-кунда 76,47±10,29% (17 тадан 13 тасида) ва 9-кунда 56,25±12,40% (18 тадан 16 тасида).

Аммо, 3-гуруҳда (нурланмаган, интакт) кузатув даврида ўзгаришлар кузатилмади. Транслокация

бўлган микроорганизмлар $5,56 \pm 5,40\%$ дан (18 тадан 1 тасида) ошмади, уларнинг кўпайиши ёки камайиш тенденцияси кузатилмади.

Натижалар таҳлили шуни кўрсатдики, нурланиш тотал иммунодефицит билан бирга йўғон ичак шилик қавати ўтказувчанлик хусусиятини ҳам ошир-

ган, чунки назорат гуруҳига (нурланмаган) нисбатан бошқа гуруҳларда (нурланган) микроорганизмлар учраш фоизи кескин, ишонарли ошди ($P < 0,001$). Муддат ўтиши билан 1-гуруҳда учраш фоизи ошиб борди ва кузатув даврининг охирига келиб максимал даражага (100%) етган (1-расм).



1-расм. Мезентериал лимфа тугунларига йўғон ичакдан транслокация бўлган микроорганизмларнинг униш фоизи кўрсаткичлари, %.

Лаборатория ҳайвонлари 5-кунгача *per os* биокоррекция қилинганнинг ижобий таъсири 1- ва 2-гуруҳлар солиштирма таҳлил қилинганда аниқланди. Демак, тотал иммунодефицит йўғон ичакда дисбиоз белгиларини келтириб чиқариб, индиген микроорганизмлар камайиши, факультативларнинг кўпайишига олиб келди. Биокоррекция ёрдамида шу мувозанат тиклашга ҳаракат қилинганда транслокация бўлиш пасайганини микроорганизмлар учраш фоизи кузатув даври мобайнида камайгани натижасида аниқланди.

Яна бир жиҳат шуки, 1-гуруҳда тажрибанинг 7-кунда лаборатория ҳайвонлари ўлими ҳолати 11,11% ни ($n=2$) ташкил этган бўлса, 2-гуруҳда бу кўрсаткич 5,56% ($n=1$) бўлди. Муддат ўтиши билан (9-кун) 1-гуруҳда ўлим ҳолати 33,33% га ($n=6$) етган бўлса, 2-гуруҳда ўлим фоизи 11,11% ни ($n=2$) ташкил этди. Солиштирма таҳлил ўлим ҳолати камайиши биокоррекциянинг ижобий таъсири, деб талқин қилишимизга имкон берди. Назорат гуруҳида ўлим фоизи кузатилмади.

Шундай қилиб, лаборатория ҳайвонларида тотал иммунодефицит чақириш учун бир марта ўтқир нурлантирилгач, кузатув динамикасида мезентериал лимфа тугунларига йўғон ичакдан ўтган микроорганизмларнинг униш фоизи ошиб борди ва нурланишдан кейинги 9-кунда 100,0% га етди. Биокоррекция ўтказилган, нурланган лаборатория ҳайвонларида ҳам микроорганизмлар униш фоизи юқори бўлди, аммо кузатув динамикасида улар фоизи пасайиб борди ва нурланишдан сўнгги 9-кунда 56,25% гача камайган. Назорат гуруҳида ушбу қонуниятлар кузатилмади, униш фоизи бўлса 5,56% дан ошмади. Эътиборли жиҳати, кузатув даврида назорат гуруҳи (нурланмаган) ҳайвонларининг барчаси тирик қолгани ҳолда, нурланган сичқонлар вақт ўтиши билан ўлаверди ва 9-кунга келиб ўлим кўрсаткичи 1-гуруҳда 33,33% га, 2-гуруҳда 11,11% етди.

Юқоридагига ўхшаш тажрибавий ва микробиологик тадқиқотлар лаборатория ҳайвонлари жигари билан ҳам ўтказилди.

Лаборатория ҳайвонлари жигаридан микроорганизмлар униш даражаси мезентериал лимфа тугунлари параметрларига ўхшаш бўлди - у кузатув даври мобайнида униш фоизининг ўсиш тенденциясига ва интенсивлигига таалукли бўлди.

Жигарга йўғон ичакдан транслокация бўлган микроорганизмлар униш кўрсаткичлари кузатув даври мобайнида динамикада ошиб борди - мос равишда 1-гуруҳда 5-кунда $83,33 \pm 8,78\%$; 7-кунда $93,75 \pm 6,05\%$ ва 9-кунда 100,0% (2-жадвал).

Биокоррекция қўлланилган 2-гуруҳ лаборатория ҳайвонларидаги ўзгаришлар тенденцияси ва интенсивлиги мезентериал лимфа тугунлари билан амалий жиҳатдан бир хил бўлди-мос равишда 5-кунда $77,78 \pm 9,80\%$ (18 тадан 14 тасида); 7-кунда $70,59 \pm 11,05\%$ (17 тадан 12 тасида) ва 9-кунда $50,0 \pm 12,50\%$ (12 тадан 6 тасида). Биокоррекциянинг ижобий таъсири 1- ва 2-гуруҳ параметрларининг бирбирига тескари пропорционал бўлганидан ҳам кўриниб турибди (2-расм).

Шундай қилиб, тажрибада нурланган лаборатория ҳайвонлари йўғон ичакдан ўтган микроорганизмларнинг жигарда униш кўрсаткичлари таҳлили шуни кўрсатдики, нурлангач, муддат ўтиши билан униш фоизлари ошиб бориш тенденциясига эга, аммо кўпайиш интенсивлиги мезентериал лимфа тугунлари параметрларидан паст бўлди. Нурланган, биокоррекция ўтказилган лаборатория ҳайвонларида олинган натижалар тескари пропорционал бўлди. Бу биокоррекциянинг нурланишнинг йўғон ичак нормал микрофлорасига салбий таъсирини камайтиргани билан боғлиқ. Ҳар иккала нурланган лаборатория ҳайвонлари гуруҳлари параметрлари назорат гуруҳи кўрсаткичларидан кескин фарқ қилиши нурланишнинг иммун тизимига, у орқали йўғон ичак нормал микрофлорасига салбий таъсири билан боғланди.

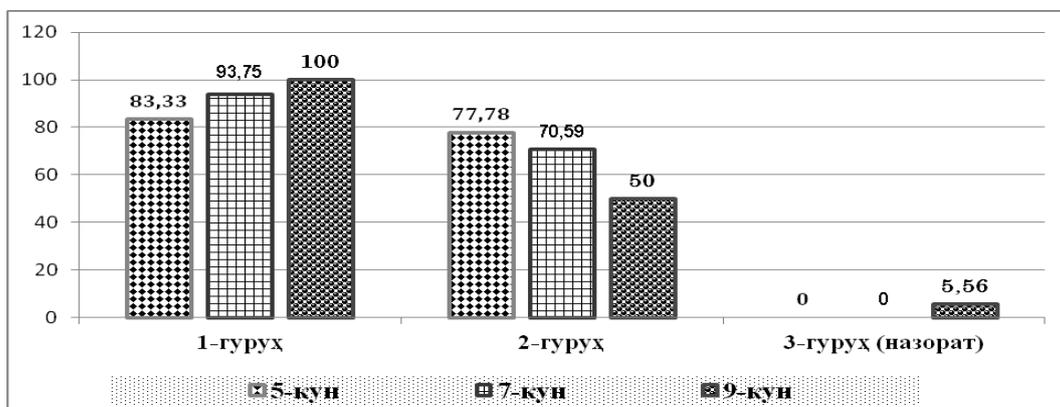
Илмий ишнинг кейинги босқичи нурланган лаборатория хайвонлари талоғида улар йўғон ичагидан ўтган микроорганизмлар униш фоизини бактериологик усуллар ёрдамида ўрганиш бўлди. Бир

марталик (ўткир) нурланишдан сўнг 5-кунда 1-гурух хайвонлари талоғидан микроорганизмлар $72,22 \pm 10,56\%$ ҳолатда (18 тадан 12 тасида) унди (3-жадвал).

2-жадвал

Тажрибада ўткир нурланишдан сўнг йўғон ичакдан жигарга ўтган микроорганизмлар учраш фоизининг динамикадаги кўрсаткичлари

Гуруҳлар	Нурлангандан кейинги муддат	Натижалар	
		Мутлоқ	%
1-гуруҳ (нурланган), n=54	5-кун, n=18	15	83,33±8,78
	7-кун, n=16	15	93,75±6,05
	9-кун, n=12	12	100,0
2-гуруҳ (нурланган+биокоррекция), n=54	5-кун, n=18	14	77,78±9,80
	7-кун, n=17	13	70,59±11,05
	9-кун, n=16	8	50,0±12,50
3-гуруҳ (нурланмаган, назорат), n=54	5-кун, n=18	0	0
	7-кун, n=18	0	0
	9-кун, n=18	1	5,56±5,40



2-расм. Тажрибада лаборатория хайвонлари йўғон ичагидан ўтган микроорганизмларнинг жигардан униш кўрсаткичлари, %.

3-жадвал

Тажрибада ўткир нурланишдан сўнг йўғон ичакдан талокқа ўтган микроорганизмлар учраш фоизининг динамикадаги кўрсаткичлари

Гуруҳлар	Нурлангандан кейинги муддат	Натижалар	
		Мутлоқ	%
1-гуруҳ (нурланган), n=54	5-кун, n=18	13	72,22±10,56
	7-кун, n=16	13	81,25±9,76
	9-кун, n=12	12	100,0
2-гуруҳ (нурланган+биокоррекция), n=54	5-кун, n=18	13	72,22±10,56
	7-кун, n=17	11	64,71±11,59
	9-кун, n=16	7	43,75±12,40
3-гуруҳ (нурланмаган, назорат), n=54	5-кун, n=18	0	0
	7-кун, n=18	0	0
	9-кун, n=18	0	0

Тажрибанинг 7- ва 9-кунларида бу кўрсаткич ўсиш тенденциясига эга бўлди - мос равишда $81,25 \pm 9,76\%$ (16 тадан 13 тасида) ва 100% (барчасида).

Нурланган, биокоррекция қилинган 2-гуруҳ лаборатория хайвонларида ҳам талокда микроорганизмлар униши кузатилди. Бу униш муддат ўтиши билан пасайиб бориш хусусиятига эга бўлди-мос равишда 5-кунда $72,22 \pm 10,56\%$ (18 тадан 13 тасида); 7-кунда $64,71 \pm 11,59$ (17 тадан 11 тасида) ва 9-кунда $43,75 \pm 12,40\%$ (16 тадан 7 тасида). Назорат гуруҳига киритилган интакт лаборатория хайвонлари талоғида микроорганизмлар унмади (0%).

Нурланган ва нурланмаган лаборатория хайвонлари ўпкасидан унган микроорганизмлар фоизи бошқа аъзоларга (мезентериал лимфа тугунлари, жигар, талок) нисбатан интенсивлигининг пасайиши билан ажралиб турган бўлса ҳам ўзгаришлар тенденцияси бир хил бўлди (4-жадвал).

1-гуруҳ лаборатория хайвонларида кузатув даври мобайнида ўпкада унган микроорганизмлар фоизи нурланган кундан бошлаб, 5-кунда $55,56 \pm 11,71\%$ дан (18 тадан 10 тасида) 9-кунда $91,67 \pm 7,98\%$ гача (12 тадан 11 тасида) ошди.

Тажрибада ўткир нурланишдан сўнг йўғон ичакдан ўпкага ўтган микроорганизмлар учраш фоизининг динамикадаги кўрсаткичлари

Гуруҳлар	Нурлангандан кейинги муддат	Натижалар	
		Мутлоқ	%
1-гуруҳ (нурланган),n=54	5-кун,n=18	10	55,56±11,71
	7-кун,n=16	12	75,0±10,83
	9-кун,n=12	11	91,67±7,98
2-гуруҳ (нурланган+биокоррекция),n=54	5-кун,n=18	11	61,11±11,49
	7-кун,n=17	9	52,94±12,11
	9-кун,n=16	6	37,5±12,10
3-гуруҳ (нурланмаган, назорат),n=54	5-кун,n=18	0	0
	7-кун,n=18	0	0
	9-кун,n=18	0	0

Шунингдек, 2-гуруҳда йўғон ичак микроорганизмларининг транслокация бўлган ҳолда лаборатория ҳайвонлари ўпкасида аниқланиш фоизи муддат ўтиши билан камайиб борди - 5-кундаги 61,11±11,49% дан (18 тадан 11 тасида) 9-кундаги 37,5±12,10% гача (16 тадан 6 тасида). Назорат гуруҳида униш кузатилмади.

Шундай қилиб, лаборатория ҳайвонлари талоғи ва ўпкасида йўғон ичакдан транслокация бўлган микроорганизмлар униш фоизи нурланмаган сичқонларда униш кузатилмаган бўлса, нурланган сичқонларда 37,5±12,10% дан 100,0% гача бўлган параметрларни ташкил этди. Нурланган ҳайвонларда муддат ўтиши билан микроорганизмлар униши фоизи ошиб борган бўлса, нурланган, биокоррекция ўтказилган ҳайвонларда униш фоизи камайиб борди. Бу тенденция мезентериал лимфа тугунлари, жигар ва талоқда ҳам кузатилганини ҳисобга олсак, барча аъзоларда транслокация бўлган микроорганизмлар униш фоизи динамикаси амалий жиҳатдан бир хил эканлигига амин бўламиз.

Барча ҳолатларда нурланган лаборатория ҳайвонларида (биокоррекция қилинган ёки қилинмаганлигидан қатъий назар) улар йўғон ичагидан микроорганизмларнинг ички аъзоларга ўта олиш хусусиятини кузатдик. Фикримизча, бу нурланиш оқибатида нафақат тотал иммунодефицит вужудга келгани, йўғон ичак шиллик қавати ўтказувчанлиги ортгани, балки йўғон ичак микробиоценозида чуқур дисбиотик ўзгаришлар рўй берганининг оқибати ҳамдир. Ушбу патогенетик механизм микроорганизмларнинг ички аъзоларга ўта олиш қобилияти ва унинг интенсивлигига сабаб бўлувчи омил сифатида эътироф этилди.

Тажрибада йўғон ичакдан ўтган микроорганизмларнинг ички аъзоларда униш фоизлари динамикада ўрганилиб, тавсифлангач, ушбу штаммларнинг тажриба ҳайвонлари периферик қонидан униш кўрсаткичларини ўрганишни лозим, деб билдик.

Нурланган лаборатория ҳайвонлари периферик қонидан улар униш тенденциялари ўзгаришсиз қолди (5-жадвал).

Тажрибада ўткир нурланишдан сўнг йўғон ичакдан периферик қонга ўтган микроорганизмлар учраш фоизи кўрсаткичлари

Гуруҳлар	Нурлангандан кейинги муддат	Натижалар	
		Мутлоқ	%
1-гуруҳ (нурланган),n=54	5-кун,n=18	11	61,11±11,49
	7-кун,n=16	12	75,0±10,83
	9-кун,n=12	10	83,33±10,76
2-гуруҳ (нурланган+биокоррекция),n=54	5-кун,n=18	11	61,11±11,49
	7-кун,n=17	10	58,82±11,94
	9-кун,n=16	7	43,75±12,40
3-гуруҳ (нурланмаган, назорат), n=54	5-кун,n=18	1	5,56±5,40
	7-кун,n=18	2	11,11±7,41
	9-кун,n=18	1	5,56±5,40

Олдинги натижалардек, 1-гуруҳда кузатув даври мобайнида нурлангач, вақт ўтиши билан штаммлар униш фоизлари ўсиб борди-мос равишда 5-кунда 61,11±11,49% (18 тадан 11 тасида); 7-кунда 75,0±10,83% (16 тадан 12 тасида) ва 83,33±10,76% (12 тадан 10 тасида). 2-гуруҳда бўлса, унинг теска-риси, яъни муддат ўтиши билан униш фоизлари камайиб борди.

Ўрганилган ички аъзолардан фарқли хусусияти шундаки, назорат гуруҳидаги нурланмаган ҳайвонларда кузатув даврида штаммлар униши кузатилди-

5,56±5,40% дан 11,11±7,41% гача (18 тадан 1 ёки 2 тасида).

Шундай қилиб, нурланган лаборатория ҳайвонлари периферик қонидан йўғон ичакдан ўтган микроорганизмлар униш фоизи кузатув даври ошиб бо-риши билан кўпайиб борди. Биокоррекция қилинган, нурланган ҳайвонларда муддат ўтиши билан микроорганизмлар униш фоизи камайди. Ҳар иккала гуруҳда ҳам унинг кўрсаткичлари назорат гуруҳидаги параметрларга нисбатан ишонарли юқори бўлди.

ХУЛОСАЛАР:

1. Тотал иммунодефицит чакириш учун бир марта нурлантирилган лаборатория ҳайвонлари мезентериал лимфа тугунлариданулар йўғон ичагидан ўтган микроорганизмлар униш фоизи ошиб борди ва нурланишдан кейинги 9-кунда 100,0% га етди.

2. Биологик препаратлар билан биокоррекция ўтказилган, нурланган лаборатория ҳайвонларида ҳам ушбу штаммлар униш фоизи юқори бўлди, аммо кузатув динамикасида улар фоизи пасайиб борди ва нурланишдан сўнгги 9-кунда 56,25% гача камайди

3. Назорат гуруҳидаги лаборатория ҳайвонларида микроорганизмлар транслокацияси билан боғлиқ конуниятлар кузатилмади, униш фоизи бўлса 5,56% дан ошмади.

4. Кузатув даврида нурланмаган ҳайвонларнинг барчаси тирик қолгани ҳолда, нурланган сичқонлар орасида летал натижа кўпайди ва 9-кунга келиб ўлим кўрсаткичи 1-гуруҳда 33,33%, 2-гуруҳда 11,11% га етди.

5. Тажрибада нурланган лаборатория ҳайвонлари йўғон ичагидан ўтган микроорганизмларнинг жигардан униш кўрсаткичлари муддат ўтиши билан ошиб бориш тенденциясига эга, аммо кўпайиш интенсивлиги мезентериал лимфа тугунлари параметрларидан паст бўлди. Нурланган, биокоррекция ўтказилган лаборатория ҳайвонлари натижалари 1-гуруҳга нисбатан тескари пропорционал бўлди. Бу биокоррекциянинг нурланишнинг йўғон ичак нормал микрофлорасига салбий таъсири камайиши билан боғлиқ, деб талқин қилинди.

6. Нурланган лаборатория ҳайвонлари талоғи ва ўпкасида йўғон ичакдан транслокация бўлган микроорганизмлар униш фоизлари $37,5 \pm 12,10\%$ дан 100,0% гача бўлган параметрни ташкил этди. Нурланган, биокоррекция ўтказилган ҳайвонларда униш фоизи камайиб борди. Бу тенденция мезентериал лимфа тугунлари, жигар ва талокда ҳам кузатилганини ҳисобга олсак, барча аъзоларда транслокация бўлган микроорганизмлар униш фоизи динамикаси амалий жиҳатдан бир хил бўлди.

7. Нурланган лаборатория ҳайвонлари периферик қонидан йўғон ичакдан ўтган микроорганизмлар униш фоизи кузатув даври ошиб бориши билан кўпайиб борди. Биокоррекция қилинган, нурланган ҳайвонларда муддат ўтиши билан микроорганизмлар униш фоизи камайди. Ҳар иккала гуруҳда ҳам унинг кўрсаткичлари назорат гуруҳидаги параметрларга нисбатан ишонарли юқори бўлди.

АДАБИЁТ

1. Баймаков С.Р. Роль бактериальной транслокации в развитии острой кишечной непроходимости // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент. 2016. - № 3. - С.52-55.
2. Всемирная Организация Здравоохранения. Практическое руководство по биологической безопасности в лабораторных условиях// Издание 3-е. - Женева, 2004. - 190 с.
3. Гариб Ф.Ю. Механизмы взаимодействий пато-

генных бактерий с врожденными иммунными реакциями хозяина// Учебно-методическое пособие. - Москва, 2012. -43 с.

4. Жармухамедова Т.Ю., Семушина С.Г., Пахомова И.А., Пименов М.С., Мурашов А.Н. Международные правила работы с лабораторными животными при проведении доклинических испытаний // Токсикологический вестник. - Москва, 2011. - №4(109). - С.2-9.
5. Исхакова Х.И., Шадманова Н.А., Асадова Н.С., Юлдашева Х.А. Классификация, экология, дифференциальная диагностика энтерококков// Методические рекомендации. Ташкент, 2010. -20 с.
6. Исхакова Х.И., Шадманова Н.А., Эшчанова Ф.Р. Скрининг-метод для фенотипического выявления у стафилококков наиболее распространенных механизмов устойчивости к антибиотикам// Методические рекомендации. - Ташкент, 2010. -12 с.
7. Каримов Ш.И., Баймаков С.Р., Асраров А.А., Исмаилова М.Г., Ходжаева Ш. Изучение микрофлоры и факторов местной защиты при комплексном лечении острой кишечной непроходимости// Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2016. -№ 4. -С.43-47.
8. Мухамедов И.М., Хўжаева Ш.А., Ризаев Ж.А., Алматов Б.И., Нуралиев Н.А. Клиник микробиология. Шифокор мутахассислар учун қўлланма. - Тошкент, “Янги аср авлоди”, 2016. - 628 б.
9. Нуралиев Н.А., Сувонов К.Ж. Йўғон ичак микрофлораси вакилларининг организм ички муҳитига ўтишининг микробиологик хусусиятлари// Ўзбекистон врачлар ассоциацияси бюллетени. Тошкент, 2015. -№2.-26-28 б.
10. Нуралиев Н.А., Бектимиров А.М-Т., Алимова М.Т., Сувонов К.Ж. Правила и методы работы с лабораторными животными при экспериментальных микробиологических и иммунологических исследованиях. Методическое пособие. - Ташкент, 2016. - 34 с.
11. Нуралиев Н.А., Сувонов К.Ж.. Бактериал транслокация: микробиологик ва иммунологик жиҳатлари. Монография. Бухоро. “Дурдона” нашриёти, 2019. -184 б.
12. Сасова В.А., Залесских Н.В. Идентификация энтеробактерий и стафилококков // Информационные материалы. Научно-производственное объединение «Диагностические системы». Нижний Новгород, 2014. -30 с.
13. Сувонов К.Ж., Нуралиев Н.А. Микроорганизмларнинг ошқозон-ичак трактидан транслокация бўлиш даражасига тотал иккиламчи иммунодефицит ҳолатининг таъсири// Журнал теоретической и клинической медицины. -Ташкент, 2017. -№1. -С.27-31.
14. Сувонов К.Ж. Тотал иккиламчи иммунодефицит ҳолатининг бактериал транслокация шаклланишига таъсирининг тавсифи // Инфекция иммунитета и фармакология. Ташкент, 2017. -№2. - С.222-226.

15. Титов В.Н., Дугин С.Ф. Синдром транслокации, липополисахариды бактерий, нарушения биологических реакций воспаления и артериального давления (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. - Москва, 2010. - № 4. - С.21-37.
16. Шахмурова Г.А. Оценка эффективности фитогенных экстрактов на иммуногенез в норме при различных патологических состояниях. Дисс. ... д.б.н. - Ташкент, 2016.-225 с.
17. Bachmann N.L., Katouli M., Polkinghorne A. Genomic Comparison of Translocating and Non-Translocating Escherichia coli // Plos One. - 2015. - № 2810(8). - P.164-175.
18. Ferrando M.L., Schultsz C. A hypothetical model of host-pathogen interaction of Streptococcus suis in the gastro-intestinal tract // Gut Microbes. - 2016. - №7(2). - P.154-162.
19. Hofer U., Schlaepfer E., Baenziger S. Inadequate Clearance of Translocated Bacterial Products in HIV-Infected Humanized Mice // PLoS Pathogens. - 2010. - №6. - P.1-10.

УДК: 611.66.611.13-053 7/8

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРИОРГАННЫХ СОСУДОВ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФИПРОНИЛА

Содикова З.Ш., Хожаназарова С.Ж., Юсупова М.А.,
 Ниёзов Н.К., Шамсиев Ш.К., Ашурова Ф.К.
 Ташкентская медицинская академия,
 Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Тадақиқотнинг мақсадини аёлларнинг жинсий аъзоларида ички томирларида руй бераётган органоспецифик тизимли финпранил воситаси таъсирида ўзгаришларнинг кетмакетлигини аниқлашлик белгилади.

Материал ва услублар. Қўйилган саволларга жавоб олиш учун оқ наслсиз урғочи каламушлар икки гуруҳга бўлинган ҳолда ишлатилди: 1чи – контрол гуруҳи (n-30), 2чи – тажрибавий гуруҳ (n-30). Урғочи ҳайвонларнинг жинсий аъзоларини ички веналарини оналарда ва уларнинг наслида динамикада ривожланиши ва ўсишини морфологик хусусиятлари ўрганилди.

Тадақиқот ва натижалар. Жинсий аъзоларини морфологик ўрганишининг кўрсатишича фипранилни таъсирида тузилгандан бошлаб ички аъзоларда ва бачадон, бачадон қувирларида ва тухумдонларда туқималарнинг барча қатламларида чуқур яллиғланиш- деструктив ўзгаришлар руй бермоқда. Нормал ҳолат билан солиштириганда бачадоннинг миометрийни ташиқи қатламининг томирларида айниқса веналарда периваскуляр иши ва деворини юмиаб кетиши кузатилди.

Хулосалар: Фипранил пестицидини сурункали таъсирида бачадон, бачадон қувирларини ва тухумдонларнинг томирларини ривожланишини секинлаши ва шаклланиши бузилиши юзага келади, томирларда турғунлик белгилари кузатилади ва урғочи ҳайвонларнинг жинсий аъзоларида деструктив ўзгаришлар ривожланади.

Калит сўзлар: бачадон, бачадон қувирлари, тухумдон, микроциркулятор ўзан, пестицид, фипранил, аёлларнинг жинсий аъзоларини ички томирлари.

SUMMARY

The aim of the study: Establish the regularities of organ-specific structural transformations of intra-organ vessels of the female genitals in normal and under the influence of fipranil.

Research material and methods:

To solve the tasks, white mongrel female rats were used, which were divided into 2 groups: 1-control (n-30), 2-experimental (n-30). Morphological features of the development and formation of intra-organ venous vessels of female genitals in mothers and in the dynamics of offspring were studied.

Research result. The results of morphological research of female genitals showed that when exposed to fipranil after birth, there are pronounced inflammatory and destructive changes in intra-organ vessels and tissue structures of all layers of the uterus, fallopian tubes and ovaries. In contrast to the norm in the outer shell of the uterine myometrium, intra-organ vessels, especially veins, are located in the intermuscular space, have perivascular edema and a loosened wall.

Conclusion: in chronic fipranil pesticide poisoning, quantitative and qualitative slowing of the development and formation of intra-organ veins of the uterus, fallopian tubes and ovary indicates a violation of the development and formation of its vascular components, as well as stagnation in the venous vessels, which corresponds to the development of destructive changes in the vessel wall of the female

Key words: uterus, fallopian tube, ovary, microcirculatory bed, pesticide, intra-organ vess.

Состояние макро- и микроциркуляторного русла женских половых органах играет большую роль в быстром восстановлении ткани [1,4]. У новорожденных половые органы развиты недостаточно, их становление и полноценное функционирование происходит по мере постнатального роста, который зависит от многих условий и, прежде всего от состояния здоровья матери, полноценности молочного и дефинитивного питания. Огромную роль играют условия окружающей среды, воздействие её экологических факторов [2]. В связи с этим изучение динамики структурных преобразований венозного русла женских половых органах при воздействии фипранила, распространенность которого в мире продолжает увеличиваться, становится актуальной проблемой. При воздействии фипранила в венозных сосудах возникают микроангиопатии, которые приводят к замедлению кровоснабжения и застойным явлениям в органах. Установлено, что пестициды, попадая в организм кормящей матери, циркулируют и вместе с другими продуктами питания попадают в организм ребенка. Накапливаясь в детском организме, они часто вызывают необратимые изменения во внутренних репродуктивных органах и впоследствии приводят к бесплодию [4,5].

Однако микроскопическая анатомия венозных сосудов женских половых органов при воздействии фипранила в постнатальном онтогенезе и органоспецифические закономерности строения стенок, особенности возрастных преобразований и специфической дифференцировки в различных отделах женских половых органов изучены недостаточно [1,3,6]. В опубликованных работах не учитывались критические периоды развития, а также влияние различных экзогенных и эндогенных факторов, особенно при воздействии фипранила.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение закономерностей органоспецифических структурных преобразований внутриорганных сосудов женских половых органов в норме и при воздействии фипранила.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение микроциркуляторного русла и тканевых структур женских половых органов в норме и при воздействии фипранила.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе были использованы белые беспородные крысы-самки, которые были разделены на 2 группы по 30 животных в каждой: 1-я группа служила контролем, 2-я была опытной. Крысы опытной группы ежедневно, вплоть до окончания опытов, получали пестициды фипронил из расчета 3.6 мг/кг. Изучались морфологические особенности развития и становления внутриорганных венозных сосудов женских половых органов у матерей и в динамике у потомства. Животные забивали в сроки 7, 15, и 30 дней.

Для изучения ангиоархитектоники матки через брюшную аорту медленно вводили массу Герота, полученный материал просветляли по методу Т.А.

Сагатова и после соответствующей проводки заливали в парафин. Для гистологических препаратов из разных отделов матки, маточных труб и яичника выделялись участки размером 0,3-0,6 мм, которые фиксировали в жидкости Карнуа, 10% нейтральном формалине. После соответствующей проводки кусочки заливали в парафин. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Морфологическое исследование женских половых органов показало, что при воздействии фипранила через 7 дней после рождения наблюдаются выраженные воспалительно-деструктивные изменения внутриорганных сосудов и тканевых структур всех слоев матки, маточных труб и яичниках. В отличие от нормы, в наружной оболочке миометрии в отделе буффиркации матки внутриорганные сосуды, особенно вены, расположены в межмышечном пространстве, имеют периваскулярный отек и разрыхленную стенку. Толщина стенки вен неравномерна, в одних местах она заметно истончена, в других за счет пролиферации эндотелиальных клеток утолщена.

В наружном оболочке маточных труб в норме располагаются в основном венулы и вены более крупного диаметра, но при воздействии фипранила их расположение и морфометрические параметры отличаются от таковых в норме. Просвет вен неравномерно расширен, их структурные элементы недоразвиты. В слизистой оболочке между соединительнотканными клетками расположены небольшие посткапиллярные венулы и формирующиеся венозные сосуды. Эндотелиальные клетки более гиперхромные, расположены густо, некоторые из них выступают в просвет вен.

Яичник снаружи покрыт эпителием. Корковое вещество располагается по периферии стромы яичника и по площади занимает большую часть, оно образовано пучками рыхлой соединительной ткани. В глубине коркового вещества в пучках эластических волокон, окружающих фолликулы, обнаруживаются капилляры и единичные венулы. Стенка их утолщена, разрыхлена, состоит из уплощенного эндотелия. Снаружи окружена адвентициальной оболочкой, без резких границ переходит в окружающую недифференцированную рыхлую соединительную ткань. Часто выявляются венулы неправильной формы и различного диаметра, просвет венул выстлан слоем уплощенного эндотелия, расположенного на базальной мембране.

На 15-й день постнатального онтогенеза у животных в области прикрепления к матке сосудов, в частности вокруг вен, отмечается некоторое разрыхление окружающих их волокнистых структур. Эндотелий, выстилающий их, округлой или удлиненной формы, окончательно не дифференцирован. Слизистая оболочка эндометрия матки в этом сроке исследования состоит из покровного эпителия и собственной пластинки, образованной железистыми

структурами (рис. 1). Венозные сосуды в основном расположены в её базальной части, имеют различную форму и величину и находятся на различных стадиях формирования. Подобная картина свиде-

тельствует об медленном образовании сосудистых элементов слизистой оболочки при воздействии фипранила.

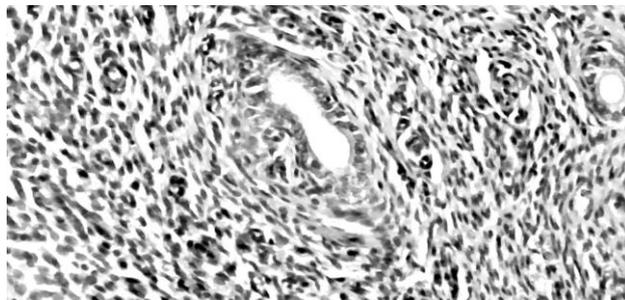


Рис. 1. 15-й день опыта. Слизистая оболочка матки, отставание формирования сосудов, в том числе венул. Просвет посткапиллярных венул расширен, окружен гиперхромными эндотелиальными клетками, которые местами образуют утолщения. Окраска гематоксилином и эозином. Ув: об. 10, ок. 40.

В слизистой оболочке маточных труб под эпителием, в отличие от контроля, сформированные сосуды не определяются. Лишь местами имеются разнокалиберные щели и опустошенные участки, вокруг которых расположены юные соединительнотканые клетки, которые, по-видимому, в будущем будут участвовать в формировании стенки сосудов.

Пучки коллагеновых волокон стромы коркового вещества в зависимости от участка располагаются в разных направлениях и имеют различную плотность распределения. В толще пучков коллагеновых волокон, ограничивающих фолликулы друг от друга, выявляются капилляры и венулы, просвет которых частично или полностью заполнен форменными элементами крови. Местами встречаются посткапиллярные венулы, стенка которых на одном полюсе представлена плотно расположенными, на другом – уплощенными эндотелиальными клетками.

Через 30 дней постнатального онтогенеза у экспериментальных крыс во внутреннем слое миометрия и эндометрии трех отделов матки количественные показатели венозных сосудов всех калибров

несколько меньше, чем в контрольной группе. Морфологическое исследование вен всех отделов и всех слоев стенки матки показывает, что в наружном слое миометрия, вокруг вен сохраняется отек и разрыхление волокнистой соединительной ткани с явлениями очагового миксаматоза и фибриноидного набухания. Вокруг сосудистого комплекса межмышечного пространства, определяется очаговая пролиферация бластных соединительнотканых клеток. Стенка вен неравномерной толщины и извилистости, местами отмечаются очаги утолщения эндотелия за счет их гипертрофия.

В стенках маточных труб вокруг мелких вен и посткапиллярных венул также определяются отек и скопление малодифференцированных соединительнотканых клеток. Местами в межмышечном пространстве обнаруживаются венозные озера, состоящие из вен, стенка которых представлена одним слоем уплощенных эндотелиальных клеток. В них наблюдаются истончение и очаговое разрушение эндотелиального покрова стенки с периваскулярными кровоизлияниями (рис. 2).

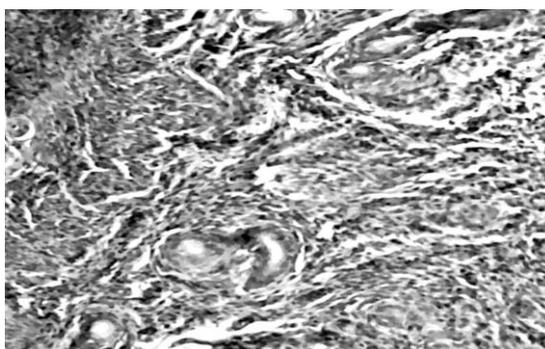


Рис. 2. 30-й день опыта. Очаги утолщения вен мышечного слоя стенки маточных труб. Стенка вен неравномерной толщины, местами отмечаются очаги утолщения эндотелия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув: об. 10, ок. 40.

В толще коркового вещества пучки коллагеновых и эластических волокон распределены в различных направлениях. Здесь залегают примордиальные фолликулы. Между фолликулами наружной оболочки яичника ретикулярные волокна ориентированы продольно и имеют большую плотность

расположения, чем в других участках коркового вещества. Вокруг сформированных посткапиллярных венул определяется разрыхление межтубочной соединительной ткани с явлениями дезорганизации волокнистых структур.

ВЫВОДЫ:

1. При хроническом отравлении пестицидом фипранилом количественное и качественное замедление развития и формирования внутриорганных вен матки, маточных труб и яичников свидетельствует о нарушении развития и формирования сосудистых компонентов органа.

2. При отравлении фипранилом у крыс отмечается застойные явления в венозных сосудах, выявляется неравномерное расширение просвета и извитости хода сосудов, что соответствует развитию деструктивных изменений в стенке матки, маточных труб и яичников в сочетании с атрофией тканевых элементов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Обухова Ю.Д. Макроскопическая анатомия яичников взрослых женщин // Морфология. – 2008. – №2. – С. 98.
2. Сагатов Т.А., Каттаходжаева Д.У., Сагдуллаева М.К. Морфологическое состояние тканевых элементов тонкой кишки при острой затравке

пестицидами // Вестн. ТМА. – 2016. – №3. – С. 29-31.

3. Сагатов Т.А., Косимов С.Т., Ходжаназарова С.Ж. Макро-, микро- и ультра-микроскопическая характеристика микроциркуляторного русла и тканевых структур вилочковой железы в норме и при воздействии пестицидом // Новый день в медицине. – 2016. – №3-4. – С. 75-77.
4. Санькова И.В., Каплукова О.А., Соколов В.В. Морфологические особенности внутриорганных артериальных сосудов матки в возрастном аспекте // Мед. вестн Юга России. – 2016. – №3. – С. 49-50.
5. Jabbour H.N., Kelly W.R., Fraser H.M., Critchley H. Endocrine regulation of menstruation // Endocrine Rev. – 2005. – Vol. 1. – P. 115.
6. Mostafalou S., Abdollahi M. Concerns of environmental persistence of pesticides and human chronic diseases // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2012. – №2. – P. 3.

УДК: 615.322:613.81:616.36-002

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ ГЕПАЛИПИН КАК ЭФФЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО УСТРАНЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ АЛКОГОЛЯ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИ-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ (экспериментальное исследование)

Сыров В.Н., Сагдуллаев Ш.Ш., Гусакова С.Д., Юсупова С.М., Хидоятлова Ш.К., Эгамова Ф.Р., Хушбактова З.А.

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

ХУЛОСА

Ушбу тадқиқотда «Гепалипин» мажмуавий препаратининг (79-80% фосфатидилхолин, ликопин, экдистерон ва глицирризин кислотасини ўз ичига олган соя лецитинидан ташкил топган) алкоғолли гепатит чақирилган каламушларда қўлаш самарадорлиги тўғрисида маълумотлар келтирилган. Гепалипин этанол билан биргаликда 21 кун давомида ҳайвонларга профилактик-даволовчи режимда берилганда этанолнинг жигарга салбий таъсирини олдини олади. Гепатоцитларда цитоллиз синдроми ва холестаазлар камаяди, жигарнинг оқсил ва гликоген синтез қилувчи функцияси нормаллашади, жигарда ёғ ҳосил бўлиш жараёни липидларнинг перекисли оксидланиши ҳисобига камаяди. Ўзининг гепатопротектив фаолигига кўра, ҳайвонларга спиртни такрорий берилганда гепалипин юқори фаолликка эга, баъзи ҳолларда таниқли дори воситаси – фосфогливан устундир.

Калит сўзлар: тажрибавий алкоғолли гепатит, мажмуавий экдистероид сақловчи препарат, жигарни ҳимояловчи таъсир.

SUMMARY

The paper presents data on the effectiveness of the use of the combined preparation “Hepalipin” (consisting of soya lecithin containing 79-80% phosphatidylcholine, lycopene, ecdysterone and glycyrrhizic acid) in rats with alcoholic hepatitis. It was shown that the introduction of hepalipin in a prophylactic and therapeutic regimen to animals along with ethanol for 21 days largely prevents its negative effect on the liver. The phenomena of hepatocyte cytolysis syndrome and cholestasis are reduced, the protein and glycogen synthesizing function of the liver is normalized, its fatty degeneration is reduced, lipid peroxidation processes are inhibited. According to its hepatoprotective activity with repeated administration of alcohol to animals, hepalipine is not inferior, and in some cases superior to the well-known drug - phosphogliv.

Key words: experimental alcoholic hepatitis, combined ecdysteroid-containing drug, hepatoprotective effect.

Потребление спиртных напитков, особенно в больших количествах и в течение длительного времени, часто приводит к серьезным нарушениям функционирования гепатобилиарной системы. Поэтому поиск и разработка эффективных препаратов, уменьшающих последствия токсического влияния этанола на печень, оказывающих восстанавливающее действие на нарушенный метаболизм в гепатоцитах, крайне востребованы практической медициной. В этом плане значительный интерес представляют препараты, содержащие «эссенциальные» фосфолипиды: эссенциале, эсливер форте, фосфоглив и др. [1,2,5]. Продолжая работы в этом направлении, мы создали комбинированный препарат, помимо фосфолипидов, включающий также ликопин, экдистерон и глицирризиновую кислоту (условное название – гепалипин).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение возможности использования гепалипина в условиях экспериментального алкогольного гепатита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве основы для получения гепалипина был использован соевый лецитин марки Lipoid S 80 (фирма Lipoid GmbH, Германия), содержащий 79-80% фосфатидилхолина и 20% соевого масла. В него добавляли фракцию каротиноидов, выделенную из кожуры плодов томата с содержанием ликопина 76-78%, фитостероид – экдистерон, выделенный из растения *Ajuga turkestanica*, и глицирризиновую кислоту из корневищ *Glycyrrhiza glabra* [3]. Изучение эффективности гепалипина при алкогольном гепатите проводили на крысах-самцах массой 180-200 г. Гепатит вызывали введением животным в желудок 40% этилового спирта по 0,7 мл на 100 г массы один раз в день в течение 21-х суток. Гепалипин и референс-препарат фосфоглив вводили в дозе 100 мг/кг орально в течение всего периода наблюдения с 1-го дня эксперимента (оба препарата крысы получали через 6 ч после введения этанола). Часть животных забивали под легким эфирным наркозом через 14 суток, остальных – через 21 сутки. В сыворотке крови определяли активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) по S. Reitman, S. Frankel (1957) и щелочной фосфатазы по O.A. Bessey и соавт. (1946), а также общее содержание белка (рефрактометрически) и холестерина по L.L. Abell и соавт. (1952). В ткани печени определяли содержание малонового диальдегида (МДА) по И.Д. Стальной, Т.Г. Гаршвили (1977), активность каталазы по М.А. Королюку и соавт. (1988), супероксиддисмутазы (СОД) по Е.Е. Дубининой и соавт. (1983), гликогена по S. Lo и соавт. (1970), общих липидов по J. Folch и соавт. (1957) и триглицеридов по B.P. Neri, C.S. Frings (1973). Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных экспериментов было уста-

новлено, что в соответствующих условиях проведения опытов ежедневное поступление этилового спирта в организм крыс сопровождается достаточно выраженным гепатотоксическим эффектом. Причём, чем дольше этанол вводился животным, тем более серьезными были негативные последствия его влияния на метаболически-функциональное состояние печени (табл.). Так, если алкогольные воздействия на печень продолжались 14 дней, то активность сывороточных ферментов – маркеров синдрома цитолиза гепатоцитов АЛТ и АСТ возрастала на соответственно 132,9 и 33,8%. При его поступлении в организм в течение 21-го дня наблюдалось повышение активности этих ферментов на 212,8 и 61,9%. На серьезное поражение печени в проводимых экспериментах указывало и усиление явлений холестаза, о чём свидетельствовало повышение в указанные сроки в сыворотке крови активности щелочной фосфатазы на 101,2 и 120,9% и увеличение содержание холестерина на 68,9 и 79,9%. Существенно страдала белоксинтезирующая функция печени: общее количество белка на 14-й день опыта уменьшалось на 26,8%, а на 21-й день – на 29,6%.

Непосредственно в ткани печени выявлена резкая активация процессов перекисного окисления липидов, играющих важную роль в деструктивных процессах клеточных мембран гепатоцитов. Так, через 14 и 21 день введения этанола крысам обнаруживалось довольно высокое содержание в ткани печени одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов – МДА (выше, чем у интактных животных соответственно на 83,3 и 101,4%). Эти патологические изменения происходили на фоне резкого ослабления активности ферментов антиоксидантной защиты организма: в печени на 14-й день активность каталазы и СОД снижалась на 23,5 и 44,6%, а на 21-й день – на 37,2 и 51,%.

У животных с алкогольным гепатитом оказалась также значительно ослабленной гликогенсинтезирующая функция печени. Содержание гликогена по срокам наблюдения было меньше, чем у интактных животных на 58,4 и 61,9%.

Известно, что частое и многократное потребление алкоголя приводит к жировому перерождению печени [6]. В проводимых экспериментах это положение подтвердилось в полной мере. Так, введение крысам спирта уже в течение 14 дней способствовало увеличению общего содержания липидов в печени на 22,9%, а в течение 21-го дня – на 24,9%. Это увеличение происходило, по-видимому, в основном за счёт увеличения содержания триглицеридов (табл.). Все выявленные нарушения метаболических процессов в печени при введении животным этилового спирта носили достоверный характер.

Совершенно иная картина наблюдалась у крыс, которым, наряду с этанолом, в профилактически-лечебном режиме вводили гепалипин. Ориентируясь на показатели активности АЛТ и АСТ, можно было с уверенностью констатировать факт значительного уменьшения в этом случае явлений цитолиза гепатоцитов (активность АЛТ и АСТ на 14-й день

наблюдения в опыте была на 36,1 и 11,6% ниже, чем в контроле, а на 21-й день снижалась соответственно на 63,9 и 33,9%). Причем, как видно из таблицы, если гепалипин, вводимый в течение 2-х недель препятствовал выраженному нарастанию активности этих ферментов, то через 3 недели практически предотвращал этот процесс (активность АЛТ и АСТ достоверно не отличалась от нормальных значений).

Существенно препятствовал гепалипин в проводимых экспериментах и развитию явлений холестаза. Активность ЩФ и содержание холестерина в крови, отражающие в наших экспериментах этот процесс, при введении гепалипина вместе с этанолом на 14-й день были ниже, чем в группе у крыс, получавших только этиловый спирт, соответственно на 39,3 и 33,2%, а на 21-й день – на 49,5 и 41,3%. В результате эти показатели также достоверно не отличались от значений у интактных животных. Развивающаяся в условиях проводимого опыта у алкоголизованных крыс гипопроотеинемия, свидетельствующая в определенной степени о нарушении белоксинтезирующей функции печени, также достаточно эффективно нивелировалась гепалипином.

Отражением положительного влияния гепалипина на течение алкогольного гепатита были и данные биохимического анализа, полученные непосредственно при изучении метаболического состояния самой ткани печени (табл.). Прежде всего, обращало на себя внимание резкое ингибирование гепалипином процессов перекисного окисления липидов, активизировавшихся при введении животным алкоголя, происходящим на фоне повышения активности каталазы и СОД. Так на 14-й и 21-й дни наблюдения содержание МДА в печени животных опытной группы было ниже, чем у контрольных крыс на 37,1 и 47,2%, активность же каталазы и СОД на 14-й день была выше, чем в контроле по 25,6 и 46,8%, а на 21-й день – на 62,5 и 81,5%.

При введении гепалипина прослеживалась также явная тенденция к восстановлению в печени гликогена. Так, на 14-й и 21-й дни наблюдения его содержание было выше, чем у нелеченых крыс с гепатитом на 86,1 и 139,5%, что было ниже, чем у интактных животных всего на 22,6 и 8,9%. Особо же необходимо отметить, что профилактически-лечебное введение гепалипина животным на фоне спиртовой интоксикации значительно препятствовало жировому перерождению печени. Через 14 дней его введения содержание общих липидов в печени было меньше, чем в контроле на 16,7%, а через 21 день – на 16,1%. Содержание триглицеридов в эти сроки уменьшалось на 47,5 и 50,5%. Приведенные в таблице данные, полученные в опытах с препаратом фосфоглив, свидетельствуют об абсолютно однонаправленном гепатозащитном действии его с гепалипином, однако проявляемый им эффект в большинстве случаев был достоверно слабее. Этот факт объясняется тем, что как было указано, в со-

став гепалипина (в отличие от фосфоглива) входят такие вещества как эрдистерон, обладающий стимулирующим влиянием на синтез белка, а также оказывающий оптимизирующее влияние на другие, тесно связанные с ним метаболические процессы [4], а также ликопин – одно из самых эффективных антиоксидантных средств [7,8].

Таким образом, гепалипин представляет значительный интерес как перспективное гепатозащитное средство при алкогольном поражении печени.

ВЫВОДЫ:

1. Комбинированный препарат гепалипин, включающий в себя фосфолипиды, эрдистерон, ликопин и глицерризиновую кислоту, при профилактически-лечебном введении крысам с развивающимся алкогольным поражением печени в значительной степени препятствует развитию синдрома цитолиза гепатоцитов, возникновению холестаза и гипопроотеинемии.

2. Гепалипин повышает активность ферментов антиоксидантной защиты в печени, ингибирует резко активизировавшиеся процессы перекисного окисления липидов, нормализует гликогенсинтезирующую функцию печени, предотвращает развитие жировой дистрофии печени. По своему гепатозащитному эффекту у алкоголизованных крыс гепалипин не уступает, а в отдельных случаях даже превосходит известное лекарственное средство фосфоглив.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчаков А.И., Сельцовский А.П., Лисов В.И. и др. Фосфоглив: механизм действия и эффективность применения в клинике // *Вопр. мед. химии.* – 2002. – Т. 48, вып. 2. – С. 139-151.
2. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* – М.: РИА «Новая волна», 2008. – С. 527-528.
3. Сагдуллаев Ш.Ш., Турсунова Н.В., Гусакова С.Д. и др. Фармацевтическая композиция с гепатопротекторными свойствами: Патент РУз – UZ IAP 05701, Бюл., 2018. – №2.
4. Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Джахангирова М.А., Шарипов А.К. Эрдистероидсодержащие препараты и дозированные физические нагрузки в подготовке спортсменов. – Ташкент: Лидер Пресс, 2011. – 250 с.
5. Учайкин В.Ф.; ред. Фосфоглив, лечение и защита печени. – М., 2006. – 36 с.
6. Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевания печени и желчных путей.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. – 428 с.
7. Gerster H. The potential role of lycopene for human health // *J. Amer. Coll. Nutr.* – 1997. – Vol. 16, №2. – P. 109-126.
8. Nguyen M.X., Schwartz S.J. Lycopene: chemical and biological properties // *Food Tech.* – 1999. – Vol. 53. – P. 38-45.

ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Хатамов Х.М., Суяров А.А., Арипова Т.У., Киреев В.В., Фозилжонова М.Ш.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
Ташкентский фармацевтический институт

ХУЛОСА

Контактли аллергия дерматитни 2,4-динитрохлорбензолнинг 5% спирт-ацетонли эритмасини денгиз чўқчаларининг терисига суртиб чақирилди. Сўнг қорақиз ўтининг қуюқ экстракти ҳамда қизилмия илдизининг қуруқ экстрактларининг қўшма 6% суртмасини схема бўйича бир вақтда кунига бир мартадан суртилиб борилди. Теридаги қоплами даволаш давомида 1, 3, 5, 7, 9 ва 11 кунлари, теридаги ўзгаришларни визуал, тери бурмаларининг қалинлиги микрометр ёрдамида, маҳаллий ҳарорат эса электрон термометр ёрдамида ўлчаниб борилди.

Қорақиз ўтининг қуюқ экстракти ҳамда қизилмия илдизининг қуруқ экстрактларининг қўшма 6% суртмасини контактли аллергия дерматитни даволашда самарали таъсири аниқланди.

Калит сўзлар: 2,4-динитрохлорбензол, гидрофобли суртмаъ, қизариш, шиш, эксперимент.

Атопический дерматит (АтД) – хронический дерматоз, в основе которого лежат иммуноаллергологические механизмы, характеризующийся зудом и характерными энзимоподобными высыпаниями [2,5]. АтД встречается во всех странах, у лиц обоего пола, в разных возрастных группах [1]. При лечении атопического дерматита широко применяется топические глюкокортикостероиды (ГКС). При применении коротким курсом они безопасны, но длительное применение ГКС-препаратов сопровождается побочными эффектами. Поэтому создание лекарственных средств растительного происхождения является перспективным [3,4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение противоаллергических свойств 6% комбинированной мази из густого экстракта череды трехраздельной и сухого экстракта корня солодки на гидрофобной основе, полученных из местного сырья, при контактном аллергическом дерматите у морских свинок.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мазь готовили на гидрофобной основе, полученной методом ферментативной переэтерификации подсолнечного масла и внутреннего пленочного говяжьего жира в массовом соотношении 1:1,5 с добавлением густого экстракта череды трехраздельной и сухого экстракта корня солодки в массовом соотношении 1:1, растворенного в 6 мл 70% этилового спирта, которую смешивают с мазевой основой в массовом соотношении 1:22,5.

SUMMARY

Allergic contact dermatitis invoked twofold application of 5 % spirt-acetonic 2,4-dinitrochlorbenzol on skins of Guinea pigs. The combined ointment of a dense extract of a train of 6 % three-separate and a dry extract of roots солодки from aboriginal raw materials put to animals under the schema once a day one and too time in flow of 11 days. Overseeing by changes of integuments made for 1, 3, 5, 7, 9 and 11 days of treatment and observed visually dermal changes, measured a thickness of a dermal fold by means of a microgauge and local temperature by means of the electronic thermometer.

The combined ointment of a dense extract of a train of 6 % three-separate and a dry extract of a root солодки from aboriginal raw materials effectively reacts at treatment contact allergic dermatitis in experiment.

Key words: 2,4-dinitrochlorobenzole, hydrophobic ointment, hyperemia, edema, experiment.

Аллергический контактный дерматит (АКД) вызывали двукратной аппликацией 5% спиртово-ацетонового 2,4-динитрохлорбензола (ДНХБ) на морских свинках по методу Е.Я. Ивлевой, П.М. Залкан (1965). Очаг сенсбилизации создавали на участке спины площадью 3×3 см², с которого предварительно удаляли шерстную покров. ДНХБ наносили на участок кожи в дозе 0,1 мл 5% спиртово-ацетонового раствора (2:1).

Для проведения эксперимента использовали 20 морских свинок массой 300-400 г, которые были разделены разделили на 2 группы по 10 животных в каждой: 1-я группа была контрольной, у животных 2-й группы использовали 6% комбинированную мазь густого экстракта череды трехраздельной и сухого экстракта корня солодки.

Животным с АКД через сутки после второй аппликации аллергена наносили 6% комбинированную мазь из густого экстракта череды трехраздельной и сухого экстракта корня солодки по схеме 1 раз в день в одно и то же время в течение 11 дней. За изменениями кожных покровов наблюдали в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й и 11-й дни лечения, после последнего применения ДНХБ.

Тяжесть воспалительных проявлений кожи оценивали в баллах по И.В. Кутузову (1996): 0 баллов – отсутствие реакции, 0,5 балла – диаметр проявления изолированных красных пятен, 1 балл – диффузно-умеренная гиперемия, 2 балла – четкая гиперемия и отечность, 3 балла – резкое покраснение и значительный отек, 4 балла –

образование геморрагических корок, 5 баллов – образование обширных язв.

Одновременно измеряли толщину кожной складки с помощью микрометра и локальную температуру электронным термометром.

В 1-й день нашего наблюдения кожа животных 1-й группы характеризовалась ограниченными красными пятнами, у некоторых была выявлена диффузная гиперемия, в среднем состояние оценивалось в $0,6 \pm 0,1$ балла. На 3-й день эксперимента на коже животных этой группы наблюдалась острая гиперемия, отек и геморрагические корки с большими язвами, оценка – $4,6 \pm 0,2$ балла. На 5-й день были выявлены острое покраснение, отек, мелкие язвы, состояние было оценено в $4,3 \pm 0,3$ балла. На 7-й и 9-й дни наблюдаемые изменения сохранялись, состояние оценивалось соответственно в $4,3 \pm 0,3$ и $4,3 \pm 0,2$ балла. На 11-й день нашего эксперимента воспаление было немного меньше, с гиперемией, отеком и некоторыми геморрагическими корками на коже, оценка – $3,5 \pm 0,2$ балла.

У животных 2-й группы в 1-й день наблюдались ограниченные красные пятна, оценка состояния – $0,6 \pm 0,1$ балла. На 3-й день у некоторых животных появились острое покраснение, отек, у некоторых – геморрагические корки и язвы, состояние в среднем было оценено в $4,8 \pm 0,22$ балла. К 5-му дню эксперимента воспаление на коже животных уменьшалось, у некоторых наблюдались гиперемия и отек, у некоторых выявлено серьезное покраснение и припухлость, состояние в среднем оценивалось в $3,8 \pm 0,13$ балла. К 7-му дню аллергическое воспаление на коже животных было достоверное меньше, чем в контрольной группе, сохранялись некоторая гиперемия, отек, у некоторых наблюдалось сильное покраснение, состояние было оценено в среднем в $2,8 \pm 0,13$ балла. К 9-му дню заживление кожи животных 2-й группы становилось более заметным, сохранялись незначительная и неявная гиперемия, незначительный отек, состояние было оценено в $1,8 \pm 0,13$ балла.

Таблица 1

Тяжесть кожных процессов (балл) у морских свинок с контактным аллергическим дерматитом, $M \pm m$

Группа	День наблюдения					
	1-й	3-й	5-й	7-й	9-й	11-й
1-я (контроль)	$0,6 \pm 0,07$	$4,6 \pm 0,16$	$4,1 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,21$	$3,5 \pm 0,22$
2-я (6% мазь)	$0,6 \pm 0,07$	$4,8 \pm 0,22$	$3,8 \pm 0,13$	$2,8 \pm 0,13^*$	$1,8 \pm 0,13^*$	$0,45 \pm 0,14^*$

Примечание. * – $p \leq 0,001$ по сравнению с контролем.

Таблица 2

Толщина кожной складки (мм) у морских свинок с контактным аллергическим дерматитом, $M \pm m$

Группа	День наблюдения						
	исходно	1-й	3-й	5-й	7-й	9-й	11-й
1-я (контроль)	$0,26 \pm 0,02$	$0,45 \pm 0,02$	$2,28 \pm 0,09$	$2,98 \pm 0,14$	$3,14 \pm 0,17$	$2,25 \pm 0,05$	$1,7 \pm 0,1$
2-я (6% мазь)	$0,24 \pm 0,02$	$0,46 \pm 0,02$	$1,42 \pm 0,06^a$	$2,65 \pm 0,05^o$	$1,71 \pm 0,5^a$	$1,25 \pm 0,04^a$	$0,55 \pm 0,07^a$

Примечание. а – $p \leq 0,001$; б – $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем.

На 11-й день наблюдения у 4 животных кожа полностью восстановилась – реакций нет, у остальных наблюдались ограниченные красные пятна, состояние в среднем оценено в $0,45 \pm 0,1$ балла.

Нами был изучен еще один показатель аллергического дерматита – толщина кожной складки животных (табл. 2).

У морских свинок контрольной группы толщина кожной складки до эксперимента в среднем составляла $0,26 \pm 0,02$ см, в 1-й день после нанесения ДНХБ – $0,46 \pm 0,017$ см, а на 3-й, 5-й и 7-й дни толщина увеличилась соответственно до $2,28 \pm 0,09$, $2,97 \pm 0,14$ и $3,14 \pm 0,17$ см и только с 9-го дня начала медленно уменьшаться, составив на 9-й день $2,25 \pm 0,05$, на 11-й – $1,7 \pm 0,07$ см.

Толщина кожной складки у животных 2-й группы до эксперимента составляла в среднем $0,24 \pm 0,02$ см. В 1-й день после нанесения ДНХБ наблюдалась слегка утолщенная кожная складка до $0,46 \pm 0,016$ см, с 3-го дня происходило достоверное ее снижение: на 3-й день – до $1,42 \pm 0,06$ см, на 5-й – до $2,65 \pm 0,05$ см, на 7-й – до $1,71 \pm 0,05$ см, на 9-й – до $1,25 \pm 0,04$ см и на

11-й – до $0,53 \pm 0,08$ см.

В ходе эксперимента контролировали локальную температуру у морских свинок с контактным аллергическим дерматитом (рисунок). У животных 1-й группы с 1-го по 7-й дни она была слегка повышена, снижаясь к исходному уровню к 9-му дню. Во 2-й группе на 3-й и 5-й дни была слегка повышена, а в остальные дни почти не изменялась. Так, у животных 1-й группы с 1-го по 7-й дни наблюдения локальная температура было слегка повышенной (в 1-й день – на $0,7^\circ\text{C}$, на 3-й день – на $0,2^\circ\text{C}$, на 5-й день – на $0,6^\circ\text{C}$, на 7-й день – на $0,1^\circ\text{C}$).

В ходе эксперимента на коже животных 1-й группы в 1-й день наблюдались легкие симптомы КАД, которые прогрессировали на 3-й день, частично уменьшаясь на 5-й день, однако состояние не изменилось до конца эксперимента. У животных 2-й группы в 1-й день также наблюдались легкие симптомы КАД, которые резко прогрессировали на 3-й день и незначительно уменьшались на 5-й день, достоверно уменьшаясь с 7-го дня.

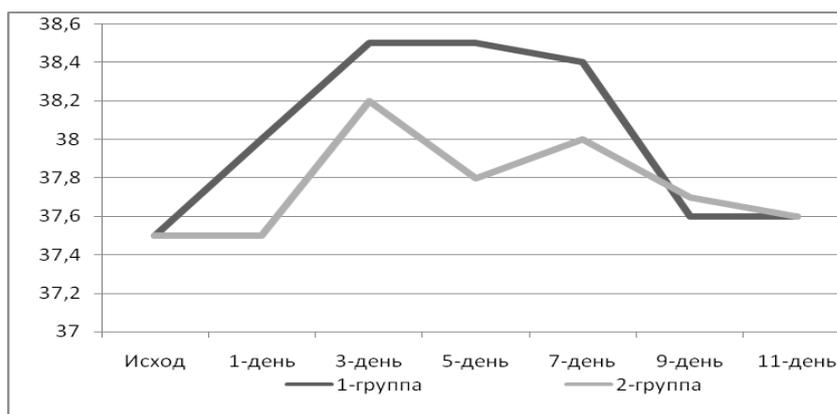


Рис. Локальная температура кожи морских свинок с экспериментальным контактным аллергическим дерматитом, °С.

У животных 1-й группе на 3-й день наблюдалось максимальное увеличение толщины кожной складки и постепенное уменьшение этого показателя в последующие дни наблюдения. У морских свинок 2-й группы максимальное утолщение кожной складки регистрировалось в 1-й день наблюдения, с 3-го дня толщина кожной складки начинала достоверно уменьшаться.

Таким образом, комбинированная мазь 6% густого экстракта череды трехраздельной и сухого экстракта корня солодки из местного сырья эффективна при лечении контактного аллергического дерматита в эксперименте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Касохов Т.Б., Цораева З.А., Касохова В.В., Мазур А.И. Атопический дерматит у детей // Научное обозрение. Мед. науки. – 2016. – №1. – С. 8-26.
2. Малоничева Т.Г., Денисова С.Н., Вахрамеева С.Н. Атопический дерматит у детей – современные особенности течения и диагностика // Рос. вестн. перинатол. – 2012. – №2. – С. 109-117.
3. Суяров А.А., Жапаров О.К., Хатамов Х.М., Батырбеков А.А. Перспективы использования «Аллергодаф», полученного из череды трехраздельной, в качестве противоаллергического средство: Метод. рекомендации. – Ташкент, 2018. – 26 с.
4. Habrieva R.U.; Ed. Manual on Experimental (Preclinical) Study of New Pharmacological Substances. – 2005. – 832 p.
5. Kalsy J., Puri K.J. Erythoderma in children: Clinico-etyological study from Punja Indian // J. Pediatr. Dermatol. – 2013. – Vol. 14, №1. – P. 9-12.

УДК: 615.454.1:322.1-616.5-002.1

ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ НОВОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ 10% МАЗИ ПРИ КОНТАКТНОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Хатамов Х.М., Суяров А.А., Киреев В.В., Арипова Т.А., Фозилжонова М.Ш.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
Ташкентский фармацевтический институт

ХУЛОСА

Контактли аллергия дерматитни (КАД) Е.Я. Ивлева ва П.М. Залкан (1965) усули бўйича 2,4-динитрохлорбензолнинг (ДНХБ) 5% спирт-ацетонли эритмасини денгиз чўчкачаларининг терисига суртиб чақирилди. КАД ли хайвонларга аллергияни иккинчи аппликациясидан бир сутка ўткандан сўнг қорақиз ўтининг қуюқ экстракти ҳамда қизилмия илдизининг қуруқ экстрактларининг қўшма 10% суртмаси суртилган. Терида ҳосил бўлган яллиғланишларни оғирлигини И.В. Кутузова (1996) бўйича баллда баҳоланган. Теридаги ўзгаришлар даволашининг 1, 3, 5, 7, 9 ва 11 кунлари баҳоланди. Солиштириш тадқиқотларда маҳаллий хомашёдан ишлаб чиқилган қорақиз ўтининг қуюқ экстракти ҳамда қизилмия илдизининг қуруқ экстрактларининг қўшма 10% суртмаси контактли аллергия дерматитда ўз самарасини намойён этди.

Калим сўзлар: контактли аллергия дерматит, 2,4-динитрохлорбензол, 10% қорақиз ўтининг ва қизилмия илдизининг экстрактларини суртмаси, денгиз чўчкачалари, қорақиз ўтининг ва қизилмия илдизининг экстракти.

Атопический дерматит (АтД) занимает ведущее место в структуре аллергических заболеваний на сегодняшний день [8]. По разным данным, в структуре аллергической заболеваемости это заболевание встречается в 20-40% случаев. Более 70% больных АтД имеют легкую степень тяжести, около 20% – умеренную и 2% – тяжелую [2,4,7]. При лечении АтД основным препаратом остаются топические глюкокортикостероиды (ГКС) [2,5,6]. Применение ГКС в течение длительного времени повышает вероятность развития проявления местных, а иногда системных побочных эффектов [1]. Перспективными в этом отношении являются лекарственные средства растительного происхождения, которые. Лекарственные препараты растительного происхождения широко используют в медицинской практике, однако для лечения атопического дерматита таких препаратов очень мало. Поэтому поиск биологически активных веществ растительного происхождения для лечения АтД чрезвычайно важен [3].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение противоаллергической активности 10% комбинированной мази густого экстракта череды трехраздельной и сухого экстракта корня солодки на гидрофобной основе, полученных из местного сырья, при контактном аллергическом дерматите у

SUMMARY

Allergic contact dermatitis (ACD) was caused by double application of 5% alcohol-acetone 2,4-dinitrochlorobenzol (DNCHB) on guinea pigs by the method of E. Y. Ivleva and P. M. Zalkan (1965). Animals with ACD a day after the second application of the allergen were applied a 10% combined ointment of thick extract of a series of *Bidens tripartitae* and dry extract of licorice roots. The severity of inflammatory skin manifestations was assessed in points according by I. V. Kutuzov (1996). Observations of changes in the skin on days 1, 3, 5, 7, 9 and 11 of treatment.

A comparative study of a combined 10% ointment thick extract of *Bidens tripartitae* and a dry extract of licorice roots from local raw materials revealed its effectiveness in contact allergic dermatitis.

Key words: allergic contact dermatitis, 2,4-dinitrochlorobenzol, guinea pigs, 10% combined ointment of thick extract of a series of *Bidens tripartitae* and dry extract of licorice roots.

морских свинок в эксперименте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мазь готовили на гидрофобной основе, полученной методом ферментативной переэтерификации подсолнечного масла и внутреннего пленочного говяжьего жира в массовом соотношении 1:1,5 с добавлением густого экстракта череды трехраздельной и сухого экстракта корня солодки, в массовом соотношении 1:1, растворенного в 6 мл 70% этилового спирта, которую смешивают с мазевой основой в массовом соотношении 1:22,5.

Для проведения эксперимента использовали 20 морских свинок массой 300-400 г, которых разделили на 2 группы по 10 животных в каждой: 1-я группа была контрольной, 2-я группа – опытная. Аллергический контактный дерматит (АКД) у морских свинок вызывали двукратной аппликацией 5% спиртово-ацетонового 2,4-динитрохлорбензола (ДНХБ) по методу Е.Я. Ивлевой, П.М. Залкан (1965). Очаг сенсибилизации создавали на участке спины площадью 3×3 см², с которого предварительно удаляли шерстную покров. ДНХБ наносили на участок кожи в дозе 0,1 мл 5% спиртово-ацетонового раствора (2:1). Животным с АКД 2-й группы через сутки после второй аппликации аллергена наносили 10% комбинированную мазь густого экстракта череды трехраздель-

ной и сухого экстракта корней солодки по схеме 1 раз в день в одно и то же время в течение 11 дней. Наблюдения за изменениями кожных покровов проводили в 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й и 11-й дни лечения после последнего применения аллергена ДНХБ.

С 2-го дня началось нанесение мази на область кожи животных, с аллергическим дерматитом. Тяжесть воспалительных проявлений кожи оценивали в баллах по И.В. Кутузову (1996): 0 баллов – отсутствие реакции; 0,5 балла – проявление изолированных красных пятен; 1 балл – диффузно-умеренная гиперемия; 2 балла – четкая гиперемия и отечность; 3 балла – резкое покраснение и значительный отек; 4 балла – образование геморрагических корок; 5 баллов – образование обширных язв.

Одновременно измеряли толщину кожной складки с помощью микрометра и локальную температуру электронным термометром.

В 1-й день кожа животных 1-й группы характеризовалась ограниченными красными пятнами, у некоторых развивалась диффузная гиперемия, в среднем состояние оценивалось в $0,6 \pm 0,1$ балла. На 3-й день эксперимента на коже обнаруживалась острая гиперемия, отек и геморрагические корки с большими язвами, оценка – $4,6 \pm 0,2$ балла. На 5-й

день выявлялись острое покраснение, отеки, мелкие язвы, оценка в среднем – $4,1 \pm 0,1$ балла. На 7-й и 9-й дни эти изменения сохранялись, состояние оценивалось соответственно в $4,3 \pm 0,3$ и $4,3 \pm 0,2$ балла. На 11-й день воспаление несколько уменьшалось, однако гиперемия, отек и некоторые геморрагические корки на коже сохранялись, оценка $3,5 \pm 0,2$ балла (табл. 1).

У некоторых животных 2-й группы в 1-й день наблюдались ограниченные красные пятна, незначительная диффузная гиперемия, оценка состояния – $0,6 \pm 0,1$ балла. К 3-му дню процесс был острым, с сильным покраснением, отеком, геморрагическими корками, небольшими ранами и оценивался в $4,7 \pm 0,15$ балла. С 5-го дня воспалительный процесс начал уменьшаться, наблюдались явная гиперемия, отек, сильное покраснение, геморрагические корки, состояние оценено в $4,2 \pm 0,2$ балла. С 7-го дня воспалительный процесс начал уменьшаться, с диффузной гиперемией, выраженной гиперемией, отеком, сильным покраснением, оценка $3,1 \pm 0,2$ балла. С этого дня наблюдались достоверные изменения по сравнению с контролем (9-й день $2,1 \pm 0,18$ балла, 11-й день $0,95 \pm 0,2$ балла).

Таблица 1

Тяжесть кожных процессов (балл) у морских свинок в динамике лечения контактного аллергического дерматита в эксперименте, $M \pm m$

Группа	День наблюдения					
	1-й	3-й	5-й	7-й	9-й	11-й
1-я (контроль)	$0,6 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,2$
2-я (10% мазь)	$0,6 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,15$	$4,2 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,2^*$	$2,1 \pm 0,2^*$	$0,95 \pm 0,2^*$

Примечание. * – $p \leq 0,001$ по сравнению с контролем.

Таблица 2

Толщина кожной складки (см) у морских свинок в динамике лечения контактного аллергического дерматита в эксперименте, $M \pm m$

Группы	Толщина кожной складки в см, дни наблюдения						
	исход	1-день	3-день	5-день	7-день	9-день	11-день
1-группа (контроль)	$0,26 \pm 0,02$	$0,45 \pm 0,02$	$2,28 \pm 0,09$	$2,98 \pm 0,14$	$3,14 \pm 0,17$	$2,25 \pm 0,05$	$1,7 \pm 0,1$
2-группа (10% мазь)	$0,24 \pm 0,02$	$0,41 \pm 0,01$	$1,42 \pm 0,02^*$	$2,72 \pm 0,11$	$1,93 \pm 0,09^*$	$1,32 \pm 0,05^*$	$1,01 \pm 0,09^{**}$

Примечание. а – $p \leq 0,001$; б – $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем.

Нами изучен еще один показатель аллергического дерматита – толщина кожной складки животных (табл. 2).

У морских свинок 1-й группы (контроль) толщина кожной складки до эксперимента в среднем составляла ($0,26 \pm 0,02$ см), на 3-й день увеличилась до $2,28 \pm 0,09$ см, на 5-й день – составляла $2,98 \pm 0,14$ см, на 7-й день – $3,14 \pm 0,17$ см. Только с 9-го дня толщина кожной складки начала уменьшаться, на 9-й день составив $2,25 \pm 0,05$ см, на 11-й день – $1,7 \pm 0,1$ см.

У животных 2-й группы толщина кожной складки до лечения в среднем была равна $0,24 \pm 0,02$ см, через один день после нанесения ДНХБ увеличилась до $0,41 \pm 0,01$ см, на 3-й день составляла $1,42 \pm 0,02$

см, на 5-й день $2,72 \pm 0,11$ см, а с 7-го дня наблюдалось достоверное уменьшение этого показателя по сравнению с контролем: на 7-й день – $1,93 \pm 0,09$ см, на 9-й день – $1,32 \pm 0,05$ см, на 11-й день – $1,01 \pm 0,09$ см.

В ходе эксперимента у морских свинок с контактным аллергическим дерматитом контролировали локальную температуру (рисунок).

У животных 1-й группы с 1-го по 7-й день локальная температура была слегка повышена, а к исходному уровню возвращалась к 9-дню. Во 2-й максимальное повышение локальной температуры у животных наблюдалось на 3-й день, а с 5-го дня она начинала снижаться.

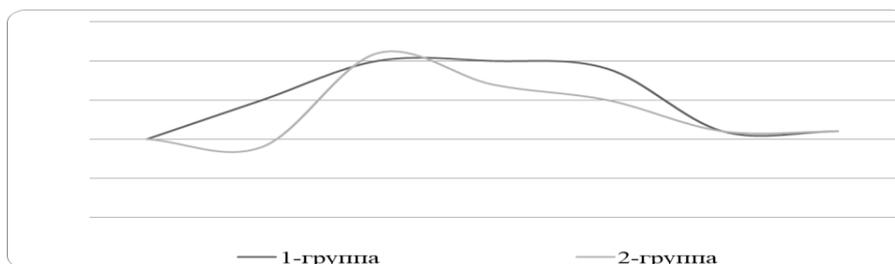


Рис. Локальная температура у морских свинок в динамике лечения контактного аллергического дерматита в эксперименте.

У животных 1-й группы (контроль) умеренные симптомы КАД, которые наблюдались в 1-й день, резко прогрессировали на 3-й день. Несмотря на то, что на 5-й день реакция частично снизилась, существенно она не изменилась до конца эксперимента. У животных 2-й группы КАД протекал в легкой форме в 1-й день, резко усилившись на 3-й день. С 5-дня признаки КАД начали уменьшаться, а с 7-дня наблюдалось достоверное уменьшение симптомов дерматита.

Толщина кожной складки у подопытных животных 1-й группы с 1-го до 7-го дня постепенно увеличилась, а с 9-го дня начала уменьшаться. Во 2-й группе толщина кожной складки у животных до 5-го дня увеличилась, а с 7-го дня эксперимента наблюдалось достоверное уменьшение этого показателя.

Таким образом, сравнительное изучение комбинированной 10%мази густого экстракта череды трехраздельной и сухого экстракта корня солодки из местного сырья при контактном аллергическом дерматите в эксперименте показало её эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ларкова И.А. Атопический дерматит у детей раннего возраста: эффективность и безопасность наружной противовоспалительной терапии // Мед. совет. – 2015. – №14. – С. 77-80.
2. Мачарадзе Д.Ш. Особенности лечения тяжелой формы атопического дерматита у детей // Вопр. соврем. педиатр. – 2013. – Т. 12, №4. – С. 130-

- 134.
3. Сабельникова Н.Н., Писарева Н.А., Кочкаров В.И. и др. Результаты сравнительного исследования фармакологической активности субмикроструктурированной субстанции лоратадина // Научный результат: Сетевой науч.-практ. журн. – 2015. – №3. – С. 61-63.
4. Abuabara K., Yu A., Okhovat J.P. et al. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies // Allergy. – 2018. – Vol. 73. – P. 694-704.
5. Brian B.J. Treatment-resistant atopic dermatitis: challenges and solutions // Clin. Cosmet. Invest. Dermatol. – 2019. – Vol. 12. – P. 181-192.
6. Lopez Carrera Y.I., Al Hammadi A., Huang Y.-H. et al. Dermatitis in the Developing Countries of Asia, Africa, Latin America, and the Middle East: F Review // Dermatol. Ther. – 2019. – Vol. 9. – P. 685-705.
7. Sophie N. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors // Ann. Nutr. Metab. – 2015. – Vol. 66 (suppl. 1). – P. 8-16.
8. Xiao Y., Hyang X., Jing D. et al. The Prevalence of Atopic Dermatitis and Chronic Spontaneous Urticaria Associated with Parental Socioeconomic Status in Adolescents in China // Acta Dermatovenerol. – 2019. – Vol. 99. – P. 321-326.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ НЕФРОНОВ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНЕРАЦИЙ ПРИ БЕЛКОВОМ ГОМЕОСТАЗЕ

Чиниева М.И., Рахматова М.Х.

Ташкентский государственный стоматологический институт

XULOSA

Inson va hayvonlarning ajralib- chiqarish tizimini tuzulishini murakkabligi va boshqa funktsional tizimlar bilan integratsiyaning eng yuqori darajasi bilan tavsiflanadi. Qon ta'minoti tizimi bilan buyrak qon bosimini, kislota-ishqor holatini, ion almashinuvini tizimli va funktsional tartibga soladi, qon aylanishining katta va kichik doiralari yurak va qon oqimini qayta tashkil qiladi. Homeostazni ta'minlash va tartibga solishning muhim organlaridan biri sifatida organizmdan metabolizmning yakuniy mahsulotlarini, osmotik faol moddalarni, kationlarni va anionlarni tanlab olib tashlashni amalga oshiradi.

Ushbu maqolada qon tomir glomerulus, proksimal va distal nefron qismlarini protein homeostazini tartibga solishda qayta qurish dinamikasini o'rganish natijalari keltirilgan.

Kalit so'zlar: buyraklar, oqsilni gomeostazasi, morfo-strukturaviy o'zgarishlar.

Выделительная система человека и животных характеризуется как сложностью организации [3,9], так и высочайшим уровнем интеграции с другими функциональными системами. Наряду с системой кровоснабжения, почка структурно и функционально регулирует артериальное давление, кислотно-основное состояние, обмен ионов, осуществляет ремоделирование сердца и кровотоков в большом и малом круге кровообращения [4,6,10]. В качестве одного из важных органов обеспечения и регуляции гомеостаза осуществляет селективное выведение из организма конечных продуктов обмена, осмотически активных веществ, катионов и анионов [1,2,7]. Кроме того, почки участвуют в синтезе ряда биологически активных веществ (эритропоэтин, ингибитор эритропоэза, дофамин, ренин, регуляторы метаболизма Ca^{++} , PO_4^{-3} , простагландины и др.).

Основные функции почек:

- осморегуляция,
- ,
- ионная регуляция (K^+ , Na^+ , Ca^{++} , PO_4^{-3} , CL^+ и др.),
- экскреция конечных продуктов обмена,
- регуляция кислотно-основного состояния крови,
- метаболизм белков, жиров и углеводов,
- синтез и секреция биологически активных веществ (ренин, эритропоэтин, кинины, $VitD_3$ и др.).

Указанные функции почек обеспечиваются такими физиологическими процессами, как ультрафилтрация, реабсорбция, секреция, внутри- и межсистемная интеграция.

SUMMARY

The excretory system of humans and animals is characterized by both the complexity of the organization and the highest level of integration with other functional systems. With the blood supply system, the kidney structurally and functionally regulates blood pressure, acid-base state, ion exchange, remodels the heart and blood flow in the systemic and pulmonary circulation. As one of the important organs for ensuring and regulating homeostasis, it selectively removes end products of metabolism, osmotically active substances, cations and anions from the body.

This work presents the results of studying the dynamics of rearrangement of the vascular glomerulus, proximal and distal nephron during the regulation of protein homeostasis.

Key words: kidneys, protein homeostasis, morpho-structural rearrangements.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение динамики перестройки сосудистого клубочка, проксимальных и дистальных отделов нефрона при регуляции белкового гомеостаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на половозрелых беспородных белых крысах массой 140-160 г, которые находились в удовлетворительных условиях вивариума института. В качестве нагрузки на почки использовался белок альбумин (6%), который вводился внутривентриально. Забивали крыс методом декапитации с последующим взятием материала через 1, 3, 7, 15 и 30 суток. При вскрытии состояние почки оценивалось визуально.

Микроскопические структуры канальцев и кровеносных капиллярчиков клубочка исследовали по методу D. Pease (1963). Для этого изготавливали полутонкие светооптические срезы толщиной 1-2 мкм, которые окрашивали (основной фуксин – метиленовый синий) по методу B. Munger (1967). Кусочки биоптатов, взятых из корковой и мозговой части почки крыс, подлежали фиксации в 2,5% растворе глутаральдегида (фиксатор D. Sabatini, 1963) с последующей дофиксацией в 1% растворе четырёхоксида осмия (фиксатор G. Millonig, 1962).

После обезвоживания в 100% спирте ткань биоптатов заливали в эпон-аралдитовую смесь. Срезы ткани 1-2 мкм изготавливали на ультрамикротоме LKB-V (фирма BROMMA Швеция). Ультратонкие срезы после контрастирования в цитрате свинца и уранилацетате просматривали в электрон-

ном микроскопе JEM 100S.

Морфометрические измерения изменений сосудистых клубочков и канальцев при нагрузке белком проводились при помощи цифрового микроскопа МИКРОМЕД 2 с гистологических препаратов, изготовленных из биоптатов по классическому методу гистологической техники. Данная модель цифрового микроскопа МИКРОМЕД 2 предназначена для морфологических исследований и снабжена программным обеспечением MINISEE, которое позволяет производить морфологические, фотометрические измерения, хромосомный анализ и выполнять трехмерную реконструкцию.

Данный метод предназначен для детального и целенаправленного рассмотрения биологических микроструктур с помощью светооптической микроскопии и позволяет изготовить тонкие срезы органов и тканей толщиной от 800 Å до 2 μ по сравнению с обычными парафиновыми срезами, толщина которых составляет от 2 μ и выше. За основу изготовления микроскопических срезов толщиной от 800 Å до 2 μ был взят классический метод заливки тканей в мономеры эпон и аралдита [7], применяемый в электронной микроскопии. Модернизация этого метода позволила изготавливать срезы с высо-

кой информативностью структур различных биологических объектов.

Суть метода заключается в том, что кусочки исследуемой ткани или органа проходят мягкое и постепенное трехкратное уплотнение, вместо классического метода однократного уплотнения, как это принято в электронной микроскопии. А именно, после фиксации в 2,5% забуференном растворе глутаральдегидовой кислоты (продолжительность фиксации ткани составляет 24 ч) гистологические препараты размером 5-10 мм³ (в зависимости от толщины стеклянного ножа), проходят этапы измерения и вычисления их плотности по формуле: $\rho = m/v$.

Полученные данные были подвергнуты математико-статистической обработке с вычислением ошибки средней арифметической по Петерсу, определением достоверности данных фактора Малденгауэра (или константы – k) по формуле

$$m = \pm a \cdot k$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Перестройка сосудистого клубочка почки, нефронов различных генераций изучалась в динамике опыта.

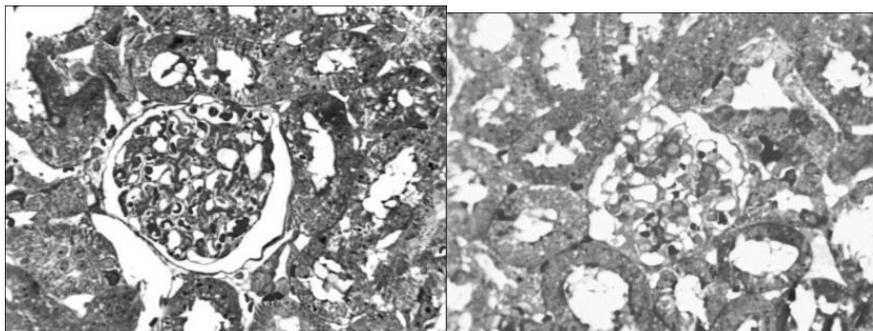


Рис. 1. Препарат почки на 7-е сутки. Окраска метиленовой синью, ув. 40×10.

Рис. 2. Препарат почки из контрольной группы. Окраска метиленовой синью, ув.40×10.

Как видно из рисунка 3, пик степени вовлеченности сосудистых клубочков в адаптивные реакции приходится на 7-е сутки. Фильтрационная функция почки определяется параметрами капилляров сосудистого клубочка, почечного тельца, мочевого пространства, расположенного между париетальным и висцеральным листками капсулы Шумлянского – Боумана. В связи с этим морфометрия осуществляется последовательно: почечные тельца (диаметр и площадь), сосудистый клубочек (диаметр и площадь), открытые капилляры.

Наряду с этим морфометрируются диаметр проксимальных и дистальных канальцев. Диаметр просвета канальцев почки определяется по разнице между его диаметром и высотой эпителия этого отдела.

Качественно и количественно непредсказуемо меняющегося питания, различный характер физических воздействий на организм и т.д. могут вызывать различные изменения КОС крови и, как следствие, конечной мочи.

На рис. 3 видны существенные изменения, которые происходят на 7-е сутки после белковой нагрузки.

На основании результатов морфологических исследований мы пришли к заключению, что гомеостатические резервные возможности в почке реализуются возрастанием доли сосудистых клубочков с большим количеством функционирующих кровеносных капилляров. Основные адаптационные преобразования стабилизируются к 30-му дню после введения альбумина.

ВЫВОДЫ:

1. Асинхронно функционирующие сосудистые клубочки обладают значительными резервными возможностями для адаптации и регуляции гомеостаза.

2. Морфологические данные характеризуют относительно ранние стадии развития экспериментальной хронической дисфункции почек (почечной дисфункции).

3. Степень и характер гистологических и мор-

фометрических изменений направлены на увеличение функционального резерва, поддержание гомеостаза, отражают многоуровневый принцип усложнения структур и функций почки, коррелируют с продолжительностью несбалансированного белкового питания.

4. Внутривентриальное введение раствора альбумина как вариант питания вызывает в почке количественные и качественные изменения.

5. Полученные результаты являются дополни-

тельным подтверждением необходимости более целенаправленного и настойчивого назначения диеты с ограничением белка для замедления темпов прогрессирования ХПН.

6. Нарушение иррационального питания приводит к структурным преобразованиям функции систем всасывания и может стать причиной тяжелых необратимых изменений, приводящих к развитию патологических процессов.

Таблица

Итоговая таблица математико-статистической обработки данных морфометрии почек крыс при различных этапах белкового питания							
Числовые значения вычислений среднего арифметического, ошибки среднего арифметического ($M \pm m$) и фактора достоверности (P%)							
Временные этапы микрофометрического исследования	1-сутки	3-сутки	7-сутки	15-сутки	30-сутки	Контроль	P%
S1- площадь почечного тельца (μ^2)	6155 \pm 169	6613 \pm 110	9251 \pm 109	6335 \pm 235	5977 \pm 123	5738 \pm 150	0,1
S2- площадь сосудистого клубочка (μ^2)	3685 \pm 106	4205 \pm 75	7434 \pm 148	3997 \pm 162	3755 \pm 119	3432 \pm 159	0,1
S- площадь полости капсулы клубочка (μ^2)	2455 \pm 112	2576 \pm 207	1867 \pm 70	2330 \pm 157	2228 \pm 66	2282 \pm 86	0,1
S3- площадь открытых капилляров сосудистого клубочка (μ^2)	1571 \pm 40	2178 \pm 24	5094 \pm 89	2111 \pm 272	1718 \pm 87	1751 \pm 62	0,1
S3/S2- клубочково-капсулярное отношение (%)	42 \pm 0,46	50 \pm 1,9	50 \pm 1,9	51 \pm 4,4	45 \pm 1,1	39 \pm 0,37	0,1
S4- площадь проксимального отдела нефрона (μ^2)	2978 \pm 68	3496 \pm 97	6861 \pm 306	3583 \pm 355	2878 \pm 129	2892 \pm 70	0,1
S5- площадь просвета проксимального отдела нефрона (μ^2)	1331 \pm 56	1899 \pm 57	4502 \pm 259	1981 \pm 284	1401 \pm 57	1231 \pm 69	0,1
S5/S4- отношение площадей (%)	44 \pm 1,4	53 \pm 0,3	65 \pm 0,9	54 \pm 2,8	49 \pm 1,7	42 \pm 1,6	0,1
S6- площадь дистального отдела нефрона (μ^2)	2084 \pm 108	3098 \pm 56	5858 \pm 85	2912 \pm 78	2844 \pm 102	1959 \pm 133	0,1
S7- площадь просвета дистального отдела нефрона (μ^2)	1044 \pm 61	1923 \pm 45	3830 \pm 42	1705 \pm 59	1443 \pm 77	954 \pm 55	0,1
S7/S6- отношение площадей (%)	49 \pm 1	60 \pm 0,6	65 \pm 0,9	59 \pm 0,9	50 \pm 1,1	49 \pm 1,1	0,1

Примечание. * – $p < 0,1$ по сравнению с контролем.



Рис. 3. Площадь клубочка, капсулы клубочка, открытых капилляров клубочка, полости капсулы клубочка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батюшин М.М., Пасечник Д.Г., Бобылёв Д.С. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как один из аспектов репарации почек в рамках хронической нефропатии // Нефрология. – 2015. – Т. 19, №5. – С. 77-80.
2. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования болезней почек // Нефрология. – 1999. – Т. 3, №4. – С. 23-27.
3. Брюханов В.М., Зверева А.Я. Роль почки в регуляции суточных ритмов организма // Нефрология. – 2010. – Т. 14, №3. – С. 17-31.
4. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В., Жариков А.Ю. Методические подходы к изучению функции почек в эксперименте на животных // Нефрология. – 2009. – Т. 13, №3. – С. 17-31.
5. Васильева И.А., Добронравов В.А., Панина И.Ю. и др. Качество жизни больных на различ-

- ных стадиях хронической болезни почек // Нефрология. – 2013. – Т. 17, №2. – С. 60-65.
6. Волощенко А.А., Таллаева С.В. Новый подход к выяснению гистофизиологических процессов в почечных клубочках. Сообщение 1. Функциональная роль капиллярной сети // Нефрология. – 1999. – Т. 3, №2. – С. 30-33.
7. Чиниева М.И. Морфологические изменения структур канальцевой и сосудистой систем почек при белковой нагрузке // Арх. внутр. медицины. – 2018. – Т. 8, №3. – С. 219-222.
8. Чиниева М.И. Структурные механизмы интеграции функциональных систем почек при регуляции белкового гомеостаза // Морфология. – 2018. – №3. – С. 308.
9. Чиниева М.И. Структурные механизмы интеграции функциональных систем почек при регуляции белкового гомеостаза // Вестн. восст. медицины. – 2018. – №5. – С. 25-28.
10. Юлдашев А.Ю., Чиниева М.И., Батырбекова Г.М. Морфологический эквивалент функциональных резервов капилляров сосудистого клубочка почки // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2018. – №3. – С. 22-25.

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК: 616.366-002: 616.1

ВОПРОСЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА У БОЛЬНЫХ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Абдурахманов М.М., Рузиев У.У.

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али Ибн Сино

XULOSA

Ushbu hujjat dekompensatsiyalangan yurak-qon tomir patologiyasi bo'lgan 122 ta bemorda o'tkir xolelsistit (O'X) patogenezi, tashxisi va davolashning o'ziga xos xususiyatlarini taqdim etadi. O'tkir xolatda prognozga sezilarli ta'sir ko'rsatadigan yurak-qon tomir tizimining asosiy kasalliklari ta'kidlangan. Jiddiy somatik kasalliklar ro'yhati keltirilgan, ular jarrohlik shifoxonalarda davolanayotgan yoshi kattaroq guruhdagi bemorlarda keng tarqalgan. O't pufagi va yurak-qon tomir tizimining yallig'lanish kasalligi o'rtasidagi patogenetik bog'liqlik tushuntirildi. O'tkir xolelsistit va turli xil ishemik yurak kasalliklarining (IHD) o'zaro kuchayishi muammosi ko'rib chiqiladi. Noinvaziv va invaziv (endovideosurgiya) diagnostika yangi usullari amaliyotga keng joriy etilayotgani qayd etildi. Diagnostika tadqiqot usullarining imkoniyatlari etarlicha batafsil yoritilgan. Nekrozning o'ziga xos biokimyoviy markerlarining roli ko'rsatildi: kreatin fosfokinaza (KFK), uning yurak fraksiyasi (YUF), troponin testi. O'tkir xolelsistit bilan og'rikan bemorlarda elektrokardiogramda mumkin bo'lgan o'zgarishlar va ularning paydo bo'lish sabablari tasvirlangan. O'tkir xolelsistit bilan og'rikan bemorlarda miokardning shikastlanish belgilari yordamida o'tkir miokard infarkti (OMI) ni aniqlash bo'yicha batafsil tavsiyalar berilgan. Ushbu hujjatda jarrohlik davolash usullarini tanlash bo'yicha ko'rsatmalar natijalari, sub- va dekompensatsiyalangan yurak-qon tomir patologiyasi bo'lgan

SUMMARY

The work presents the features of pathogenesis, diagnosis and treatment of acute cholecystitis in 122 patients with decompensated cardiovascular pathology. The main diseases of the cardiovascular system that significantly affect the prognosis in acute cholecystitis are identified. Severe somatic diseases are listed, which are frequent in patients of older age groups undergoing treatment in surgical hospitals. The pathogenetic relationship between inflammatory disease of the gallbladder and the cardiovascular system is explained. The problem of mutual burdening of acute cholecystitis and various manifestations of ischemic heart disease is considered. It was noted that new methods of non-invasive and invasive (endovideosurgery) diagnostics were widely introduced into practice. The possibilities of diagnostic research methods are described in sufficient detail. The role of specific biochemical markers of necrosis is shown: creatine phosphokinase, its cardiac fraction, troponin test. Possible changes in the electrocardiogram in patients with acute cholecystitis and the causes of their occurrence are described. Detailed recommendations for the detection of acute myocardial infarction in patients with acute cholecystitis using markers of myocardial damage are given. The results of indications to the choice of surgical treatment methods, the results of postoperative complications of acute cholecystitis in patients with sub- and decompensated cardiovascular pathology are described.

bemorlarda o'tkir xoletsistitning operatsiyadan keyingi asoratlari tavsiflanadi.

Kalit so'zlar: *o'tkir xoletsistit; o'tkir miyokard infarkti; kreatin fosfokinaz; endoskopik retrograd xolangiopankreatografiya; gipertonik kasallik; arterial gipertenziya; yurak etishmovchiligi.*

Актуальность лечения больных ОХ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией обусловлена высокой частотой данного заболевания, а также развитием взаимного отягощения патологий. Тяжелые соматические заболевания являются частыми, особенно у пациентов старших возрастных групп [1,12,13]. К ним относятся стенокардия нестабильная и стабильная высоких функциональных классов, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), гипертоническая болезнь (ГБ), идиопатические кардиомиопатии, нарушения ритма и проводимости сердца, острый инфаркт миокарда, легочная гипертензия (ЛГ), часто возникающая после тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Лечение таких больных – сложная проблема, летальность может достигать 17% [1,2,5,7,8].

Наиболее актуальна проблема взаимного отягощения острого холецистита и тяжелых проявлений ИБС, поскольку удельный вес последней среди всей сопутствующей патологии у таких пациентов достигает 60% [3,6]. Рефлекторные механизмы, водно-электролитные нарушения и инфекционно-токсические воздействия приводят к тому, что у больных острым холециститом часто имеются различные клинические проявления заболеваний сердца: нарушения ритма и нарушения проводимости. У больных ОХ встречаются преимущественно по типу неполной блокады правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ), реже – атриовентрикулярной блокады (АВ-блокады), очаговые изменения, чаще «псевдоинфарктные», но возможно и развитие инфаркта миокарда [9,12]. Понимание особенностей диагностики острого холецистита у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (тяжелой и среднетяжелой) крайне важно для выбора метода хирургического вмешательства и улучшения результатов лечения.

Вопросы оптимизации дооперационной диагностики и хирургической тактики до конца не решены [4,10,11]. Высокий уровень летальности среди таких пациентов, отсутствие единого подхода к критериям, которые позволяли бы дифференцированно подходить к выбору хирургической тактики и объему оперативного вмешательства с учетом состояния каждого больного в зависимости от характера выявленной патологии, служат основными предпосылками к изучению этого вопроса.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшение результатов лечения больных ОХ с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы путем разработки дифференцированного подхода к выбору тактики и сроков хирургического вмешательства.

Key words: *acute cholecystitis; acute myocardial infarction; creatine phosphokinase; endoscopic retrograde cholangiopancreatography; hypertonic disease; arterial hypertension; heart failure.*

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основу работы составили результаты наблюдения 122 больных острым холециститом с суб- и декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией, находившихся на лечении в 2018-2020 гг. Возраст пациентов колебался от 50 до 82 лет. Больных женского пола было 80 (72,7%). Средний возраст больных – 66,7±13,6 года.

Лабораторная диагностика включала клинический анализ крови, биохимический, общий анализ мочи, тропониновый тест, исследование газов крови, определение маркеров некроза миокарда – креатинфоскиназа (КФК) и ее сердечной КФК-МВ фракции. Из инструментальных методов диагностики применяли:

- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости;
- фиброгастроуденоскопию (ФГДС);
- электрокардиографию (ЭКГ);
- эхокардиографию (ЭхоКГ);
- холтеровское мониторирование ЭКГ сердца;
- диагностическую лапароскопию.

Для ранней диагностики инфаркта миокарда и подтверждения диагноза оценивали уровень КФК и КФК – МВ фракции, а в качестве маркера, высвобождающегося позднее – тропонин I. В анализах крови уровень КФК был равен 210 Ед/л у 67 (54,9%) больных, КФК-МВ фракции 40 Ед/л – у 45 (36,9%), тропонин I 0,2 нг/л – у 8,2%. При колебании этих показателей через 4, 8 и 12 часов отмечалось постепенное повышение их уровня на 70-80 Ед/л, что свидетельствовало о большом риске возникновения острой фазы ОИМ. Выполнение лапароскопии этим больным было противопоказано, так как при лапароскопической холецистэктомии вводимый углекислый газ вызывает кардиореспираторные расстройства, обусловленные применением карбоксиперитонеума: гипоксемию, гиперкапнию, дыхательный ацидоз, аритмии и циркуляторный коллапс. Чем выше отношение КФК-МВ (фермент локализуется преимущественно в миокарде) к общей креатинкиназе, тем большая вероятность того, что речь идет о повреждении миокарда. В миокарде соотношения ферментов следующее: КФК – 70%, КФК-МВ – 25-30%. Эти ферменты играют важную роль в ранней диагностике инфаркта миокарда (особенно МВ-фракция).

Биохимический анализ крови позволяет обнаружить увеличение активности фермента КФК-МВ через 4-8 часов после инфаркта миокарда, максимум достигается через 12-24 часа, снижение уровня происходит через 2-4 дня. В первые 12 часов после болевого приступа активность фермента повышалась в 89% случаев крупноочагового инфаркта миокарда и

в 62% случаев мелкоочагового инфаркта миокарда. Биохимический анализ крови позволял в 1-е сутки наиболее рационально определить активность фермента с интервалом 4-6 часов, в последующие дни – с интервалом 12 часов. Последовательное нарастание активности КФК и КФК-МВ фракции в час на 50% в течение определенного промежутка времени дало возможность с точностью до 94% отличить ОИМ от других состояний. Повторное увеличение активности КФК наблюдали при приступах тахикардии 20 пациентов (16,4%).

Нами была использована следующая формула для расчета индекса КФК-МВ фракции: индекс КФК-МВ (КФК-МВ×100): общая КФК. Индекс КФК-МВ выше 3-6% на фоне подъема общей КФК подтверждал диагноз инфаркта миокарда. В дополнении к КФК и КФК-МВ фракции для диагностики

ОИМ мы использовали тропониновый тест, так как тропонин (белок тропонинового комплекса миокарда) появляется в крови раньше (через 2,5 ч), чем КФК-МВ (4-5 ч), уровень его достигает максимума через 8-10 часов (первый пик) и на 3-4-е сутки (второй пик). Уровень тропонина нормализуется через 10-14 дней.

Всем пациентам, поступающим в экстренном порядке, в качестве предоперационной подготовки проводили инфузионную, спазмолитическую, антибактериальную, сердечно-сосудистую терапию (сердечные гликозиды, гипотензивные средства, антикоагулянты, диуретики, электролиты, антиоксиданты и антигипоксанты, вазодилататоры). Для оценки степени риска операции использовали шкалу физического состояния, предложенную L. Fleisher и K. Eagle (1996) (табл. 1).

Таблица 1

Шкала оценки риска периоперационных сердечно-сосудистых осложнений

Риск	Признак
Высокий	Давность ОИМ меньше месяца Нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения III-IV ФК Декомпенсированная сердечно-сосудистая недостаточность АВ-блокада II и III степени Гемодинамические значимые желудочковые аритмии. Наджелудочковые тахикардии Тяжелый порок сердца
Средний	Стенокардия напряжения I-II ФК Давний инфаркт миокарда (по данным анамнеза и ЭКГ). Компенсированная сердечно-сосудистая недостаточность. Сахарный диабет 2-го типа (инсулинзависимый)
Низкий	Пациенты старше 70 лет Данные ЭКГ: признаки гипертрофии левого желудочка, блокада левой ножки пучка Гиса, изменение сегмента ST и зубца T Несинусовый ритм Инсульт в анамнезе Артериальная гипертензия III ст. ГБ III ст.

Оценка тяжести состояния пациентов по физиологической шкале проводилась перед оперативным вмешательством по следующим параметрам:

- возраст пациента;
- артериальное давление;
- оценка сердечно-сосудистой системы;
- частота пульса;
- оценка дыхательной системы;
- водно-электролитный баланс;
- уровень гемоглобина;
- количество лейкоцитов;
- данные ЭхоКГ и ЭКГ.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (при отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всем пациентам, поступающим в экстренном порядке, в качестве предоперационной подготовки проводили инфузионную, спазмолитическую, антибактериальную, сердечно-сосудистую терапию (β-блокаторы, сердечные гликозиды, ингибиторы

АПФ, антикоагулянты, диуретики, электролиты, антиоксиданты и антигипоксанты, вазодилататоры).

Данные о частоте встречаемости заболеваний, влияющих на ход операции и анестезиологического пособия, а также на течение послеоперационного периода, представлены в таблице 2. Основным методом контроля проводимой предоперационной терапии и оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы, помимо клинических данных, являлась ЭКГ и ЭхоКГ (табл. 3, 4).

Как видно из таблицы 3, кардиотропная терапия позволила повысить показатель среднего значения фракции выброса ЛЖ. У 5 из 16 больных на фоне проводимых лечебных мероприятий удалось устранить имеющуюся систолическую дисфункцию, у 8 – скорректировать диастолическую дисфункцию. У 5 пациентов было установлено смещение исходного псевдонормального типа ТМДП в сторону спектра с нарушенной релаксацией, у 3 – исходного рестриктивного типа ТМДП в сторону псевдонормального. Учитывая стабилизацию функционального статуса больных на фоне консервативной терапии, такая динамика рассматривалась как улучшение функции ЛЖ. Наблюдая положительный эффект назначенной терапии и оценив имеющиеся риски развития

осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, было принято решение о возможности проведения хирургического вмешательства.

Таблица 2

Частота сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у больных острым холециститом

Сопутствующее заболевание	Число больных, абс. (%)
ИБС: атеросклеротический кардиосклероз	13 (10,7)
ИБС: ПИКС	11 (9,0)
ИБС: ОИМ	5 (4,1)
ИБС: ГБ II (функциональные изменения органов-мишеней) и III ст. (повреждения органов-мишеней)	22 (18,0)
ИБС: стенокардия напряжения III или IV ФК (ССС)*	18 (14,8)
Хроническая сердечная недостаточность III и IV ФК (NYHA)*	16 (13,1)
Бронхиальная астма, ИБС	3 (2,5)
ИБС: ЛГ, возникшая после ТЭЛА	22 (18,0)
Состояние после острого нарушения мозгового кровообращения	6 (4,9)
Ожирение III-IV ст.	6 (4,9)
Итого	122

Таблица 3

Данные Эхо-КГ обследования до и после кардиотропной терапии, абс. (%)

Параметры	Основная группа больных, n=122	
	при поступлении	после лечения
ФВ, %, среднее значение	13 (10,7) 52,6±3,9	13 (10,7) 53,2±3,6
Систолическая дисфункция (45% < ФВ < 50%)	16 (13,1)	11 (9,0)
Диастолическая дисфункция: - ТМДП с нарушенной релаксацией; - ТМДП псевдонормальный - ТМДП рестриктивный	24 (19,7) 19 (15,6) 5 (4,1)	24 (19,7) 14 (11,5) 2 (1,6)
Гипертрофия миокарда (ИММ-ЛЖ > 117 г/м ²)	38 (31,1%)	38 (31,1%)
Легочная гипертензия: - умеренной степени (20 < ДЛА сред. < 40 мм рт. ст.) - значительной степени (40 < ДЛА сред. < 60 мм рт. ст.)	13 (10,7) 5 (4,1)	9 (7,4) 4 (3,3)

Примечание. ФВ – фракция выброса ЛЖ; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ТМДП – трансмитральный диастолический поток; ДЛА сред. – среднее давление легочной артерии.

Таблица 4

Результаты эхокардиографии обследования до и после кардиотропной терапии, абс. (%)

Параметры	Основная группа больных, n=122	
	при поступлении	после терапии
ИБС: АКС	14 (11,5)	14 (11,5)
ИБС: ПИКС	11 (9,0)	10 (8,2)
ИБС: острейшая стадия ИМ	4 (3,3)	-
ИБС: стенокардия напряжения III или IV ФК	18 (14,8)	10 (8,2)
Тахикардия	6 (4,9)	-
Брадикардия	9 (7,4)	-
Гипертрофия правого предсердия	8 (6,6)	7 (5,7)
Гипертрофия левого предсердия	10 (8,2)	10 (8,2)
Гипертрофия правого желудочка	11 (9,0)	9 (7,4)
Гипертрофия левого желудочка	11 (9,0)	9 (7,4)
Фибрилляция предсердий, АВ-блокада I степени на фоне синусового ритма и инверсии зубцов Т в отведениях V2-V3	20 (16,4)	10 (9,0)

Как видно из таблицы 4, кардиотропная терапия позволила купировать проявления тахикардии и брадикардии у 15 пациентов, выявить острейшую стадию ОИМ в 3,3% случаев. Этим пациентам была проведена своевременная кардиальная терапия, спазмолитическая терапия с последующей госпитализацией в кардиологическое отделение. У 8 больных удалось нормализовать синусовый ритм и ин-

версию зубца Т в отведениях У2-У3.

Объем хирургического вмешательства определялся:

- общим состоянием больного,
- тяжестью сопутствующей патологии,
- состоянием желчных протоков,
- наличием механической желтухи.

Сопоставив результаты диагностических (лабо-

ракторно-инструментальных) исследований и данные шкалы оценки тяжести состояния пациента, пришли к такому результату: у 40 (32,8%) пациентов имеется высокий периоперационный риск сердечно-сосудистых осложнений. У этих пациентов была выявлена совокупность следующих патологических процессов: давность ОИМ меньше месяца, АВ-блокада II степени, гемодинамические значимые желудочковые аритмии. По данным ЭКГ – стенокардия напряжения IV ФК, брадикардия. По данным ЭхоКГ отмечалось снижение фракции выброса 30% ЛЖ на фоне диффузного поражения миокарда ПЖ и ЛЖ. В анализах крови у этих пациентов уровень КФК составил 210 Ед/л, КФК-МВ фракции – 40 Ед/л, тропонин I – 0,2 нг/л. При колебании этих показателей через 3, 4 и 8 часов отмечалось постепенное повышение их уровня на 70-80 Ед/л, что свидетельствовало о большом риске возникновения острой фазы ОИМ. Выполнение лапароскопии этим больным было противопоказано, так как при лапароскопической холецистэктомии вводимый углекислый газ вызывает следующие кардиореспираторные расстройства, обусловленные применением карбоксиперитонеума: гипоксемию, гиперкапнию, дыхательный ацидоз, аритмии и циркуляторный коллапс. Внутривнутрибрюшное давление обычно колеблется от 12 до 20 мм рт. ст.

Большинство авторов сходятся во мнении, что чем выше давление, тем более выражены возникающие гемодинамические нарушения, однако было установлено, что даже умеренные значения давления карбоксиперитонеума – 10-14 мм рт. ст. – могут приводить к возникновению серьезных гемодинамических нарушений. У этой категории пациентов применяли холецистэктомию из минилапаротомного доступа. Показаниями являлись:

- давность ОИМ меньше месяца;
- АВ-блокада III степени;
- нарастающий уровень маркеров некроза миокарда через 3, 4 и 8 часов на 7080 Ед/л;
- деструктивный бескаменный холецистит;
- снижение фракции выброса ЛЖ менее 30%;
- нестабильная стенокардия III-IV ФК.

Из группы высокого риска у 4 (3,3%) пациентов с холедохолитиазом было выполнено дренирование желчных протоков (ЖП) под УЗ-контролем (при катаральном холецистите). Этим пациентам была проведена адекватная медикаментозная терапия, благодаря которой приступ острого холецистита был купирован.

Показания к дренированию ЖП под контролем УЗИ::

- УЗ-признаки катарального холецистита;
- холедохолитиаз;
- гемодинамически значимая желудочковая аритмия;
- АВ-блокада III ст.

У 5 (4,1%) больных группы высокого риска применяли эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) с эндоскопической папиллосфинктеротомией (ЭПСТ). Показаниями

являлись:

- нарастающий уровень билирубина;
- конкремент в общем желчном протоке менее 1,5 см.
- ЛГ >35 мм рт. ст. (систолическое давление) и диастолическое >20 мм рт. ст.;
- гемодинамические значимые желудочковые аритмии;
- давность ОИМ меньше месяца;
- при колебании или нарастании уровня маркеров миокарда (возникает риск ОИМ);
- фракция выброса ЛЖ <40%.

У этой категории пациентов выполнили только ЭПСТ. После малоинвазивного вмешательства больные выписывались с рекомендациями выполнения холецистэктомии только по жизненным показаниям. У 11 (9,0%) больных была выполнена ЭПСТ с последующим выполнением холецистэктомии. В этой группе не наблюдалось нарушения ритма и проводимости сердца, фракция выброса ЛЖ была в среднем $50 \pm 10\%$.

Лапароскопическая холецистэктомия была выполнена у 65 (53,3%) больных со средним и низким риском, диагностическая лапароскопия осуществлена у 4 (3,6%) пациентов с последующей конверсией доступа во всех случаях, так как имелся плотный инфильтрат в области шейки желчного пузыря. Еще 2 больным начата ЛСХЭ, и конверсия выполнена из-за кровотечения из ложа желчного пузыря. Даже пациентам со средним оперативным риском выполнение лапароскопии с повышенным внутрибрюшным давлением противопоказано, так как карбоксиперитонеум может вызвать кардиореспираторные расстройства (гипоксемию, гиперкапнию, дыхательный ацидоз, аритмии и циркуляторный коллапс). Внутривнутрибрюшное давление (ВВД) при этом обычно колеблется от 12 до 20 мм рт. ст., поэтому у этой категории пациентов ЛСХЭ выполняли с минимальным ВВД – 6-9 мм рт. ст., а визуализация улучшалась за счет введения дополнительного 5 троакара, который устанавливали в правом подреберье на 3-5 см ниже 3-го троакара. Этот троакар использовали для низведения печечно-двенадцатиперстной связки, что и улучшало доступ к операционной зоне. При ВВД 6-9 мм рт. ст. не приходилось наклонять пациента в положение Фовлера. Общая летальность в группе составила 2,7% (3 больных), причиной летальных исходов была ТЭЛА. Эти пациенты страдали ожирением III и IV степени, индекс массы тела более 36,4% ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ:

1. Методом выбора лечения острого холецистита при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у больных низкого и среднего операционного риска является лапароскопическая холецистэктомия.

2. Больным высокого операционного риска следует выполнять холецистэктомию из минидоступа.

3. Лапаротомия в лечении острого холецистита у этой категории пациентов должна быть вынужденным методом при развитии осложнений желчно-

каменной болезни (перитонит, перивезикальный абсцесс, плотный инфильтрат) и высоком риске повреждения желчевыводящих путей.

Таблица 5

Послеоперационные осложнения

Метод операции	Осложнение	Всего больных, абс. (%)
Лапаротомия	Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – у 3 (2,5%) пациентов. Ранняя послеоперационная кишечная непроходимость – у 5 (4,1%) Нагноение послеоперационной раны – у 8 (6,6%)	16 (13,1)
Минидоступ	Серома послеоперационной раны – у 9	9 (7,4)
Лапароскопия	Нагноение троакарной раны – у 4	4 (5,3)

4. У пациентов высокого риска, при наличии конкрементов менее 15 мм следует выполнять ЭПСТ, кроме случаев, когда оперативное лечение показано в течение суток.

5. Холецистостомию следует применять у пациентов с высоким операционным риском и при наличии УЗ-признаков деструктивного холецистита.

6. Чрескожное чреспеченочное наружное (наружновнутреннее) дренирование желчных протоков показано пациентам с высоким операционным риском, при выявлении ультразвуковых признаков катарального холецистита, механической желтухи, вызванной стриктурой холедоха, а также при холангите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азбаров А.А., Бутовский С.А. Коррекция кардио-респираторных нарушений при лапароскопической холецистэктомии // Анест. и реаниматол. – 2010. – №2. – С. 24-28.
2. Алексеев А.М., Баранов А.И., Серебренников В.В. Сравнительная оценка методов хирургического лечения при остром холецистите // Сибирский мед. журн. – 2012. – Т. 108, №1. – С. 32-34.
3. Баранов Г.А., Кононенко С.Н., Харламов Б.В. и др. Пневмоперитонеум как фактор хирургической агрессии // Сборник тезисов 11-й Московского международного конгресса эндоскопической хирургии. – М., 2012. – С. 39-40.
4. Бокиев Ф.Б., Усманов Н.У., Курбанова М.А. Острый холецистит и лапароскопическая холецистэктомия у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом // Докл. АН РТ. – 2011. – Т. 54, №10. – С. 856-862.
5. Глушков Н.И., Гурина А.В., Кветный М.Б., Аминов Д.Х. Пункционно-дренирующие вмешательства под контролем УЗИ в лечении острого холецистита у больных пожилого и старческого возраста // Вестн. Рос.

воен.-мед. акад. – 2014. – №2. – С. 241-242.

6. Каримов Ш.И., Ким В.Л., Хакимов М.Ш. Выбор хирургического лечения острого холецистита у больных с повышенным операционным риском // Анналы хир. гепатол. – 2004. – Т. 9, №1. – С. 115-119.
7. Коханенко Н.Ю., Луговой А.Л., Данилов С.А. и др. Особенности патогенеза, клинического течения и диагностики острого холецистита у больных с декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией // Педиатрия. – 2015. – Т. 6, №4. – С. 56-61.
8. Панфилов Б.К., Малярчук В.И., Степанов Н.В., Шелепин А.А. Важность эхокардиографии в прогнозе исходов острого холецистита у больных пожилого возраста // Клин. хир. – 2012. – №3. – С. 11-13.
9. Bickel A., Hoffman R.S., Loberant N. et al. Timing of percutaneous cholecystostomy affects conversion rate of delayed laparoscopic cholecystectomy for severe acute cholecystitis // Amer. Surg. – 2010. – Vol. 76, №7. – P. 708-712.
10. Liu Y.Y., Yeh C.N., Lee H.L. et al. Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder disease in patients with severe cardiovascular disease // Wld J. Surg. – 2011. – Vol. 33, №8. – P. 1720-1726.
11. Morse B.C., Smith J.B., Lawdahi R.B., Roettger R.H. Management of acute cholecystitis in critically ill patients: contemporary role for cholecystectomy and subsequent cholecystectomy // Amer. Surg. – 2010. – Vol. 76, №7. – P. 708-712.
12. Nemati M.H. Triple coronary pathologies complicated by acute cholecystitis // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2013. – Vol. 11, №1. – P. 125-126.
13. Ribeiro C., Pinho A., Graga L. et al. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis in the elderly // Hepatogastroenterology. – 2014. – Vol. 61 (129). – P. 18-21.

УДК: 615.874+616-036.12

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЗЕРНОВОГО СОРГО (ДЖУГАРЫ) В ДИЕТОТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (обзор литературы)

Зокирходжаев Ш.Я., Худойберганов А.С., Дусчанов Б.А., Шомуродова Н., Масобиров Р.П.
Ташкентская медицинская академия,
Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии

ХУЛОСА

Сорго (оқ жўҳори) озуқавий хусусиятлари илмий адабиётларда ёритилган бўлсада, лекин уни диетологияда, яъни беморларда парҳез таомнома шаклидаги тадқиқотлар етарли ўрганилмаган. Сорго биокимёвий таркиби оқсил, аминокислоталар, витаминлар, углеводлар, ёғ кислоталари ва минералларга бой. Айниқса уларни жўҳори таркиби билан солиштирилганда айрим аминокислоталар, витаминлар ва микроэлементлар миқдори жуда юқоридир. Маълумки сурункали касалликлар, жумладан сурункали гепатитлар, жигар циррози, қандли диабет, атеросклероз ва бошқалар модда алмашинуви бузилиши билан кечади. Уларни даволашда нафақат фармакотерапия, балки анъанавий диетотерапияни маҳаллий маҳсулотлар билан бойитган ҳолда такомиллаштириши долзарб масалалардан ҳисобланади. Сорго глютеин тутмагани учун глютеинсиз диетада қўлланилиши, алмашинмайдиган аминокислоталар, В-витаминлар гуруҳи, дисахаридларни озлиги, зарур микроэлементлар тутиши каби хусусиятларни жигар касалликлари, подагра, қандли диабет, атеросклероз касалликлари диетотерапиясида ўз самарасини беради.

Калит сўзлар: сорго, диет терапия.

Сорго (джугара – лат. Sorghum) – род однолетних и многолетних травянистых растений семейства Злаки, или Мятликовые (Poaceae). Семена сорго уже несколько тысяч лет являются ценным основным продуктом питания в тёплых климатических зонах. В Узбекистане – ценная кормовая и зерновая культура. В зонах Приаралья зерновое сорго выращивали тысячелетиями, данная продукция являлось основным видом зерна в рационах питания. Имеются многочисленные исследования, посвященные применению сорго только в качестве кормовой культуры [2,8,21] и отсутствуют данные о применении данной продукции в диетологии.

Специалистами сельского хозяйства зарубежных стран изучены пищевая ценность, а также аминокислотный состав и содержание витаминов в зерновом сорго [8]. По данным авторов [10,15], содержание углеводов составляет около 60-75%. Белки составляют 8-13%, жиры – 3-6%. Белок сорго, большая часть которого состоит из незаменимых аминокислот, очень хорошо усваивается.

Данные об аминокислотном составе зернового

SUMMARY

Although the nutritional properties of sorghum (white oats) have been covered in the scientific literature, it has not been sufficiently studied in dietetics, i.e. in the form of dietary supplements in patients. The biochemical composition of sorghum is rich in protein, amino acids, vitamins, carbohydrates, fatty acids and minerals. The amount of some amino acids, vitamins and trace elements is very high, especially when compared to the composition of oats. It is known that chronic diseases, including chronic hepatitis, liver cirrhosis, diabetes, atherosclerosis, etc., are accompanied by metabolic disorders. Improving not only pharmacotherapy but also traditional diet therapy by enriching them with local products is a topical issue in their treatment. Sorgho is effective in the treatment of diseases of the liver, gout, diabetes, atherosclerosis, such as the use of gluten-free diet due to gluten intolerance, essential amino acids, B-vitamins, disaccharide deficiency, essential micronutrient retention.

Key words: sorghum, diet therapy, chronic diseases.

сорго приведены в таблице 1.

В настоящее время известно следующее значение основных незаменимых аминокислот [19,20]:

- валин играет роль в координации движения животных, функции нервных систем;
- изолейцин обеспечивает нормализацию азотистого баланса, рост и развитие;
- лейцин является биологически активным веществом, стимулирующим образование инсулина в β-клетках поджелудочной железы, поддерживает нормальное функционирование почек и щитовидной железы;
- лизин входит в триаду аминокислот (лизин-триптофан-метионин), особенно учитываемых при определении общей полноценности питания. Недостаток лизина в пище приводит к нарушению кровообразования, снижению количества эритроцитов и уменьшению содержания в них гемоглобина. При недостатке лизина происходит нарушение азотистого равновесия, истощение мышц, нарушение кальцификации костей, наблюдаются изменения в печени и легких;

- триптофан участвует в образовании сывороточных белков и гемоглобина. Он связан с обменом никотиновой кислоты и необходим для ее образования;

- метионин играет важную роль в нормализации процессов метилирования и трансметилирования, протекающих в организме. Метильные группы метионина используются для синтеза холина – вещества, обладающего высокой биологической ценностью, являющегося наиболее сильным липотропным средством. Он оказывает влияние на обмен жиров и фосфолипидов в печени и играет важную роль в

профилактике и лечении атеросклероза, гепатоза, а также ожирения;

- треонин относится к веществам, необходимым для взаимодействия белков, липидов и витаминов;

- фенилаланин связан с функцией щитовидной железы и надпочечников.

Известно, что пища с достаточным количеством белков, жиров, углеводов и минеральных веществ не является полноценной, если она не содержит витаминов.

Таблица 1

Аминокислотный состав зернового сорго, в 100 г

Аминокислоты незаменимые	2000 ккал, %	
Лейцин (лей, Leu, L)	1,5 г	62,0
Триптофан (три, Trp, W)	0,12 г	50,0
Треонин (тре, Thr, T)	0,35 г	37,0
Изолейцин (иле, Ile, I)	0,43 г	35,0
Фенилаланин (фен, Phe, F)	0,55 г	35,0
Валин (вал, Val, V)	0,56 г	35,0
Метионин (Мет, M)	0,17 г	18,0
Лизин (лиз, Lys, K)	0,23 г	12,0

Белково-энергетический и липидный обмен, в частности, биохимия аминокислот и липидов, связаны с общим обменом и всеми витаминами (табл. 2), являющимися существенными пищевыми факторами в поддержании нормального функционирования всех систем организма. Так, исследованиями уста-

новлено, что при белковой недостаточности повышается выделение с мочой рибофлавина [3]. В печени и коронарных мышцах крыс, содержащихся на диете с недостатком белка, снижено содержание связанного рибофлавина и флавинодинуклеотидов [5,14,18].

Таблица 2

Состав витаминов в зерновом сорго в 100 г

Витамины	2000 ккал, %	
Пиридоксин (витамин В ₆)	0,44 мг	32,0
Тиамин (витамин В ₁)	0,33 мг	30,0
Ниацин (экс-витамин В ₃)	3,7 мг	23,0
Фолат как группа соединений фолиевой кислоты витамин В ₉ , В ₁₁	20 мкг	10,0
Рибофлавин (витамин В ₂)	0,1 мг	7,0
Пантотеновая кислота (витамин В ₅)	0,37 мг	6,0
Витамин Е, α-токоферол (ТЭ, E307)	0,5 мг	4,0

Витамины группы В представляют интерес в связи с их коферментными свойствами, значением в белковом и липидном обменах [11].

Доказано [14], что витамины группы В, фолиевая кислота участвуют в углеводном, белковом обмене, способствуют лучшей усвояемости пищи, принимают участие в ферментных системах, регулирующих окислительно-восстановительные процессы.

Данные о содержании минеральных веществ в зерновом сорго представлены в таблице 3.

Приводим краткие сведения о некоторых особо важных для организма человека минеральных элементах.

Магний. Активирует гексокиназу, глюкокиназу, ДНК-полимеразу. Недостаточность магния ведет к накоплению в клетках кальция и потере калия.

Медь. Высокая биологическая активность меди выражается в существенном влиянии на функцию роста, гемопоэз, иммуногенез, тканевое дыхание.

Наиболее важной функцией меди является ее роль в концевых оксидазах (цитохромоксидаза, оксидаза аскорбиновой кислоты, тироназа).

Марганец. Участвует в окислительно-восстановительных процессах, активизируя карбоксилазу в процессах спиртового брожения и аэробного окисления углеводов.

Фосфор. Является одним из важнейших биогенных элементов. Присутствует в клетках в виде орто- и пирофосфорной кислот и их производных, а также входит в состав нуклеотидов, нуклеиновых кислот, фосфопротеидов, фосфолипидов, многих коферментов [11].

Данные о содержании общего белка (протеина) в зерновом сорго и кукурузе представлены на рис. 1.

Из рисунка 2 видно, что аминокислотный состав зерна кукурузы составил 7,72%, а зерна сорго – 8,91%, то есть выше, чем в зерне кукурузы на 1,19%.

Содержание микроэлементов в зерне сорго было больше, чем в кукурузе, составляя 39,75% (рис. 3).

Таблица 3

Содержание минеральных веществ в зерновом сорго, в 100 г

Микроэлементы незаменимые		2000 ккал, %
Mg	165 мг	44,0
P	289 мг	41,0
K	363 мг	18,0
Ca	13 мг	2,0
Na	2 мг	<0,1
Mn	1,6 мг	80,0
Cu	0,28 мг	28,0
Fe	3,4 мг	24,0
Se	12 мкг	22,0
Zn	1,7 мг	17,0

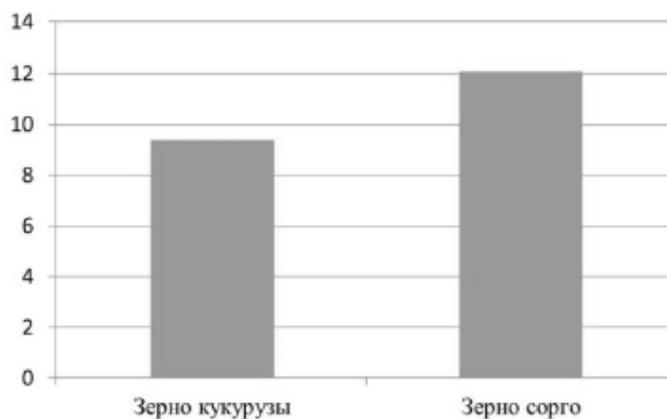


Рис. 1. Содержание общего белка в кукурузе и зерновом сорго, %.

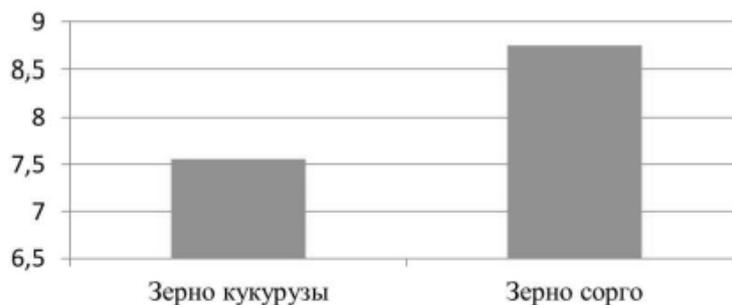


Рис. 2. Сумма аминокислот зерна кукурузы и сорго, %.

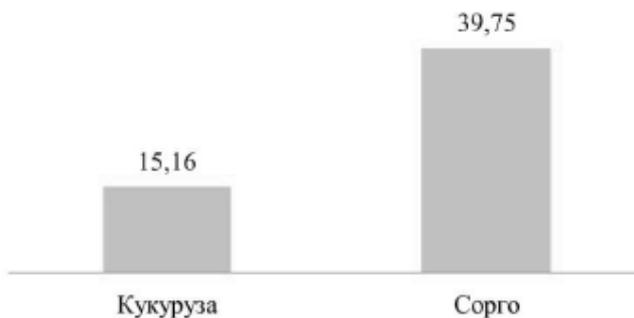


Рис. 3. Содержание холина в зерне кукурузы и сорго, мг/кг.

В организме кальций необходим для нормального формирования костной ткани, также он является

активатором ферментов систем и функций свертывания крови. Фосфор тесно в организме связан с

кальцием, он играет важную роль в углеводном обмене, активирует некоторые ферменты, принимает участие в создании буферности в крови и тканях.

Так, содержание кальция и фосфора в зерне сорго было выше, чем в зерне кукурузы соответственно на 0,56 и 0,57 г/кг. Содержание калия в зерне сорго составило 3,54, что было больше, чем в зерне кукурузы на 0,11 г/кг.

Около половины железа сконцентрировано в гемоглобине, который выполняет в организме дыхательную функцию. Недостаток данного микроэлемента в первую очередь вызывает снижение синтеза гемоглобина, резистентности организма, а также замедление темпов роста. Содержание железа в зерне сорго составляло 48,16 мг/кг, а в кукурузе –

42,87 мг/кг.

В организме цинк необходим для формирования иммунной системы, нормального роста, развития репродуктивных органов, кожного и волосяного покрова. Цинка в зерне сорго также было больше, чем в зерне кукурузы на 1,79 мг/кг.

Недостаток таких микроэлементов, как марганец, медь и кобальт в организме приводит к снижению интенсивности роста, продуктивности, нарушению строения костной ткани, а также вызывает депигментацию и потерю волос, хрупкость и недоразвитость костяка. Содержание меди, марганца и кобальта в сорго было выше, чем в кукурузе соответственно на 3,32, 10,67 и 0,18 мг/кг (рис. 4).

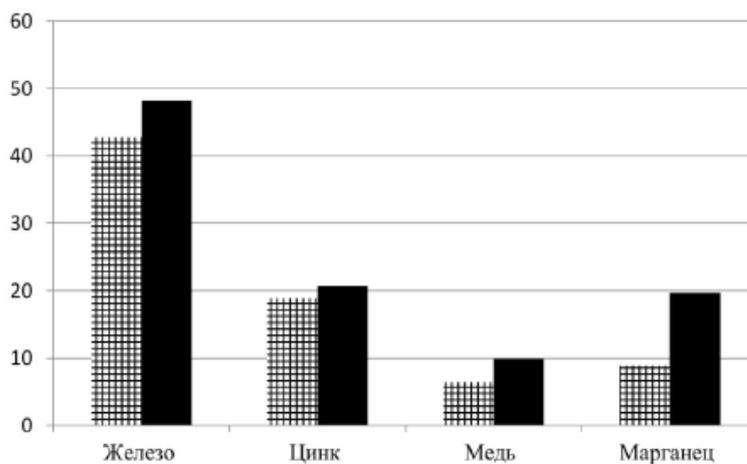


Рис. 4. Содержание микроэлементов в зерне кукурузы и сорго, мг/кг.

Хронические заболевания сопровождаются существенными нарушениями обмена веществ и клеточного метаболизма, которые определяют исход болезни [13,17]. Так, при хронических заболеваниях печени (гепатиты, гепатозы, циррозы) нарушается белкосинтетическая функция с явлениями гиподиспротеинемии, формируется дисбаланс аминокислотного спектра [4,6,17].

При хронических заболеваниях печени часто отмечается снижение белка и его фракции, незаменимых аминокислот и витаминов группы В. При этом диета, обогащенная белками, особенно растительного происхождения, имеет важное значение в диетотерапии больных [6,16].

Сахарный диабет развивается с нарушением углеводного и липидного обмена, подагра – с нарушением обмена мочевой кислоты, при гипертонии, атеросклерозе и сердечных заболеваниях изменяется белковый, липидный, также водно-солевой обмен. В организме людей с генетической предрасположенностью к целиакии в одной из фракций глютена развивается иммунная воспалительная реакция, которая в первую очередь повреждает стенки тонкого кишечника.

Глютен – сложный белок, который входит в состав зерна многих злаковых культур, таких как пшеница, рожь, овес и ячмень. Отсутствие глютена

в составе сорго позволяет применять его при целиакии в виде крупы, муки и изделий из этой муки.

Наряду с фармакотерапией, необходима коррекция обмена веществ при хронических заболеваниях, для чего необходимо оптимизировать диетотерапию, особенно применяя местные продукты питания. Так как сорго в большом количестве содержит белки, незаменимые аминокислоты, витамины и микроэлементы, липотропные вещества, отсутствие глютена позволяет использовать его в диетотерапии при хронических заболеваниях с нарушением метаболизма. В диетотерапии этих заболеваний в рацион питания можно включить сорго в виде каши после разработки диетологами рецептуры блюда.

ВЫВОДЫ:

1. Сравнительно высокое содержание витаминов группы В, незаменимых аминокислот, клетчатки, низкое содержание моно- и дисахаридов в сорго позволяют рекомендовать сорго в диетотерапии при подагре, сахарном диабете, атеросклерозе, артрозах и других заболеваниях.

2. Значительное содержание белков, незаменимых аминокислот, липотропных веществ, в частности холина, витаминов и минералов, также позволяет рекомендовать блюда из сорго при диетотерапии при хронических заболеваниях печени.

3. Отсутствие глютена позволяет рекомендовать зерновое сорго в качестве безглютеновой диеты при целиакии.

4. Преимущества пищевой ценности и биохимического состава сорго перед кукурузными зернами позволяет рекомендовать его для здорового и лечебного питания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахритдинов Ш.С., Худойбергганов А.С. Нутрициология. – Тошкент, 2000. – 260 б.
2. Бугай И.С., Кононенко С.И. Нетрадиционные компоненты комбикормов // Изв. Горского гос. аграрного ун-та. – 2012. – Т. 49, ч. 1-2. – С. 134-136.
3. Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Никитина В.А. и др. Влияние биологически активных добавок к пище с различным содержанием витаминов на витаминный статус человека // Вопр. питания. – 2002. – №1-2. – С. 27-31.
4. Зокирходжаев Ш.Я., Азизов С.З., Мухамеджанов Н.З. Здоровое и лечебное питание – ключ к активному долголетию. – Ташкент, ИПТД Узбекистан, 2019. – 464 с.
5. Исраилова Г.М., Худайбергганов А.С. Выявление группы риска сердечно-сосудистых заболеваний по алиментарным факторам // Мед. журн. Узбекистана. – 1999. – №1. – С. 69-70.
6. Каримов Ш.И. Соғлом овқатланиш-саломатлик мезони. – Toshkent: O'zbekiston НМИУ, 2015. – 328 б.
7. Кононенко С.И., Бугай И.С. Сырьевой ресурс кормопроизводства – кормовое сорго // Сб. науч. тр. Ставропольского науч.-иссл. ин-та животноводства и кормопроизводства. – 2012. – Вып. 5. – С. 221-225.
8. Кононенко С.И., Кононенко И.С. Сорго для бройлеров // Агробизнес. – 2010. – №2 (3). – С. 42-43.
9. Рахимов Ш., Гафурова Ф.К. Тошкент: Ўзбекистон миллий энциклопедияси, 2014. – 680 б.
10. Семенов В.В., Кононенко С.И., Кононенко И.С. Питательность и аминокислотный состав сортов зерна сорго, используемых в кормлении животных // Сб. науч. тр. Ставропольского науч.-иссл. ин-та животноводства и кормопроизводства. – 2011. – Вып. 4. – С. 86-88.
11. Спиричев В.Б. Современные представления о роли витаминов в питании // Методы оценки и контроля витаминной обеспеченности населения. – М., 1984. – С. 3-25.
12. Хидоятова Ш.К., Ульченко Н.Т. и др. // Химия природ. соед. – 2012. – №2. – С. 657.
13. Alaedini A., Green P.H. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder // Ann. Int. Med. – 2005. – Vol. 142. – P. 289-298.
14. Andersen C. Vita miner i plenter. Ugeskrift for Lørdsborg // 1990. – Bd. 125. – S. 471-474.
15. Awika J.M., Rooney L.W. Sorghum phytochemicals and their potential impact on human health // Phytochemistry. – 2004. – Vol. 125. – P. 12-16.
16. Beatty S.J., Mehta B.H., Rodis J.L. Decreased warfarin effect after initiation of high-protein, low-carbohydrate diets // Ann. Pharmacother. – 2005. – Vol. 39. – P. 744-777.
17. Festi D., Colecchia A., Sacco T. et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance // Obes. Rev. – 2004. – Vol. 5. – P. 27-42.
18. Gastrointestinal Disease // C.M. Mueller; ed. The A.S.P.E.N. Adult Nutrition Support Core Curriculum. – 2nd ed. – Silver Spring Md: American Society of Enteral and Parenteral Nutrition. – 2012. – 429 P.
19. Low Microbial Nutrition Therapy. In: Nutrition Care Manual. Academy of Nutrition and Dietetics; Updated annually. Available at: nutritioncaremanual.org. – Accessed February 5, – 2013.
20. Manual of Clinical Nutrition Management // Copyright. – 2013. – P. 458.
21. Асташов А.Н., Кононенко С.И., Кононенко И.С. Сорго как компонент комбикорма для цыплят-бройлеров // Кукуруза и сорго. – 2009. – №5. – С. 13-14.

РАННЯЯ ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА, ВЫЗВАННОГО ПРЯМЫМИ ПОВРЕЖДАЮЩИМИ ФАКТОРАМИ

Икрамов А.И., Ярмухамедова Д.С., Низамова М.М., Хамраев С.А.
Ташкентский институт усовершенствования врачей,
Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

XULOSA

Ushbu maqolada virusli va virusli-bakterial pnevmoniya (to'g'ridan-to'g'ri zarar etkazuvchi omillar) keltirib chiqaradigan o'tkir respirator distress sindromi (ARDS) ning dastlabki rentgenologik belgilari tasvirlangan. Mualliflar turli xil etiologiyalarning o'tkir respirator distress sindromining o'ziga xos xususiyatlarini aniqladilar, bu tanlovda va differentsial davolash taktikasida hal qiluvchi ahamiyatga ega.

Kalit so'zlar: o'tkir respirator distress sindromi, nurlanish semiotikasi, fokuslar, shaffoflikning pasayishi, "zamin shishasi" belgisi, alveolyar konsolidatsiya.

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) впервые был описан более 50 лет назад, но интерес к этой проблеме не снижается [1,2]. В разные годы вопросами диагностики и лечения тяжелой дыхательной недостаточности у пострадавших, раненых и больных различными заболеваниями занимались многие отечественные и зарубежные клиницисты и исследователи. Этиология ОРДС связана с воздействием многочисленных факторов агрессии, которых условно делят на прямые (аспирации, пневмонии, вдыхание токсических веществ, закрытая травма груди и др.) и непрямые (перитонит, панкреонекроз, сепсис, реперфузионные повреждения и др.). Нередко у одного и того же больного одновременно регистрируются как прямые, так и непрямые факторы агрессии, приводящие к развитию ОРДС (тяжелая сочетанная травма с аспирацией и кровопотерей, пневмония на фоне респиратор-ассоциированного повреждения легких и др.) [2-4].

С возможностью существования двух форм ОРДС согласны многие авторы. В основе легочного ОРДС лежат первичные специфические поражения легких. Считается, что тяжелое, резистентное к терапии течение ряда первичных заболеваний легких в терминальной стадии приобретает черты ОРДС. В первую очередь, это касается значительного повышения в крови уровня противоспалительных цитокинов. Морфологические изменения в легких могут быть сходными с таковыми при ОРДС, а состояние больных определяется степенью дыхательной недостаточности. Однако определить у конкретного больного, когда ОПЛ превращается в ОРДС, не всегда легко. Вряд ли можно ориентироваться только по индексу оксигенации. Имеются сообщения, что основными факторами риска легочного ОРДС могут быть: пневмонии тяжелого течения, особенно вы-

SUMMARY

This article describes early radiological signs of acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by viral and viral-bacterial pneumonia (direct damaging factors). The authors identified the distinctive features of acute respiratory distress syndrome of various etiologies, which is of decisive importance in the choice and differentiated treatment tactics.

Key words: acute respiratory distress syndrome, radiation semiotics, foci, decreased transparency, "ground glass" symptom, alveolar consolidation.

званные *Mycoplasma*, *Chlamydia spp*, *Varicella* (до 10%), причем летальность при этом достигает 90%, астматический статус, синдром Гудпасчера (пневморенальный синдром), передозировка героина, лечение большими дозами блеомицина, длительный прием амиодарона (кордарон), так называемая атипичная пневмония или тяжелый острый респираторный синдром, системная эритематозная волчанка, миелома, раковый лимфангит и др. [5,6].

В любом случае, легочный ОРДС, в отличие от внелегочного, начинается с поражения альвеол. Многие исследователи считают, что ОРДС – одно из проявлений острой полиорганной недостаточности, чем бы она ни была вызвана. Однако в ряде случаев поражение легких может происходить вследствие тяжелого состояния больного, а нарушения функции других органов и систем присоединяются на поздних этапах развития синдрома. В последнее время считается возможным развитие определенных черт ОРДС при терминальных стадиях ряда специфических первичных повреждений легких, имеющих определенный системный характер [1-4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление ранних рентгенологических и компьютерно-томографических (КТ) признаков острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного прямыми повреждающими факторами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен расширенный анализ клинических, рентгенологических и компьютерно-томографических данных у 37 пациентов с ОРДС отделений терапевтической реанимации. В зависимости от повреждающего фактора пациенты были разделены на две условные группы. В 1-ю группу включен 31 пациент (25 мужчин и 6 женщин), получавших лечение по поводу вирусно-бактериальной

пневмонии, с развитием ОРДС. Во 2-ю группу вошли 6 женщины с ОРДС, вызванным вирусной пневмонией. Все пациенты были госпитализированы в отделение хирургической реанимации.

Мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки проводили на аппарате Somatom Perspective-64 (Siemens). Данные радиологических исследований сопоставляли с клинической картиной в различные сроки заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно полученным данным, в клинической картине у больных обеих групп уже при поступлении в стационар преобладали признаки дыхательной недостаточности, которые проявлялось учащением

пульса, одышкой, цианозом, компенсаторным повышением артериального давления.

Параллельно с развитием клинической картины всем больным проводили рентгенографию органов грудной клетки и МСКТ. При анализе рентгенограмм даже незначительные затемнения, просветления или асимметрия лёгочного рисунка могут свидетельствовать о серьёзной патологии на ранней стадии развития.

При анализе характера патологических теней в первые сутки у больных 1-й и 2-й группы были выявлены очаги и понижение прозрачности легочных полей (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости патологических теней на рентгенограммах больных, абс. (%)

Показатель		1-я группа, n=31	2-я группа, n=6
Патологические изменения	нет теней	6 (19,7)	-
	очаги	17 (55,7)	3 (50)
	понижение прозрачности	8 (24,6)	3 (50)*
Симметричность	симметрично	17 (54)	6 (100)
	несимметрично	8 (26,3)	-
	нет теней	6 (19,7)	-

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой.

У 6 (19,7%) больных 1-й группы патологические тени не определялись. У 55,7% обследованных определялись очаги, у 24,6% отмечалось понижение прозрачности лёгочной ткани. У больных 2-й группы также выявлялись очаги и понижение прозрачности, причём понижение прозрачности отмечалось в 2 раза чаще ($p < 0,05$), чем в 1-й группе. У большинства больных 1-й группы патологические тени имели симметричный характер, во 2-й группе симметричные патологические тени были у 100% пациентов.

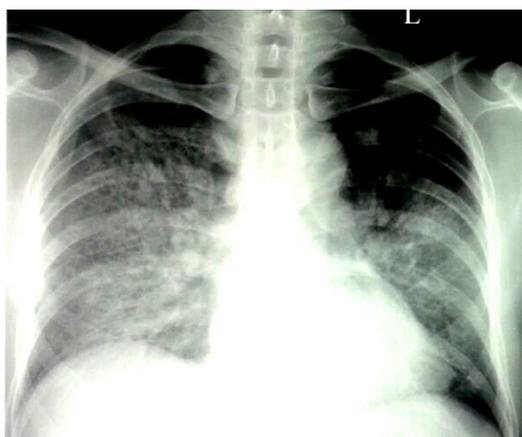
У больных 1-й группы патологические тени чаще локализовались в среднем и нижнем поле, у 9,7% обследованных тотально, у 3,2% – в верхнем легочном поле. У больных 2-й группы патологический процесс в равной степени локализовался в среднем и нижнем поле и тотально, причём тотальная локализация процесса выявлялась в 5 раз чаще ($p < 0,05$), чем у больных 1-й группы. У больных 2-й группы очаги были среднекалиберные и преимущественно высокой интенсивности (табл. 2).

Таблица 2

Рентгенологические признаки у больных с ОРДС на момент поступления в стационар, абс. (%)

Показатель		1-я группа, n=31	2-я группа, n=6
Локализация патологических изменений	нет теней	6 (19,4)	-
	верхнее поле	1 (3,2)	-
	средненижнее поле	21 (67,7)	3 (50)
	тотально	3 (9,7)	3 (50)*
Размеры очагов	нет очагов и теней	14 (45,2)	3 (50)
	среднекалиберные	14 (45,2)	3 (50)
	разнокалиберные	3 (9,7)	-
Интенсивность	нет теней	6 (19,4)	3 (50)
	малая	1 (3,2)	-
	средняя	8 (25,8)*	1 (16,7)
	высокая	16 (51,6)	2 (33,3)

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой.



преимущественно в среднем и нижнем поле симметричное понижение прозрачности.



по всем легочным полям симметричные среднекалиберные очаговые тени высокой интенсивности.

Рис. 1. Рентгенограммы больных на момент поступления в стационар.

В качестве примера приводим рентгенограммы больных с вирусно-бактериальной и вирусной пневмонией на момент поступления в стационар (рис. 2). Изучение легочного рисунка показало, что у большинства больных 1-й и 2-й группы имелось усиление легочного рисунка по интерстициальному типу. Наличие жидкости в плевральной полости

зарегистрировано только у больных 1-й группы, в том числе у 9,7% слева и у 3,2% справа. У больных 2-й группы жидкость в плевральной полости не наблюдалась. Границы сердечной тени не были расширены у 87% пациентов 1-й и у 83,3% – 2-й группы. Расширение левого желудочка отмечалось только у 6,5% больных 1-й группы (табл. 3).

Таблица 3

Рентгенологические признаки у больных с ОРДС на момент поступления в стационар, абс. (%)

Показатель		1-я группа, n=31	2-я группа, n=6
Усиление легочного рисунка	не дифференцируется	11 (35,5)*	1 (16,7)
	смешанный	4 (12,9)	-
	интерстициальный	16 (51,6)	5 (83,3)
Синус справа	не дифференцируется	12 (38,7)	4 (66,7)
	свободный	18 (58,1)	2 (33,3)
	гидроторакс	1 (3,2)	-
Синус слева	не дифференцируется	12 (38,7)	4 (66,7)
	свободный	16 (51,6)	2 (33,3)
	гидроторакс	3 (9,7)	-
Границы сердца	не дифференцируются	2 (6,5)	1 (16,7)
	не расширены	27 (87)	5 (83,3)
	расширен ЛЖ	2 (6,5)	-

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.

Таким образом, на момент поступления в стационар у 25 (80,6%) больных 1-й и у 6 (100%) – 2-й группы рентгенологическая картина соответствовала интерстициальному отеку. У 6 19,4% пациентов 1-й группы патологических теней на рентгенограмме не выявлено, что и явилось показанием к проведению МСКТ (КТВР).

У всех больных 1-й группы в это время было выявлено «матовое стекло»: у 50% – равномерное диффузное, у 33,3% – неравномерное диффузное и у 16,7% – фокусное неравномерное «матовое стекло». У 66,7% обследованных процесс был симметричным, у 33,3% – несимметричным. Во всех случаях процесс локализовался по всем долям лёгких (табл. 4).

Альвеолярное уплотнение у 66,7% обследованных было фокусным неравномерным, симметричным и несимметричным, определялось в нижней доле с оди-

наковой частотой (табл. 5).

Ретикулярный рисунок у 66,7% был изменён по типу мягкой сетчатости, а сосудистый рисунок у 100% обследованных был не изменён (табл. 6).

Таким образом, общая КТ-картина у 100% обследованных соответствовала интерстициальному отеку лёгких.

В качестве примера приводим компьютерную томограмму пациентов с ОРДС, развившейся на фоне вирусно-бактериальной пневмонии (рис. 2).

Таблица 4

Уплотнение по типу «матового стекла» по данным КТ у обследованных пациентов, абс. (%)

Показатель		1-я группа, n=6
Матовое стекло	равномерное диффузное	3 (50)
	неравномерное диффузное	2 (33,3)
	неравномерное фокусное (пятнистое)	1 (16,7)
Симметричность матового стекла	симметрично	4 (66,7)
	не симметрично	2 (33,3)
Локализация	по всем долям	6 (100)

Таблица 5

Уплотнение по типу «альвеолярной консолидации» по данным КТ у обследованных пациентов, абс. (%)

Уплотнение по типу «альвеолярной консолидации»		1-я группа, n=6
Характер АК	фокусное неравномерное	4 (66,7)
	нет	2 (33,3)
Симметричность альвеолярной консолидации	симметричное	2 (50)
	несимметричное	2 (50)
Локализация	нет	2 (33,3)
	больше в нижней доле	4 (66,7)

Таблица 6

Ретикулярный рисунок по данным КТ у обследованных пациентов, абс. (%)

Ретикулярный рисунок		1-я группа, n=6
Ретикулярный рисунок	нет	2 (33,3)
	мягкая сетчатость	4 (66,7)
Легочной рисунок	не изменён	6 (100)



а. акс. проекц; диффузное, симметричное уплотнение по типу «матового стекла», справа -461 ед.Н., слева -494 ед.Н. на верхушке левого лёгкого фокусная тень (АВМ),



б. акс. проекц: фокусное, симметричное уплотнение по типу альвеолярной консолидации, преимущественно в нижней доле; справа +5 ед.Н., слева -16 ед.Н.



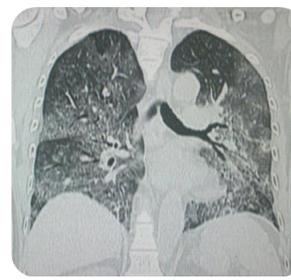
в. акс. проекц; уплотнение по типу «матового стекла» и альвеолярной консолидации, мягкий ретикулярный рисунок



Г. саг. проекц. левое лёгкое; по всем долям обоих лёгких диффузное, уплотнение по типу «матового стекла»



д. саг. проекц. правое лёгкое; по всем долям обоих лёгких диффузное, уплотнение по типу «матового стекла»



е. коронарная проекц.; по всем долям обоих лёгких диффузное, симметричное уплотнение по типу «матового стекла»

Рис. 2 (а-е). МСКТ с последующей МПР реконструкцией больного А., 54 года, с ОлРДС на фоне вирусно-бактериальной пневмонии.

ВЫВОДЫ:

1. Начальными рентгенологическими признаками острого легочного респираторного дистресс-синдрома, вызванного вирусно-бактериальной

пневмонией, являются среднекалиберные очаговые тени высокой интенсивности или понижение прозрачности, симметричного и несимметричного характера, локализующиеся чаще в среднем и

нижнем поле. Для ОРДС, обусловленного вирусной пневмонией, характерны в равной степени среднекалиберные очаги высокой интенсивности и понижение прозрачности, локализующиеся в средненижнем или тотально, чаще симметричного характера.

2. В случае вирусной пневмонии необходимости в проведении компьютерной томографии не было. Начальными компьютерно-томографическими признаками ОРДС, обусловленного вирусно-бактериальной пневмонией, являются патологическое уплотнение в виде «матового стекла» чаще диффузного характера, а также фокусное альвеолярное уплотнение и ретикулярные изменения по типу мягкой сетчатости на неизменённом легочном рисунке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдейкин С.Н., Тюрин И.Н., Козлов И.А. Коррекция гемодинамики при тяжелой внебольничной пневмонии, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом // Мед. новости. – 2018. – Т. 2, №18 (355). – С. 19-28.
2. Власенко А.В., Голубев А.М., Алексеев В.Г. и др. Механизмы патогенеза, диагностика и лечение острого респираторного дистресс-синдрома. Ч. I // Мед. алфавит. – 2017. – Т. 1, №5 (302). – С. 5-13.
3. Власенко А.В., Павлов Д.П., Кочергина В.В. Новое в лечении острого респираторного дистресс-синдрома // Вестн. интенсив. терапии. – 2016. – №2. – С. 37-45.
4. Кассиль В.Л., Выжигина М.А., Свиридов С.В. Острый респираторный дистресс-синдром в современных представлениях об острой дыхательной недостаточности // Анест. и реаниматол. – 2013. – №2. – С. 85-89.
5. Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М. ОРДС – патогенез и терапевтические мишени // Анест. и реаниматол. – 2014. – Т. 59, №4. – С. 45-52.
6. Bellani G., Laffey J.G., Pham T. Epidemiology, patterns of Care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in Intensive Care Units in 50 countries // J.A.M.A. – 2016. – Vol. 315. – P. 788-800.

УДК: 615.27-375.-616.7

ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ АУТОИММУННЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (сообщение 2)

Киреев В.В., Арипова Т.У., Суяров А.А.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Ушбу шарҳ генетик ўзгартирилган дори таснифи, таъсир механизми, кўрсатмалар ва контрэндиқациялар, ён таъсирлар, дозалаш режими, бошқарув усуллари, бошқа дорилар ва вакциналар билан ўзаро алоқалар ҳақида маълумот беради.

Калит сўзлар: инфликсимаб, ритуксимаб, адалимумаб, абатасепт, этанерцепт, бенлиста, тозилумаб, анакинра, устекинумаб, сертолизумаб пегол, голимумаб, генетик муҳандислик дори.

Цертолизумаб пегол (симзия) – это моноклональное антитело, ингибитор ФНО-α, который является главным цитокином, поддерживающим воспалительный процесс при ревматоидном артрите (РА) и болезни Крона. Препарат нейтрализует мембранные и растворимые рецепторы ФНО-α.

Фармакодинамика. У больных РА ФНО-α определяется в значительных концентрациях в синовиальной жидкости, а при болезни Крона – в стенке кишечника. Следовательно, устранение патогенетических эффектов ФНО-α дает выраженный клинический эффект при РА и болезни Крона.

Фармакокинетика. Препарат медленно всасывается из места подкожного введения, максимальная

SUMMARY

This review provides a classification of genetically modified drugs, information about the mechanism of action, indications and contraindications, side effects, dosage regimen, methods of administration, interactions with other drugs and vaccines.

Key words: genetically engineered drugs, infliximab, rituximab, adalimumab, abatacept, etanercept, benlist, tocilizumab, anakinra, ustekinumab, certolizumab, pegol, golimumab.

концентрация в плазме достигается через 54-171 час. Абсолютная биодоступность – около 80%. Объем распределения у больных РА и болезнью Крона равняется 6-8 л. Метаболизм в клинических условиях не изучался, выведение осуществляется почками. Препарат является пегилированным, то есть полиэтиленгликоль (ПЭГ) присоединён к белку, поэтому метаболизм и выведение замедлены. Снижены также и протеолиз, иммуногенность. Цертолизумаб пегол является Fab-фрагментом антитела, конъюгированного с ПЭГ, конъюгация увеличивает T_{1/2} Fab-фрагмента до значения T_{1/2} целого антигена. T_{1/2} при в/в введении 14 дней. У здоровых волонтеров при в/в введении скорость выведения от 9,21 до 14,38

мл/ч. При болезни Крона при п/к введении клиренс составил 17 мл/ч, а при РА – 21 мл/ч. При массе тела 40 кг клиренс выше на 29%, чем при массе тела 70 кг, а у лиц с массой 120 кг – ниже на 98%. На фармакокинетику не влияют: возраст, метотрексат. Присутствие антител к цертолизумабу увеличивают клиренс в 3,6 раза. Не доказано увеличение клинической эффективности высоких доз [6].

Показания. Ревматоидный артрит средней и высокой активности у взрослых (монотерапия или в комбинации с другими базисными средствами). Болезнь Крона у взрослых со средней и тяжелой степенью при неэффективности базисных препаратов.

Противопоказания. Аллергические реакции, сепсис, риск развития сепсиса, хронические инфекции, в том числе туберкулез, пневмоцистные, вирусные, грибковые инфекции. Сердечная недостаточность III-IV ФК, беременность, период лактации, возраст до 18 лет, одновременное применение анакинры, абатацепта, этанерцепта.

Применять с осторожностью: при хронической сердечной недостаточности I-II ФК, иммунодефиците, тромбоцитопении, лейкопении, панцитопении, сахарном диабете, гепатите, почечной недостаточности умеренной тяжелой степени тяжести, рассеянном склерозе, в пожилом возрасте.

Способ применения и дозы. Препарат вводится подкожно (живота и бедра), после обучения больные могут сами вводить препарат. При РА по 200 мг 2 раза в сутки на 1-й, 2-й и 4-й неделе лечения, в дальнейшем по 200 мг 1 раз в 2 недели.

Нежелательные эффекты. Инфекции, наиболее часто инфекции дыхательных путей, мочевых путей, онкологические заболевания, сердечная недостаточность. В целом у больных РА частота нежелательных эффектов составляет 10,7% (в группе плацебо – 6,6%).

Лекарственные взаимодействия. ГКС, НПВС, антибактериальные, противовирусные, азатиоприн, метотрексат, меркаптопурин не влияют на фармакокинетику цертолизумаба. Абатацепт, анакинра, этанерцепт при сочетании с цертолизумабом учащают инфекции и угнетение кроветворения. Эти сочетания не рекомендуются [6].

Голimumаб (симпони) – ингибитор ФНО- α , человеческие моноклональные антитела класса IgG1k, вырабатываемые клетками мышинной гибридомы по технологии рекомбинантной ДНК. Эти антитела образуют стабильные комплексы антиген-антитело как с растворимыми, так и с трансмембранными биоактивными формами ФНО- α , предупреждая тем самым связывание ФНО- α с его рецепторами. Это приводит к ингибированию экспрессии молекул адгезии, например, E-селектина (это молекула адгезии сосудистых клеток-VCAM-1 и межклеточной адгезии – ICAM-1 на поверхности эндотелиальных клеток). Кроме того, препарат подавляет индуцированную ФНО- α , секрецию интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-8, а также гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) человеческими эндотелиальными клетками. В результате у

больных с аутоиммунными заболеваниями голimumаб оказывает эффективное модулирующее действие на уровни маркеров воспаления и показатели костного метаболизма:

- снижает уровень C-реактивного белка;
- снижает значительно содержание ИЛ-6, ICAM-1, матричной металлопротеиназы-3 (ММП-3), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF);
- у больных РА и псориатическим артритом уже на 4-й неделе снижается уровень ФНО и ИЛ-8;
- увеличение содержания остеокальцина и N-терминального пропептида проколлагена I типа и снижение уровня дезоксипиридинолина.

Все это ведет к увеличению роста костной ткани и подавлению ее резорбции.

Фармакокинетика. После однократного п/к введения голimumаба здоровым добровольцам или больным РА среднее TMAX в сыворотке составляло 2-6 дней. Всасывание при 100 мг п/к в область плеча, живота и бедра было одинаковым, а биодоступность в среднем равнялась 51%. При РА, псориатическом артрите и анкилозирующем спондилите в дозе 50 мг 1 раз в 4 недели п/к C_{ss} в сыворотке достигалось к 12-й неделе. У пациентов с РА, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом концентрация голimumаба (минимальная C_{ss}) была на 30% ниже, чем при комбинации голimumаб + метотрексат. Появление антител к голimumабу сопровождается снижением его C_{ss} в сыворотке. T_{1/2} у здоровых добровольцев и больных РА составил 12±3 суток.

Но при сочетанном применении голimumаба с МТ наблюдается снижение T_{1/2} на 36%, а вот ГКС, НПВС, сульфасалазин на T_{1/2} не влияли. При использовании схемы лечения: 200 мг 1-я доза, 100 мг через 2 недели и поддерживающая 100 мг каждые 4 недели C_{ss} достигалась к 14-й неделе и равнялась 1,8±1,1 мкг/мл. Другие иммунодепрессанты на это не влияли [6].

Показания. РА (в комбинации с МТ):

- а) при неэффективности других базисных средств, включая МТ;
- б) при тяжелом, прогрессирующем РА у лиц, ранее не получавших МТ.

2. Псориатический артрит (монотерапия или в сочетании с МТ).

3. Тяжелый, прогрессирующий анкилозирующий спондилит без ответа на стандартную терапию. Дозы при РА, псориатическом артрите, спондилите 50 мг 1 раз в 36 мес.; если после 4-х инъекций нет эффекта, необходимо оценить целесообразность дальнейшего введения. При язвенном колите дозы указаны выше. После 65 лет коррекции дозы не требуется. При изменении функций почек и печени действие препарата не изучалось.

Нежелательные эффекты.

1. Инфекции дыхательных путей в 7,2% (самые частые).

При неспецифическом язвенном колите инфекции наблюдаются чаще, чем при РА (риниты, назо-

фарингиты, ларингиты).

Часто (1-10%) – бактериальные инфекции, грипп, герпетические инфекции, микозы.

Нечасто (0,1-1%) – сепсис, туберкулез, пневмония, инвазивные микозы.

Редко (0,01-0,1%) – пиелонефрит, бурсит, реактивация гепатита В.

2. Другие нежелательные эффекты:

- опухоли, в том числе лимфомы, лейкоз;
- бронхиальная астма, интерстициальная болезнь легких;
- диспепсии, запор, колит, гастрит, холелитиаз, повышение уровня АЛТ, АСТ;
- депрессии кроветворения;
- аллергии (часто), васкулиты;
- саркоидоз (редко);
- нарушения со стороны щитовидной железы, повышение уровня глюкозы и липидов в крови;
- депрессии, бессонница, головокружение;
- демиелинизирующие заболевания (нечасто), расстройства личности;
- нарушение зрения;
- артериальная гипертензия, аритмия, сердечная недостаточность, артериальные и венозные тромбозы (нечасто);
- псориаз, аллергические дерматиты;
- волчаночный синдром (редко);
- заболевания почек, мочевого пузыря;
- переломы костей.

3. Общие и местные реакции (часто 1-10%): гипертермия, астения, дискомфорт в области груди, в месте инъекции – зуд, раздражение, уплотнения, медленное заживление в месте инъекции.

Противопоказания. Активный туберкулез, или другие тяжелые инфекции, сердечная недостаточность 3-4 класс по NYHA, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет, аллергии.

Лекарственные взаимодействия:

- не рекомендуется сочетать с анакинрой и абатацептом;
- не рекомендуется вакцинация живыми вакцинами во время курса голиумабом.

Моноклональное антитело к рецепторам интерлейкина

Устекинумаб (стелара) – человеческие моноклональные антитела (класса Ig-G/к). Обладают высоким сродством и специфичностью к интерлейкинам 12 и 23, блокируют их активность, поэтому ИЛ-12/23 не могут связываться с ИЛ-12R-β1. Именно этот интерлейкин экспрессируется на поверхностях иммунных клеток (макрофаги, киллеры, Т-лимфоциты), прекращается поток сигналов, инициирующих секрецию цитокинов, играющих важную роль в патогенезе псориаза (ослабляется гиперплазия клеток эпидермиса). При этом на иммунные клетки крови практически не влияет.

Показания. Лечение псориаза, псориатического артрита. Применяется в виде монотерапии и в сочетании с метотрексатом.

Противопоказания. Возраст до 18 лет, острые

инфекции, в том числе туберкулез, беременность, в том числе период 15 недель после терапии устекинумабом, плюс грудное вскармливание, злокачественные новообразования в настоящее время, если в анамнезе – с осторожностью. Так как препарат является иммунодепрессантом, есть риск тяжелых инфекций, особенно после 65 лет.

Первая инъекция 45 мг, при массе тела больше 100 кг – доза 90 мг, вторая инъекция в той же дозе через 28 дней, последующие инъекции каждые 12 недель. На курс – 5 инъекций. Площадь поражения уменьшается через 14 дней уже после первой инъекции. Инъекции под кожу живота, бедер, плеча. Возможны анафилактические реакции [6].

Анакинра (кинрет) – рекомбинантный антагонист рецептора ИЛ-1, медиатора воспаления, у больных РА присутствует в плазме и синовиальной жидкости. Рекомендуется для лечения среднетяжелых и тяжелых форм РА, резистентных к метотрексату и другим базисным средствам. В США разрешено применять как самостоятельно, так и с другими базисными средствами, исключая ингибиторы ФНО-α. В Великобритании рекомендуется применять только в сочетании с метотрексатом. Показан также для лечения СКВ, системных васкулитов (болезнь Бехчета, гигантоклеточный артериит), болезни Стилла, анкилозирующего спондилоартрита, некоторых аллергических заболеваний, подострой и острой форм подагры. Значительно облегчает боль, особенно у тех, кто не переносит стандартные противовоспалительные препараты [2-4,6,8,10,11,14,22,28]. Препарат эффективен при тяжелом течении COVID-19, так как блокирует цитокиновый «взрыв», наблюдающийся при этой инфекции. Эффект наблюдается в 78% в дозе 100 мг п/к ежедневно в течение 3-х дней. Пиковые концентрации регистрируются через 3-7 часов после п/к введения, T_{1/2}=4-6; выведение преимущественно почками. При почечной недостаточности легкой и средней тяжести коррекции дозы не требуется. В США при клиренсе креатинина ≤30 мл/мин требуется коррекция дозы, в Великобритании – противопоказан.

Нежелательные эффекты. Возможны инфекционные осложнения, особенно у больных бронхиальной астмой. Кроме бактериальных, могут наблюдаться вирусные, грибковые инфекции, туберкулез. Часто – головная боль, тошнота, диарея. Часто происходит незначительное уменьшение количества нейтрофилов, но падение ниже 1500 на 1 мм³ – редко. Необходим контроль гемопоза 1 раз в месяц в первые 6 месяцев, затем – ежедневно.

Не рекомендуется иммунизация живыми вакцинами во время лечения анакинрой, не сочетать с ингибиторами ФНО-α из-за повышения риска инфекций и нейтропении.

Тоцилизумаб (ТЦЗ) (актепра) – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулина Ig-G. ТЦЗ избирательно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R).

ИЛ-6 вырабатывается различными типами клеток (в первую очередь Т-лимфоцитами) и участвует в паракринной регуляции системных физиологических и патологических процессов, таких как стимуляция секреции Ig; активация Т-лимфоцитов; стимуляция выработки белков основной фазы в печени; стимуляция гемопоэза; участвует в патогенезе воспалительных заболеваний, остеопороза и опухолей [3,6].

Фармакокинетика. Дозозависимое увеличение AUC (Area under the curve) – это площадь под кривой выведения зависимости концентрации вещества в плазме от времени после в/в введения препарата и C_{min} отмечается для доз 4 и 8 мг/кг каждые 4 недели. Стах увеличивается прямо пропорционально увеличению дозы. Показатели AUC, C_{min} и Стах возрастают при увеличении массы тела, поэтому при массе ≥ 100 кг не рекомендуется превышение выше 800 мг на одну инфузию. Расчётные средние показатели экспозиции ТЦЗ отмечались в группе пациентов с массой ≥ 30 кг и в группе пациентов < 30 кг. После внутривенного введения ТЦЗ претерпевает двухфазное выведение из системного кровотока. У пациентов с PA Vd в центральной камере 3,51, в периферической – 2,9 л, а Vd при равновесном состоянии составляет 6,4 л. T_{1/2} зависит от концентрации PA: при дозе 4 мг/кг 1 раз в 4 недели, T_{1/2}=11 дней, а в дозе 8 мг/кг – 13 дней.

Применение ТЦЗ при печеночной и почечной недостаточности не изучалась. При легкой форме почечной недостаточности коррекция дозы не нужна. У взрослых возраст, пол, раса не влияют на фармакокинетику.

Показания. Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности в виде монотерапии и в комбинации с другими базисными средствами, в том числе с метотрексатом, особенно для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов; активный полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА) с 2-х лет (монотерапия или с метотрексатом); активный системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) с 2-х лет (монотерапия или с МТ); системная красная волчанка, системная склеродермия, системные васкулиты (болезнь Такаясу, гранулематоз Вегенера) [2-6,8,13,17,18,20,24,27,28].

Режим дозирования. Препарат вводится инфузионно в 100 мл 0,9% физ. раствора NaCl в первой дозе 8 мг/кг, через 4 недели – 4 мг/кг. Приготовленный раствор можно хранить 24 часа при температуре 30°C. Клиническая эффективность ТЦЗ при РА возникает быстро, уже на 2-й неделе, в дальнейшем усиливается и сохраняется более 3-х лет. При пЮИА в 74,4% случаев эффект наступал на 30-й неделе, в 73,2% – на 50-й неделе, в 64,6% – на 70-й. При сЮИА, начиная с 12-й недели, эффект развивался в 90,7-85,3%.

Нежелательные эффекты ТЦЗ. При РА, пЮИА, сЮИА были аналогичными. Очень часто ($\geq 1/10$) наблюдались инфекции верхних дыхательных путей, часто (1/100) – герпетические инфекции, не часто (1/100) – дивертикулит, редко с перфораци-

ями ЖКТ.

Инфузионные реакции отмечаются чаще во время инфузии, может быть повышение АД. Аллергические реакции (от дозы 4 мг/кг – чаще). В 0,3% приходилось отменять лечение из-за аллергии, особенно на 2-5-й инфузии. Антитела к ТЦЗ выявлены в 1,6%.

Возможны гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня АЛТ, АСТ, общего билирубина, лейкопения, гипотиреоз, периферические отеки, нефролитиаз, головная боль, головокружения.

Противопоказания:

- гиперчувствительность;
- активные инфекции, в том числе туберкулез;
- дети до 2-х лет для больных с пЮИА и сЮИА;
- возраст до 18 лет для больных с РА;
- комбинация с ингибиторами ФНО-2 или применение в течение месяца после лечения анти-ФНО-антителами;
- при беременности только в том случае, если есть очевидная клиническая необходимость;
- при грудном вскармливании необходимо учитывать малую вероятность всасывания препарата у ребенка, так как белки быстро расщепляются в ЖКТ, поэтому при принятии решения необходимо взвешивать пользу грудного вскармливания и необходимость терапии у матери;
- не вакцинировать живыми и ослабленными вакцинами во время лечения ТЦЗ.

Лекарственное взаимодействие. Метотрексат, ГКС, НПВС не влияют на клиренс ТЦЗ. Другие фармакокинетические параметры не изменяются от хлорохина, азатиоприна, лефлуномида, фолиевой кислоты, цефекоксиба, парацетамола, кодеина, трамала, так как экспрессия печеночных СУР-450 подавляется ИЛ-6, поэтому ТЦЗ как ингибитор действия ИЛ-6 может изменить метаболизм средств, разрушающихся на этих ферментах. Например, концентрация симвастатина снижалась на 57% [6].

Анти В-клеточные моноклональные антитела

Ритуксимаб-РТМ (мабтера) – это синтетическое (генно-инженерное) химерное моноклональное антитело мыши/человека, обладающее специфичностью к CD20 антигену поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. По структуре относится к иммуноглобулину класса G1 (IgG1 капша), его молекула содержит мышинные вариабельные фрагменты легких и тяжелых цепей и человеческий постоянный сегмент.

Ритуксимаб состоит из 2-х тяжелых цепей (451 аминокислота) и 2-х легких цепи (213 аминокислоты) с молекулярной массой 145 кД. Химерные анти-CD20 антитела продуцируются культурой клеток китайского хомячка, в которые был внедрен полученный путем генной инженерии химерный ген. Главное фармакологическое действие – противоопухолевое, иммунодепрессант. Препарат специфически связывается с трансмембранным антигеном

CD20 поверхности пре-В-лимфоцитов и зрелых В-лимфоцитов, но данный антиген отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, нормальных плазматических клетках и здоровых клетках других тканей. Этот антиген экспрессируется в 90% В-клеточных неходжкинских лимфом. CD20 антиген регулирует все стадии созревания В-лимфоцитов, а также Са-ток через мембрану. После связывания с антителом молекула антигена CD20 не сбрасывается с клеточной мембраны во внеклеточное пространство. CD20 не циркулирует в плазме в виде свободного антигена.

Механизм противоопухолевого действия: Fab-фрагмент ритуксимаба связывается с CD20 антигеном на лимфоцитах и при участии Fc-домена инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплемент зависимую цитотоксичность (КЗЦТ) и антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АЗЦТ). Также ритуксимаб индуцирует апоптоз в клетках линии ДНЛ-4 человеческой В-клеточной лимфомы.

Ритуксимаб связывается с лимфоидными клетками тимуса, белой пульпы селезенки и с большинством В-лимфоцитов периферической крови и лимфатических узлов. Число В-клеток периферической крови снижается ниже нормы уже после первого введения препарата, начинает восстанавливаться к 12 месяцам после окончания лечения.

Помимо главного показания для ритуксимаба В-клеточных неходжкинских лимфом, в последние годы препарат рекомендуется при широком круге аутоиммунных заболеваний, особенно РА. Дефекты В-клеточной регуляции играют важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний В-клетки, участвуют в развитии и поддержании адаптивного иммунитета, участвуют в поддержании иммунологической толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам). Дефект В-клеточной толерантности приводит к синтезу аутоантител, которые, активируя эффективные звенья иммунного ответа, индуцируют развитие воспаления и деструкции тканей организма. Однако значение В-клеток в аутоиммунных процессах не исчерпывается только синтезом «патогенных» аутоантител. Установлено, что нарушение В-клеточной стимуляции Т-лимфоцитов играет фундаментальную роль в развитии аутоиммунных реакций с самого начала до клинических манифестаций [6].

Кроме того, при аутоиммунных заболеваниях возрастает риск В-лимфом. Следовательно, В-клетки – это перспективные терапевтические мишени при аутоиммунной патологии. Важно то, что экспрессия CD20 наблюдается на мембране «ранних» и зрелых В-лимфоцитов, но не стволовых, «ранних» пре-В, дендритных и плазматических клеток. Поэтому их истощение не снижает регенерацию пула В-лимфоцитов и не подавляет синтез иммуноглобулинов плазматическими клетками.

Важно, что истощение В-клеток оказывает существенное влияние на основные аутоиммунные

механизмы:

- ослабление антиген-презентирующей функции В-клеток в отношении индукции пролиферации и синтеза цитокинов CD4+Т-клетками;

- деструкция aberrантных ростковых центров, что приводит к снижению образования аутоантиспецифичных В-клеток памяти, плазматических клеток и синтеза антител;

- подавление синтеза аутоантител и образования иммунных комплексов;

- модуляция активности других аутореактивных клеток за счет нарушения Т-клеток;

- активация Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+).

Все сказанное выше объясняет высокую эффективность ритуксимаба при РА путем эффективного контроля аутоиммунных патологических состояний путем истощения (и/или модуляции функции В-клеток) [6].

Ритуксимаб применяют при тяжелом течении РА, при резистентности к ГКС и цитотоксической терапии, в/в иммуноглобулины, иногда по жизненным показаниям. Иногда лечебный эффект развивается уже после второй дозы [3-6].

Ритуксимаб высокоэффективен у больных СКВ с активными внепочечными проявлениями (серозит, полиартрит, стоматит, лихорадка, поражение кожи, прогрессирующим волчаночным нефритом. Он может быть препаратом выбора у больных с «критическим» течением СКВ, обусловленным тяжелым поражением ЦНС (комагное состояние, судороги, психоз), при мультиорганным тромбозом, связанным с катастрофическим антифосфолипидным синдромом. Есть случаи успешного применения при синдроме Шегрена, полимиозите, дерматомиозите, гранулематозе Вегенера [2,3,5,7,8,12,19].

Ритуксимаб эффективен при системных васкулитах, системной склеродермии, анкилозирующем спондилоартрите [8,27].

Проведено большое число РКИ, показывающих эффективность при гранулематозе Вегенера и микроскопическом полиангиите (эффект ≈90%). В 80% достигнута полная ремиссия, а обострение хорошо купировалось повторными курсами через 9-12 месяцев [8,22]. Допустимы комбинации ритуксимаба с циклофосфамидом, метотрексатом, азатиоприном и микрофенолатом мофетил и глюкокортикоидами.

Применение ритуксимаба при смешанной криоглобулинемии (СК). Это системный васкулит, связанный с пролиферацией клонов В-клеток, синтезирующих «патогенный» IgM, обладающий активностью ревматоидного фактора. СК ведет к разным проявлениям, начиная от умеренного кожного васкулита по типу пурпуры, артралгий и астении (вплоть до тяжелых неврологических нарушений) и поражения почек. Кроме того, доказана роль вируса гепатита С в развитии СК, который выявляется у 60-90% пациентов, а у 33-55% пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, развивается криоглобулинемия, а у 20% – тяжелый васкулит, приводящий к летальному исходу. Лечение, включающее интер-

ферон α , рибавирин, ГК, циклофосфамид, плазмаферез, недостаточно эффективно. Использование ритуксимаба показывает высокую эффективность.

При идиопатической тромбоцитопенической пурпуре в 19 исследованиях (313 пациентов) получен хороший эффект в 62,5% (нормализация концентрации тромбоцитов) при длительности лечения 10,5 месяцев в дозе 375 мг/м² (4 еженедельных инфузий).

Таким образом, ритуксимаб является чрезвычайно эффективным и относительно безопасным препаратом для лечения РА и других тяжелых аутоиммунных заболеваний. Это крупное достижение медицины XXI века. Фактически, ритуксимаб является родоначальником нового направления в лечении аутоиммунных заболеваний человека, в основе которого лежит модуляция В-клеточного звена иммунитета.

Дозирование при РА. Первоначально вводится в дозе 1000 мг в/в капельно, медленно, через 30 минут после внутривенного введения метилпреднизолона 100 мг 1 раз в 2 недели, курс – 2 инфузии. Повторное применение возможно через 6-12 месяцев и более после 1-го курса: 1000 мг 1 раз в 2 недели, курс – 2 инфузии.

Нежелательные эффекты:

1. Инфузионные реакции: озноб, слабость, одышка, диспепсия, колебания АД, синдром лизиса опухоли. Иногда после схемы R-СНОР (ритуксимаб + циклофосфамид + доксорубин + винкристин) возможны инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, отек легких.

2. Инфекции: респираторные, мочевые, сепсис, герпетические.

3. Кровотворение: лейкопения, нейтропения (через 4 нед.), тромбоцитопения, анемия, редко – панцитопения.

4. Дыхательные пути: ринит, бронхит, облитерирующий бронхит, астма.

5. ЖКТ: диспепсия, анорексия, диарея, стоматит, перфорация желудка, кишечника.

6. Сердечно-сосудистая система: колебания АД, аритмия, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность.

7. Нервная система: головокружение, мигрень, нарушения сознания, невралгия, снижение остроты зрения, депрессия, извращение вкуса.

8. Костно-мышечная система: миалгия, артралгия, мышечный гипертонус.

9. Гипергликемия, декомпенсация сахарного диабета.

10. Кожные реакции.

11. Лабораторные показатели: повышение ЛДГ, гипокальциемия, гиперхолестеринемия, гипергликемия.

Белимуаб (бенлиста) является полностью человеческим моноклональным антителом класса IgG λ , которое специфически связывается с растворимым BlyS человека. BlyS – это стимулятор В-лимфоцитов, известен также под аббревиатурой BAFF и TNSF13, относящийся к лигандам семейства

ФНО, подавляет апоптоз В-лимфоцитов и стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулин. У пациентов с СКВ наблюдается избыточная экспрессия BlyS. Причем, имеется тесная связь между степенью активности СКВ и плазменным уровнем BlyS. Таким образом, белимуаб подавляет биологическую активность BlyS, за счет этого косвенно подавляет жизнеспособность В-лимфоцитов, особенно его дифференцировку в плазматические клетки. Это первый ГИБП при СКВ, крупнейшее достижение в ревматологии за 50 лет. На создание препарата ушло 10 лет [6].

Фармакодинамика и фармакокинетика.

Снижение сывороточных концентраций IgG λ и антител к двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA) наблюдается уже с 8-й недели и длится до 52-й недели лечения. Параллельно снижается количество циркулирующих В-лимфоцитов, плазматических клеток (нативных и активных). Образование антител к препарату наблюдалось относительно редко.

Препарат вводится внутривенно в виде инфузий. Максимальная концентрация обычно в конце инфузий. Общий объем распределения – 5,29 л. Так как белимуаб является белком, предполагаемый путь метаболизма заключается в расщеплении на мелкие пептиды и отдельные аминокислоты. Снижение концентрации имеет биекспоненциальный характер с периодом полураспределения 1,75 дня и с конечным периодом полувыведения, равным 19,4 дня. Системный клиренс равен 215 мл/сут [6]. Показания к применению аналогичны ритуксимабу [9,12,14,15,22,26,28].

Фармакологические взаимодействия. Сопутствующее применение микофенолата мофетила (селлсепт), азатиоприна, статинов, НПВС, гидроксихлорохина не оказывает влияния на фармакокинетику белимуаба, а ингибиторы АПФ и ГКС повышают клиренс без клинического значения. Не совместим с декстрозой.

По предварительным данным, у лиц пожилого возраста фармакокинетика не изменяется. У детей фармакокинетика не изучалась. При нарушении функции печени и почек корректировка дозы не требуется.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с препаратами анти-В-лимфоцитарного действия и циклофосфамидом. Риск развития инфекционных осложнений увеличивается, особенно вирусных. Если пациент получает лечение по поводу хронической инфекции, то начало терапии белимуабом откладывается. Есть потенциальный риск роста злокачественных опухолей.

Возможны анафилактические реакции – часто (>1/100<1/10), сыпь, лихорадка, инфузионные, крапивница. Могут быть диспепсии, цистит, депрессия, бессонница, мигрень, лейкопения, боль в конечностях. В 0,4% приходилось отменять препарат из-за тяжелых реакций непереносимости. Перед инфузией можно провести премедикацию H1-гистаминоблокатором в сочетании с жаропонижающим или

без нее. Инфузия в дозе 10 мг/кг в течение одного часа. Дни введения: 0, 14 и 28 и в дальнейшем 1 раз в 4 недели. Перед введением флакон необходимо нагреть до комнатной температуры (10-15 мин), но не более 60 минут [6].

Абатацепт (Оренсия) – блокатор Костимуляции Т-лимфоцитов. Представляет собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена человеческого CTLA (cytotoxic T-lymphocyte – associated antigen-4 – антиген-4, связанный с цитотоксическими Т-лимфоцитами), сцепленного с модифицированным Fe (CH2 и CH3 области) фрагментом человеческого Ig G1. Абатацепт продуцируется путем технологии рекомбинантной ДНК на клетках яичников китайского хомячка. Абатацепт модулирует (блокирует) ключевой ко-стимуляторный сигнал, который требуется для полной активации т-лимфоцитов с экспрессирующимися на них CD28. Т-лимфоциты обнаруживаются в синовиальной оболочке при РА и являются важным звеном в патогенезе: уменьшается продукция Т-зависимых антител, пролиферация цитокинов, в том числе и ИЛ-2, интерферона- γ , ФНО- α . В клинических условиях абатацепт в дозе 10 мг/кг ингибирует активацию Т-лимфоцитов, уменьшает продукцию макрофагов, фибробластоподобных синовицитов и β -клеток. а также подавляет острую фазу реактивации воспаления, уменьшается в сыворотке содержание растворимого рецептора ИЛ-2, являющегося маркером Т-лимфоцитов; уменьшается ревматоидный фактор, антитела продуцируемые плазматическими клетками, С-активный белок, маркеры острой фазы воспаления, сывороточный уровень ФНО- α , сывороточного уровня матриксной металлопротеиназы-3, вызывающего деструкцию хряща [6].

Фармакокинетика. После инфузии 10 мг/кг Стах у здорового 292 мкг/мл, при РА – 295; T $\frac{1}{2}$ у здорового – 16,7 сут, при РА – 13,1; системный клиренс у здорового 0,23 мл/ч/кг, при РА – 0,22. Таким образом, показатели фармакокинетики у здоровых добровольцев и больных РА сопоставимы. При многократном внутривенном введении наблюдается увеличение Стах и АИС в интервале доз от 2 до 10 мг/кг. При дозе 10 мг/кг C $_{ss}$ в плазме достигается к 60-му дню.

Введение 10 мг/кг/50есс не вызывает кумуляции. В связи с пространственной структурностью и гидрофильностью Абатацепт не метаболизируется системой P450, из-за большой молекулярной массы почками не выводится [6].

Показания. Ревматоидный артрит, ювенильный РА, СКВ, волчаночный нефрит, ССД, пориаз, анкилозирующий спондилоартрит, при неэффективности и непереносимости других средств базисной терапии [2-7,14,18,20,22,23,25]. Рекомендуется применять в сочетании с метотрексатом. Не рекомендуется сочетать с другими базисными средствами, в том числе с ингибиторами ФНО- α , ритуксимабом, анакинрой. Детям при ювенильном артрите с 6 лет. Используется внутривенно в виде инфузии (30') в

дозе от 500 мг до 1000 мг в зависимости от массы тела: до 60 кг – 500 мг, 60-100 кг – 750 мг, свыше 100 кг – 1000 мг. После первого введения вводят через 2 и 4 недели, а затем ежемесячно. Детям от 6 до 17 лет с массой менее 75 кг доза 10 мг/кг, с массой более 475 кг дозирование как у взрослых.

Нежелательные эффекты. Наиболее часто: инфекции дыхательных путей, мочевые инфекции, челюстно-лицевой области, герпетические, микозы. Достаточно часто: головная боль, депрессия, тревога, парестезия. Возможны тромбоцитопения, лейкопения, снижение остроты зрения, тахикардия, брадикардия, повышение АД, снижение АД, ощущение жара, тошнота, диарея, боли в животе, афтозный стоматит, повышение трансаминаз, нарушение менструального цикла, повышение массы тела, гриппоподобный синдром, аллергические реакции.

Противопоказания. Тяжелые инфекции, в том числе туберкулез, сепсис, гепатит, госпитальные инфекции. Беременность и грудное вскармливание. Нарушение функции печени, почек. Старше 65 лет чаще побочные эффекты. При развитии инфекции во время лечения абатацептом – отмена препарата. В период лечения не производить вакцинацию, возможно нарушение иммунного ответа. У больных ХОБЛ возможны тяжелые обострения, необходим тщательный контроль. При переходе от ингибиторов ФНО- α к абатацепту необходим строгий контроль для выявления инфекций.

Лекарственные взаимодействия. Метотрексат, НПВС, ГКС, антагонисты ФНО- α не влияют на клиренс абатацепта. Нельзя комбинировать с ингибиторами ФНО- α , ритуксимабом, анакинрой (высокая опасность инфекции). Возможна ложноположительная реакция уровня глюкозы. в лечении аутоиммунных ревматических заболеваний

С каждым годом количество генно-инженерных препаратов увеличивается, расширяются показания к их применению, накапливаются знания о побочных эффектах и взаимодействии с другими лекарственными препаратами, включая генно-инженерные препараты. Это позволит шире применять генно-инженерные препараты в лечении аутоиммунных ревматических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережной В.В. Эффективность использования биологического препарата Этанерцепт у детей с ревматоидным артритом // Соврем. педиатр. – 2015. – №1 (65). – С. 72-77.
2. Клюквина Н.Г. Алгоритм лечения системной красной волчанки // Мед. совет. – 2016. – №8. – С. 99-105.
3. Насонов Е.Л. Достижения ревматологии в XXI в. // Науч.-практ. ревматол. – 2014. – Т. 52, №2. – С. 133-140.
4. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы // Науч.-практ. ревматол. – 2013. – Т. 51, №6. – С. 609-22.

5. Парамонова О.В., Коренская Е.Г., Шилова Л.Н., Зборовский А.Б. Современные взгляды на терапию ревматоидного артрита // *Клин. фармакол. и терапия.* – 2016. – Т. 25, №2. – С. 54-58.
6. Раднаев Г.Г. Клиническая фармакология базисных противовоспалительных препаратов при аутоиммунных заболеваниях. – Иркутск: ИГМУ, 2017. – С. 24-50.
7. Чотчаева Ф.Р., Зыкова А.С., Новиков П.И., Моисеев С.В. Диагностика и лечение системной склеродермии // *Клин. фармакол. и терапия.* – 2018. – Т. 27, №1. – С. 1-9.
8. Шилкина Н.П. Системные васкулиты: некоторые дискуссионные аспекты проблемы // *Тер. арх.* – 2015. – №5. – С. 100-105.
9. Ankita Srivastava Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus // *Indian J. Dermatol.* – 2016. – Vol. 61, №5. – P. 550-553.
10. Cavalli G., Dinarello Ch.A. Anakinra Therapy for Non-cancer Inflammatory Diseases // *Front. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 1157.
11. Dein E., Ingolia A., Connolly C. et al. Anakinra for Recurrent Fevers in Systemic Lupus Erythematosus // *Cureus.* – 2018. – Vol. 10, №12. – P. e3782.
12. Duan L., Chen L., Zhong Sh. et al. Treatment of Bullous Systemic Lupus Erythematosus Systemic // *Autoimmune Dis.* – 2015. – Vol. 2015.
13. Fernández-Codina A., Fernández-Fernández J., Fernández-Pantiga A. Use of tocilizumab in systemic sclerosis: A brief literature review // *Rev. Clin. Esp.* – 2018. – Vol. 218, №6. – P. 298-304.
14. Frech T.M., Shanmugam V.K., Shah A.A. et al. Treatment of early diffuse systemic sclerosis skin disease // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 31, №2076. – P. 166-171.
15. Gordon J.K., Martyanov V., Franks J. et al. Belimumab for the Treatment of Early Diffuse Systemic Sclerosis: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pilot Trial // *Arthritis Rheum.* – 2018. – Vol. 70, №2. – P. 308-316.
16. Illei G.G., Shirota Y., Yarboro Ch.H. et al. Tocilizumab in Systemic Lupus Erythematosus – Safety, Preliminary Efficacy, and Impact on Circulating Plasma Cells // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62, №2. – P. 542-552.
17. Khanna D. Et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (fascinate) // *Ann. Rheum. Dis.* – 2018. – Vol. 77. – P. 212-220.
18. Khanna D., Spino C., Johnson S. et al. Abatacept in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: Results of a Phase II Investigator-Initiated, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial // *Arthritis Rheum.* – 2020. – Vol. 72, №1. – P. 125-136.
19. Mok C.C. Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 18, №2. – P. 154-163.
20. Mollan S.P., Horsburgh J., Dasgupta B. Profile of tocilizumab and its potential in the treatment of giant cell arteritis // *Eye Brain.* – 2018. – Vol. 10. – P. 1-11.
21. Noisette A., Hochberg M.C. Abatacept for the treatment of adults with psoriatic arthritis: patient selection and perspectives // *Psoriasis (Auckl).* – 2018. – Vol. 8. – P. 31-39.
22. Paroli M. Clinical use of biologics in vasculitis syndromes // *Biologics.* – 2012. – Vol. 6. – P. 371-378.
23. Pimentel-Quiroz V.R., Ugarte-Gil M.F., Alarcón G.S. Abatacept for the treatment of systemic lupus erythematosus // *Exp. Opin. Invest. Drugs.* – 2016. – Vol. 25, №4. – P. 493-499.
24. Schmalzing M., Gadeholt O., Gernert M. et al. Tocilizumab in Large Vessel Vasculitis – Different Routes of Administration // *Open Rheumatol. J.* – 2018. – Vol. 12. – P. 152-159.
25. Sieper J. New treatment targets for axial spondyloarthritis // *Rheumatology.* – 2016. – Vol. 55 (Issue suppl. 2). – P. 38-42.
26. Stohl W., Merrill J.T., McKay J.D. et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with rheumatoid arthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging // *Study J. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 40, №5. – P. 579-589.
27. Wendling D., Dougados M., Berenbaum F. et al. Rituximab treatment for spondyloarthritis. A nationwide series: data from the AIR registry of the French Society of Rheumatology // *J. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39, №12. – P. 2327-2331.
28. Yates M., Watts R.A., Bajema I.M. et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 10. – P. 112.

ОСОБЕННОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Назыров Ф.Г.¹, Ибадов Р.А.¹, Ирматов С.Х.¹, Исмаилов Е.Л.², Ибрагимов С.Х.¹

¹ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова»,

²Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

XULOSA

Maqolada o'tkir buyrak etishmovchiligi bo'lgan bemorlarda jigardan tashqari hayotiy asoratlarning rivojlanishi tahlil qilingan va kompleks ekstrakorporeal organ protezlari komponenti bilan ularni intensiv davolash usullari keltirilgan. Tadqiqotda O'JE bilan og'ri-gan 71 bemor ishtirok etdi.

O'tkir jigar etishmovchiligida ekstrakorporeal detoksifikatsiya va intensiv terapiya variantlarini optimal-lashtirishga kompleks yondashuvdan foydalanish ko'plab organlar disfunktsiyasining regressiya ulushini oshiradi va o'lim darajasini pasaytiradi.

Kalit so'zlar: o'tkir jigar etishmovchiligi, ekstrakorporeal zararsizlantirish usullari, jigardan tashqari asoratlarni intensiv davolash.

Как известно, основными причинами смерти от острой печеночной недостаточности (ОПН) считаются полиорганная недостаточность (ПОН) и тяжелый сепсис [4]. Важное место среди общих поддерживающих мероприятий должны занимать контроль функций отдельных органов и более ранняя коррекция их нарушений [2,4,5].

На сегодняшний день для практической гепатологии разработано множество клинических рекомендаций по ведению пациентов с ОПН. Наиболее цитируемыми являются протоколы, разработанные APASL и EASL, где довольно подробно описывается лечебная тактика и даны рекомендации не только для лечения ОПН, но и ее внепеченочных осложнений [2].

Тем ни менее, эти две солидные Ассоциации по изучению болезней печени подтверждают наличие множества не решенных вопросов и оставляют за клиницистами право на дальнейшие разработки и варианты совершенствования комплексного экстракорпорального органного протезирования и интенсивной терапии внепеченочных осложнений у пациентов с ОПН.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшение результатов лечения ОПН различного генеза путем разработки и совершенствования методологических подходов к комплексному протезированию функции печени.

В связи с этим в статье представлены варианты лечения витальных внепеченочных осложнений при ОПН, изложенные в полемическом стиле, с учетом опыта ведущих мировых гепатологических

SUMMARY

The article analyzes the development of extrahepatic vital complications in patients with acute renal failure and presents options for their intensive therapy with a component of complex extracorporeal organ prosthetics. The study included 71 patients with ARF.

The use of an integrated approach to extracorporeal detoxification and optimization of options for intensive therapy of multiple organ dysfunction in acute liver failure increases the proportion of regression of multiple organ dysfunction and reduces the mortality rate.

Key words: acute hepatic failure, methods of extracorporeal detoxification, intensive care of extrahepatic complications.

центров и применяемых в наших центрах стандартах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в рамках кооперации, основанной на международном сотрудничестве между Казахским национальным медицинским университетом им. С.Д. Асфендиярова (кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом неотложной скорой помощи Института последипломного образования с клиническим материалом из Городской клинической больницы №4 г. Алматы, Республика Казахстан) и ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова» (отделение реанимации и интенсивной терапии).

В исследование включен 71 пациент с ОПН, 43 – без хронического диффузного процесса в печени (ALF), 28 – на фоне цирроза печени (ACLF). Представлена довольно большая группа факторов, приведших к развитию ОПН, как непосредственных, поражающих печеночную паренхиму (токсический гепатит – 15,5%; острый вирусный гепатит В – 6,5%, цирроз печени – 39,4%), так и опосредованных (сепсис – 10,9%, абдоминальный сепсис – 21,7%, ожоговая болезнь – 8,7%).

Средний возраст пациентов – 41±4,5 года. Мужчины составляли 55,4%, женщины – 44,6%. Наибольший процент – лица трудоспособного возраста (20-59 лет) – 67,4%.

При интерпретации понятия ОПН следовали рекомендациям APASL (2014) и EASL (2017) согласно их классифицированию по системе GRADE. Так,

острое поражение печени определялось как синдром с признаками повреждения ее паренхимы (высоким уровнем аминотрансфераз в сыворотке) и нарушения функции (желтухой и МНО >1,5), которые обычно предшествуют развитию энцефалопатии.

Наличие симптомов печеночной энцефалопатии – один из важнейших критериев диагноза ОПН, но ранние признаки изменения уровня сознания могут быть едва заметными, и для их выявления требуется тщательное наблюдение.

Пациентам выполнено подключение экстракорпоральных детоксикационных систем (ЭКДС), включающее последовательное применение альбуминового диализа на аппарате MARS (Gambro, Германия), гемодиализации (ГДФ) на аппарате Multifiltrate (Fresenius, Германия), плазмафереза на аппарате АМПд ТТ «Гемофеникс» «Трекор_технологии» (Россия) с плазмодифильром

ПФМ-01-ТТ «Роса» и внутрисосудистого лазерного облучения крови (ВЛОК) на аппарате лазерной терапии «Матрикс-ВЛОК» (Adamant Group, Казахстан) и ультрафиолетового облучения крови на аппарате «Матрикс-ВЛОК» с излучающей головкой МС-ВЛОК-365.

Динамическая оценка тяжести пациентов проводилась по информативным специализированным прогностическим параметрическим системам: APACHE II, SOFA, Glasgow Scoring System, MELD.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С момента поступления, несмотря на своевременное подключение к комплексному экстракорпоральному протезированию функции печени, отмечалось прогрессирование внепеченочных осложнений (табл. 1).

Таблица 1

Частота и структура прогрессирования системных осложнений

Прогрессирование осложнения	Число пациентов, абс. (%)
Дыхательная недостаточность (ОРДС)	15 (21,1)
Почечная недостаточность	16 (22,5)
Сердечно-сосудистая недостаточность	17 (23,9)
ДВС-синдром	12 (17,0)
Сепсис	11 (15,5)

Как видно из таблицы 1, представлен практически весь спектр тяжелых витальных системных осложнений, совокупность которых формировала полиорганную дисфункцию.

Данные о стабилизации и регрессе ПОН в зависимости от количества сеансов у пациентов разных групп представлены в таблице 2.

Таблица 2

Стабилизация и регресс ПОН в зависимости от количества сеансов экстракорпоральной детоксикации

Количество сеансов	Число пациентов, абс. (%)
Стабилизация после 1-го сеанса	13 (18,3)
Стабилизация после 2-х сеансов	26 (36,6)
Стабилизация после 3-х сеансов и более	14 (19,7)
Прогрессирование ПОН	18 (25,4)
Всего	71 (100,0)

Как видно из таблицы, уже после первого сеанса ЭКДС у 13 (18,3%) пациентов отмечалась стабилизация процесса, тем ни менее у 18 (25,4%), несмотря на количество сеансов, ПОН прогрессировала.

Более значимым моментом, на наш взгляд, является анализ влияния комплексного протезирования функции печени на течение ПОН (табл. 3).

Таблица 3

Влияние комплексной интенсивной терапии с протезированием функции печени на течение ПОН

Течение ПОН	Число пациентов, абс. (%)
Без реактивации прогрессирования ПОН после достижения улучшения статуса	36 (50,7)
С реактивацией прогрессирования ПОН и улучшением статуса после повторных сеансов	17 (23,9)
С реактивацией прогрессирования ПОН без дальнейшего улучшения статуса после повторных сеансов	18 (25,4)
Всего	71 (100)

Как видно из таблицы 3, стабилизация статуса без реактивации прогрессирования ПОН отмечалась у 36 (50,7%) пациентов. Реактивация прогрессирования ПОН и улучшение статуса на фоне повторных сеансов произошли у 17 (23,9%) больных. Реактивация прогрессирования ПОН без дальнейшего улучшения статуса после повторных сеансов наблюдалась у 18 (25,4%).

Следует отметить, что применение интенсивной терапии с комплексным подходом к экстракорпоральной детоксикации при ОПН позволяет увеличить долю регресса полиорганной дисфункции до 74,6% (53 из 71 пациента), сократить летальность до 25,4% (18 пациентов), что сегодня расценивается как оптимистичный показатель.

ОБСУЖДЕНИЕ

Следует отметить, что вопросы, касающиеся использования одного из способов экстракорпорального протезирования, довольно широко освещены в литературе, а сами методики зависят от наличия специальной аппаратуры и расходного материала и не представляют трудностей, в связи с чем в обсуждении авторы акцентируют внимание на особенностях интенсивной терапии при развитии полиорганной дисфункции у пациентов с ОПН, так как это является определяющим в оптимизации протоколов лечения.

Интенсивная терапия сердечно-сосудистой недостаточности. Как показывают исследования, проведенные в наших клиниках, и данные ведущих гепатологических центров, у большинства больных с ОПН развивается системная вазодилатация с уменьшением ОЦК, которая на раннем этапе приводит к умеренному повышению уровня лактата крови (при условии отсутствия симптомов сердечно-легочной недостаточности и при сочетании гиперлактатемии с циркуляторно-ишемическими расстройствами – периферической гипоперфузией, ацидозом, олигурией и почечной недостаточностью) и соответственно компенсированному метаболическому ацидозу. Данное состояние довольно успешно регулируется возмещением ОЦК.

Согласно сведениям EASL (2017), данных, подтверждающих преимущества использования того или иного раствора для восполнения ОЦК при ОПН, недостаточно [2]. Данные литературы, касающиеся критических состояний в целом, подтверждают преимущества кристаллоидных растворов перед коллоидными [5].

При циррозе способность метаболизировать ацетат в большинстве случаев сохраняется, но при тяжелой сверхострой и острой печеночной недостаточности она может быть снижена. Учитывая данный факт, мы в своих протоколах используем препараты на основе янтарной кислоты, которая за счет накопления пула коэнзима Q и митохондриального восстановленного глутатиона оказывает детоксикационный эффект, с одной стороны, а в связи с активацией ферментативного звена антиоксидантной системы проявляет свойства антигипоксанта и способствует удалению свободных радикалов, с другой стороны [1].

В связи с этим мы отдаем предпочтение препаратам данной группы, в частности в зависимости от клинической ситуации используем реамбирин в количестве 400 мл/сутки или ремаксол в количестве 800 мл/сутки. Как показали наши наблюдения, реамбирин довольно быстро нормализует рН крови на начальной стадии развития ацидоза при условии показателя $\text{HCO}_3 \leq 20$ мэкв/л. При выраженном холестазе предпочтение отдавали ремаксолу.

Что касается большего предпочтения европейскими клиницистами кристаллоидных растворов пока еще с неподтвержденной доказательной базой, мы разделяем принципы сбалансированного подхода [12] и оставляем за собой право при кри-

тической гиповолемии использовать кристаллоидные и коллоидные растворы в соотношении 3:1, предпочтение отдавая 4% модифицированному раствору желатиноля (Гелафузин, «BeBraun») до 1000 мл/сут.

Сохраняющаяся гиповолемия, несмотря на адекватное восполнение ОЦК, требует введения вазопрессорных препаратов. Поскольку при ОПН высокий сердечный выброс обычно сочетается с низким сосудистым тонусом. EASL (2017) рекомендует подключение норадреналина гидротартрата в стартовой дозе 0,05 мкг/кг/мин. Если необходимая доза норэпинефрина превышает 0,2-0,3 мкг/кг/мин, J.A. Russell и соавт. [13] рекомендуют добавлять небольшую (1-2 ед./ч) дозу вазопрессина. Однако, по данным A.C. Gordon и соавт. [7], при септическом шоке добавление вазопрессина дополнительного благоприятного действия не оказывает, а при ОПН препарат повышает риск церебральных осложнений.

Наш опыт показывает, что при адекватном восполнении ОЦК и склонности пациента к вазоплегии (без подтверждения септического шока), наиболее рациональной тактикой поддержки САД на уровне 70-80 мм рт. ст. является комбинация норадреналина гидротартрата в дозе не более 0,05-0,07 мкг/кг и добутамина в дозе не более 5-7 мкг/кг, что гарантирует достаточное коронарное перфузионное давление и способствует снижению легочной гипертензии при перегрузке правых и левых отделов сердца.

Наиболее принципиальным моментом является оценка адекватности инфузионной терапии, для которой необходимы дополнительные визуализирующие или инвазивные методы.

Согласно результатам многих исследований, инфузионная перегрузка и положительный водный баланс увеличивают смертность во многих группах больных. Так, высокое венозное давление сопровождается отеком тканей и усугублением расстройства микроциркуляции, а нарастающее давление в правых отделах сердца затрудняет венозный отток из печени и, как следствие, ухудшает восстановление ее функции и регенерацию. Клиницисты предлагают избегать как объемной перегрузки, так и гиповолемии [9,10].

В связи с этим, учитывая стандарты, разработанные в ГУ «РСНПМЦХ им. акад. В. Вахидова», связанные с развитой кардиологической службой, для пациентов с ОПН использован неинвазивный эхокардиографический контроль состояния динамики сердечной деятельности и гиповолемии по показателям фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), фракции укорочения (ФУ) ЛЖ, ударного объема ЛЖ (УО ЛЖ). ФУ ЛЖ является наиболее ранним и максимально информативным показателем объемного состояния левого желудочка до увеличения КДО и появления первых клинических симптомов сердечной недостаточности, особенно у больных с сопутствующими заболеваниями сердца.

Интенсивная терапия внутричерепной гипертензии и отека головного мозга. Одним из типичных проявлений ОПН является отек головного мозга и внутричерепная гипертензия (ВЧГ), которые характеризуются повышением АД, брадикардией и мидриазом на фоне прогрессирования печеночной энцефалопатии (ПЭ) до III-IV степени.

Психомоторное возбуждение способствует увеличению ВЧГ у больных с ЭП. Следовательно, необходимо применять седативные препараты и анальгетики, но очень осторожно. Так, например, при ОПН период полураспада пропофола короче, чем у бензодиазепинов, что делает его использование более управляемым, к тому же последний препятствует развитию внутричерепной гипертензии и снижает риск судорожного синдрома [11].

Интересным фактом является особое положение пациента при ВЧГ и отеке мозга, а именно поддержание головы больного под углом $+30^\circ$ (парадоксально, но положение головы под углом $40-60^\circ$ может вызвать повышение ВЧД) [4].

При стойком повышении ВЧД (>25 мм рт. ст.) или симптомах отека мозга J. Klinck и соавт. [8] рекомендуют болюсное введение гипертонического раствора натрия хлорида (2,7% 200 мл или 30% 20 мл) или инфузия 20% раствора маннитола (150 мл за 20 мин) в сочетании с оптимальной седацией. При отсутствии эффекта от этих мер показана кратковременная гипервентиляция, снижающая PaCO_2 до 25-30 мм рт. ст. с поддержкой осмолярности сыворотки крови ниже 320 мосмоль [8].

В клиниках, где проводились наши исследования, придерживаются следующей схемы нейропротекторной терапии: Маннитол до 200 мл в/в в сутки; магния сульфат с лидокаином, в/в капельно постоянно) + препараты, оказывающие воздействие на активность ингибиторных нейротрансмиттеров в ЦНС или на их соотношение.

Так, с целью снижения образования, абсорбции нейротоксических метаболитов, улучшение их обезвреживания наиболее часто нами использована следующая группа препаратов: L-орнитина - L-аспартата до 20-60 мл/сут внутривенно (30 капель в мин); лактулоза в назоэнтеральный зонд до 50 мл/сут, ректально (в виде лечебных клизм) – до 200 мл/сут; производные рифампицина 250 мг 750 мг/сут. С целью воздействия на активность ингибиторных нейротрансмиттеров в ЦНС или на их соотношение, использованы р-р амантадина 400 мл/сут; р-р L-лизина эсцината 10 мл, в/в 2 раза, р-р холина альфасцерата (Церебро «Abbot») 1000 Ед. в/в капельно.

Одним из принципиальных моментов является использование способов локальной гипотермии, которые с успехом применяются в лечении отека головного мозга травматического и постинсультного генеза. Так, известен способ неинвазивного охлаждения головного мозга аппаратом BeneChill (Medtronic's). В этом варианте происходит распыление в полости носоглотки легко испаряющегося спрея перфлуорогексана (С6 F14), при котором

температура слизистых оболочек быстро понижается до $3-5^\circ\text{C}$ [3].

В ОРИТ ГУ «РСНПМЦХ им. акад. В. Вахидова» предложен практичный в выполнении эффективный способ неинвазивной локальной гипотермии головного мозга, включающий охлаждение свода черепа и конвекситальные поверхности лобной, теменной, височной, затылочной долей и проекцию каротидной бифуркации хладоэлементами с одновременным охлаждением стволовых структур головного мозга циркулированием через назофарингеальное пространство воды с температурой $10-12^\circ\text{C}$ в режиме непрерывного замкнутого цикла.

Респираторная тактика и ИВЛ. Помимо развития отека головного мозга на фоне ПЭ III-IV степени, а также при нарастающей гипоксемии и дыхательной недостаточности требуется перевод пациентов на ИВЛ. Мы разделяем точку зрения большинства реаниматологов (EASL, 2017), что неинвазивную ИВЛ у пациентов с глубокими метаболическими расстройствами и угрозой ПЭ следует избегать из-за высокого риска ухудшения неврологического статуса и аспирации [2].

Е. Futier и соавт. [6] рекомендуют использовать щадящие режимы ИВЛ, поддерживающие альвеолы открытыми за счет небольшого дыхательного объема и соответствующего положительного давления в конце выдоха, при этом rCO_2 должно удерживаться на уровне 4,5-5,5 кПа (31-41 мм рт. ст.).

Стратегия перевода пациента с ОПН на эндотрахеальную ИВЛ в наших центрах проводилась согласно абсолютным критериям (выраженное возбуждение или потеря сознания; нарастающий цианоз, активное участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания; ЧД более 35 в мин; $\text{PaO}_2 < 50$ мм рт. ст. при неинвазивной оксигенации; $\text{PaCO}_2 > 60$ мм рт. ст.; $\text{pH} < 7,2$; ДО менее 5 мл/кг; ЖЕЛ менее 15 мл/кг; ФЖЕЛ менее 10 мл/кг; ОМП/ДО более 60%) и относительным критериям (несмотря на величину SpO_2 90-92%, у пациента имеется учащение дыхания > 26 в 1 мин, чувство нехватки воздуха, агитация, беспокойство или угнетение сознания; глубокие метаболические расстройства с высоким риском ухудшения неврологического статуса и аспирации, неуверенности в понимании словесных инструкций; предупреждение самоповреждения легких во время активного дыхания пациента, использования вспомогательной мускулатуры и возникающего вследствие этого повышения транспульмонального давления).

При оценке эффективности ИВЛ придерживались следующих критериев: PaO_2 и SaO_2 ; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; шунтирования крови (справа налево); pO_2 (A-a)e; pO_2 (a/A)e; статического комплаенса Cst легких; степени повреждения легких по J. Murray.

Базовая механическая вентиляция осуществлялась с управляемым объемом (VCV) и установленные следующих параметров:

- «прямоугольная» форма инспираторного по-

тока, «малые» дыхательные объёмы с VO не более 6-8 мл/кг;

- с обязательным подбором оптимального РЕЕР с целью увеличения функционально активных альвеол за счет коллабированных базальных сегментов;

- чрезмерно высокий уровень РЕЕР усугубляет гемодинамические нарушения в связи с ростом внутригрудного давления, поэтому его следует подбирать согласно петле «давление – объем».

При развитии ОРДС применяли следующие режимы ИВЛ: PCV; маневр открытия альвеол только для 1 фазы ОРДС; в остальных случаях предлагаемый вариант определяется принципом «don't run» PaO_2 , при этом: $P_{peak} < 30-35$ см вод. ст.; VT 6-7 мл/кг; $FiO_2 < 60\%$; «оптимальный» РЕЕР; форма Visp – нисходящая; скорость Visp – 40-60 л/мин; AutoРЕЕР – не более 50% от общего РЕЕР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При поступлении пациентов с ОПН следуют придерживаться рекомендаций EASL (2017) с учетом адаптации последних к условиям оснащения клиники.

2. При проведении пролонгированной ИВД рекомендуется использовать щадящие режимы, поддерживающие альвеолы открытыми за счет небольшого дыхательного объема и соответствующего положительного давления в конце выдоха.

3. При развитии отека головного мозга к рекомендациям EASL (2017) предлагается включение разработанного способа неинвазивной гипотермии головного мозга.

4. Использование препаратов на основе янтарной кислоты в качестве антигипоксанта быстро нормализует pH крови на начальной стадии развития ацидоза при условии показателя $HCO_3 \leq 20$ мэкв/л.

5. При оценке адекватности проводимой инфузионной терапии можно использовать ЭхоКГ показатель ФУ ЛЖ, который является показателем объемного состояния левого желудочка до появления первых клинических симптомов сердечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

- Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применения в клинические практики. Ч. 2. // Арх. внутр. медицины. – 2016. – №3 (29). – С. 8-12.
- Практические рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) по ведению

острой (молниеносной) печеночной недостаточности // J. Hepatol. – 2017. – Vol. 66. – P. 1047-1081.

- Abou-Chebl A., Sung G., Barbut D. et al. Local Brain Temperature Reduction via Intranasal Cooling With the Rhino Chill Device: Preliminary Safety Data in Brain Injured Patients. Stroke. – Published online first: 16th June 2011
- Asfar P., Radermacher P. Reanimation hepatosplanchnique // Societe de Reanimation de Langue Francaise. – Paris: Elsevier Masson, 2010. – 309 p.
- Bernal W., Hyyrylainen A., Gera A. et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients // J. Hepatol. – 2013. – Vol. 59. – P. 74-80.
- Futier E., Constantin J.M., Paugam-Burtz C. et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery // New Engl. J. Med – 2013. – Vol. 369. – P. 428-437.
- Gordon A.C., Mason A.J., Perkins G.D. et al. The interaction of vasopressin and corticosteroids in septic shock: a pilot randomized controlled trial // Crit. Care Med – 2014. – Vol. 42. – P. 1325-1333.
- Klinck J., McNeill L., Di Angelantonio E., Menon D.K. Predictors and outcome impact of perioperative serum sodium changes in a high-risk population // Brit. J. Anaesth. – 2015. – Vol. 114. – P. 615-622.
- Legrand M., Dupuis C., Simon C. et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study // Crit. Care – 2013. – Vol. 17. – P. R278.
- Mitchell K.H., Carlbom D., Caldwell E. et al. Volume overload: prevalence, risk factors, and functional outcome in survivors of septic shock // Ann. Amew. Thorac. Soc – 2015. – Vol. 12. – P. 1837-1844.
- Raghavan M., Marik P.E. Therapy of intracranial hypertension in patients with fulminant hepatic failure // Neurocrit. Care. – 2006. – Vol. 4. – P. 179-189.
- Reynolds P.M., Wells L., MacLaren R., Scoular S.K. Establishing the Therapeutic Index of Fluid Resuscitation in the Septic Patient: A Narrative Review and Meta-Analysis // Pharmacotherapy. – 2020. – Vol. 40, №3. – P. 256-269.
- Russell J.A., Walley K.R., Singer J. et al. Vasopressin vs. norepinephrine infusion in patients with septic shock // New Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 877-887.

ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

УДК: 616-001-097

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С ТРАВМАМИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ С РАЗВИТИЕМ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ШОКА

Абдурахманов М.М., Рахмонов Н.Х.
Бухарский государственный медицинский институт

ХУЛОСА

54 нафар кўрак қафаси жароҳатланган ва II ва III даражали шок бўлган беморларда яллигланиши ва яллигланишга қарши цитокинларнинг таркиби тегишлидир. ССЯЖ нинг белгилари бўлган IL-8, IL-18, IL-6, ИФН-γ кўрсаткичларини қон таркибидаги миқдорини ишонarli равишда ошиши аниқланди. Жароҳатдан кейинги дастлабки соатларда қон оқимида IL-10, IL-6, IL-4 цитокинларини пайдо бўлиши аъзонинг дисфункцияси ва оғир травматик сепсисни ривожланиши билан bogлиқ.

Калит сўзлар: қўшма жароҳат, яллигланиши, цитокинлар, жароҳатдан кейинги сепсис.

Травма грудной клетки (ТГК), сопровождающаяся шоком, обуславливает генерализованное включение основных механизмов воспаления при системном характере ответа организма на повреждение. Во время травматического шока средней и тяжелой степени у пострадавших можно наблюдать как признаки системного воспалительного ответа (ССВО), так и признаки, характерные для сепсиса и тяжелого сепсиса в соответствии с классификацией, предложенной R.S. Vone [5]. ССВО рассматривается как ключевое звено развития сепсиса, шока различной этиологии и других критических состояний (в том числе и после травмы). Наиболее тяжелая травма грудной клетки и шок, тяжелый сепсис ассоциированы с развитием полиорганной недостаточности (ПОН) и генерализацией воспаления [5]. В данном случае, очевидно, можно говорить о развитии системного воспаления (СВ).

Патогенетическим звеном СВ является усиление продукции медиаторов воспаления клеточными элементами в очаге повреждения, поступление их в микроциркуляторное русло при одновременном усилении миграции активированных клеток из костного мозга в системный кровоток, что приводит к генерализации воспаления. В этом случае воспаление утрачивает свою протективную функцию (локализация факторов альтерации), становится движущей силой патологического процесса и создает предпосылки для развития системной альтерации и полиорганной недостаточности, нарушений имму-

SUMMARY

It was investigated the content of inflammatory and antiinflammatory cytokines in blood serum of 54 patients with the chest trauma and shock of grade II and III with different courses of traumatic disease. Reliable laboratory signs of SIRS were increased in the blood levels of IL-8, IL-18, IL-6, IFN γ . The appearance in the bloodstream of IL-10, IL-6, IL-4 in the first hours after trauma is associated with the development of organ dysfunction and severe posttraumatic sepsis.

Key words: chest trauma, inflammation, cytokines, posttraumatic sepsis

нитета [1].

Для клинической практики важно иметь критерии степени выраженности воспалительного ответа и системного воспаления в периоде ранней реакции организма на травму, для того чтобы оценить реактивность организма и прогнозировать характер течения заболевания, своевременно проводить корригирующее лечение [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение динамики содержания цитокинов в сыворотке крови при травмах грудной клетки, сопровождающейся шоком, при развитии ССВО, сепсиса и тяжелого сепсиса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 54 пострадавших при травмах грудной клетки и шоком II и III степени (средний возраст 31,4±6,1 года), поступивших в реанимационное отделение Бухарского филиала РНЦЭМП г. Бухары. Группу сравнения составили 20 здоровых лиц (средний возраст 30,4±2,3 года) сопоставимого пола и возраста.

В зависимости от характера течения травматической болезни все пострадавшие были разделены на три группы: 1-я группа – СВО без инфекционных осложнений (БО) – 34 пострадавших; 2-я группа – ССВО и очаг инфекции (ОИ) – 2 пациентов; 3-я группа – с тяжелым посттравматическим сепсисом – 8 больных (табл. 1, 2).

Тяжесть травмы оценивали, рассчитывая балл

шокогенности травмы (БШТ) по шкалам Г.И. Назаренко и ISS. У всех пострадавших с травмой грудной клетки, с сочетанной травмой констатировали тяжелую степень кровопотери, объем которой в среднем составлял 2315 мл (от 2000 до 3500 мл). Тяжесть полиорганной недостаточности, связанной с сепсисом, оценивали по шкале SOFA (1994).

Обследование и лечение пострадавших в стационаре начинали в противошоковой палате. Стандартное противошоковое лечение включало инфузионную терапию, обеспечение внешнего дыхания и хирургические мероприятия (остановка кровотечения и стабилизация переломов). Все пострадавшие получали антибактериальную терапию. Содержание ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 и

ИФН- γ в сыворотке крови определяли иммуферментным твердофазным методом с помощью тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург) при поступлении пациентов в стационар, через 12, 24 часа и через 3 и 5 суток после травмы. Математико-статистическая обработка полученных данных осуществлена с помощью программ Excel и Statistica for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пострадавших при поступлении в противошоковую палату наблюдались 2 признака синдрома системного воспалительного ответа и более, соответствующие классификации R.S. Bone [5] (табл. 3).

Таблица 1

Распределение пострадавших по возрасту в зависимости от тяжести травмы

Группа пострадавших	Средний возраст	Средний БШТ	Средний балл ISS
ССВО без осложнений	28,6 \pm 6,4	9,2 \pm 3,2	14,4 \pm 4,2
ССВО + очаг инфекции	37,2 \pm 9,6	15,2 \pm 3,7	18,8 \pm 4,5
Тяжелый сепсис	35,1 \pm 7,3	20,3 \pm 4,4	24,2 \pm 8,7

Таблица 2

Результаты лечения пострадавших, абс. (%)

Группа пострадавших	Всего пострадавших	Выздоровели	Умерли
ССВО без осложнений	34 (63)	34 (100)	-
ССВО + очаг инфекции	12 (22,2)	11 (91,7)	1 (8,3)
Тяжелый сепсис	8 (14,8)	6 (75)	2 (25)

Таблица 3

Среднее число признаков ССВО у пострадавших с травмой грудной клетки и шоком II и III степени

Группа пострадавших	Кол-во признаков ССВО		
	1-е сут	3-е сут	5-е сут
ССВО без осложнений	2,21 \pm 0,76	1,32 \pm 0,45	0,75 \pm 0,25
ССВО + очаг инфекции	2,59 \pm 0,52	2,36 \pm 0,58*	2,31 \pm 0,55*
Тяжелый сепсис	3,04 \pm 0,48	3,11 \pm 0,55*	3,02 \pm 0,40*

Примечание. * Достоверно по сравнению с пострадавшими с ССВО+БО.

В 1-е сутки после травмы на основании данных о тяжести травмы (БШТ, ISS) и признаков ССВО по классификации R.S. Bone трудно определить, ограничится ли патологический процесс развитием синдрома СВО или произойдет развитие сепсиса. На 5-е сутки после травмы мы наблюдали достоверное уменьшение количества признаков ССВО у пациентов 1-й группы (без осложнений) по сравнению с пострадавшими 2-й и 3-й групп. При этом достоверных различий по количеству признаков ССВО между пациентами 2-й и 3-й групп не обнаружено.

Через одни сутки после инцидента выделяется группа пациентов с наиболее тяжелой травмой (БШТ=20,5 \pm 4,5, ISS=24,4 \pm 8,6), у которых развивается органная недостаточность (показатель SOFA >4). Увеличение показателя SOFA до 5,91 к 5-м суткам наблюдения (табл. 4) свидетельствовало о нарастании тяжести состояния пациентов и органной дисфункции.

Основным хемокином, вызывающим приток нейтрофилов в очаг воспаления, является ИЛ-8.

Главными продуцентами ИЛ-8 считаются активированные при встрече с патогенами моноциты и макрофаги, и эндотелиальные клетки [2]. Содержание ИЛ-8 остается стабильно высоким ($p < 0,05$) во всех группах больных вплоть до 5-х суток после травмы (рис. 1). При этом максимальные уровни цитокина наблюдались при поступлении у больных с развитием ССВО и очагом инфекции и тяжелым сепсисом. Высокое содержание ИЛ-8 в гемодинамике способствует нарушению направленной миграции клеток из кровеносного русла в ткани.

ИЛ-18 был впервые описан как цитокин, индуцирующий синтез ИФН- γ . Этот цитокин обладает плейотропным типом биологической активности: индуцирует активацию ферментов циклооксигеназы и NO-синтазы, способствует усилению синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов [2]. Содержание ИЛ-18 было повышено у всех групп пострадавших с тяжелой травмой во всех сроках наблюдения (рис. 2).

Таблица 4

Степень органной дисфункции у пострадавших с различным течением травмы грудной клетки по SOFA

Группа пострадавших	Сутки после травмы		
	1-е	3-и	5-е
ССВО без осложнений	1,27±0,70	0,71±0,44	0,28±0,14
ССВО + очаг инфекции	2,81±1,05	2,36±0,98	1,91±0,91
Тяжелый сепсис	5,10±1,15*	4,71±0,82*	5,91±1,91*

Примечание. * Достоверно по сравнению с пострадавшими с ССВО+БО и ССВО+ОИ.

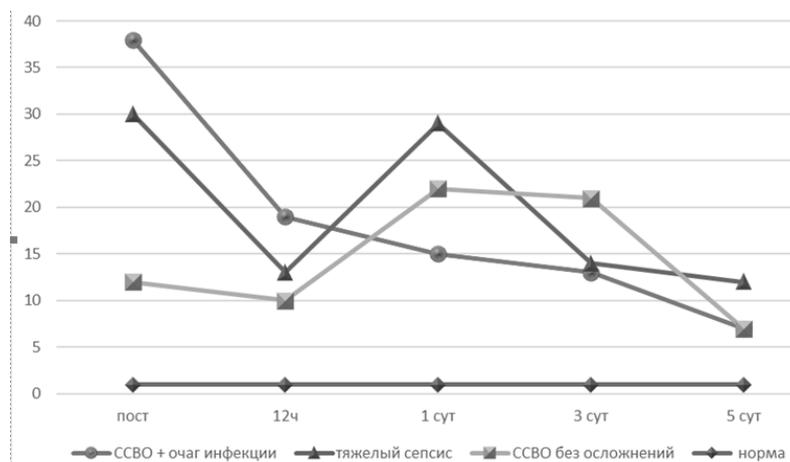


Рис. 1. Содержание ИЛ-8 (пг/мл) в сыворотке крови пострадавших с тяжелой травмой грудной клетки, сопровождающейся шоком. * – $p < 0,05$ по сравнению с ССВО+БО.

ИЛ-6 является ранним индуцибельным полифункциональным цитокином [2]. Он активирует нейтрофилы и НК-клетки, ингибирует апоптоз Т-лимфоцитов, стимулирует синтез белков острой фазы воспаления в печени, усиливает синтез антител. Также он оказывает противовоспалительное действие, подавляя выработку ИЛ-1β и ФНО-α, усиливая синтез рецепторного антагониста ИЛ-1β и растворимых рецепторов к ФНО-α [6,10]. У всех пострадавших с тяжелой травмой грудной клетки и травматическим шоком в момент поступления мы наблюдали увеличение содержания ИЛ-6 в крови ($p < 0,05$ по сравнению с нормой) (рис. 3).

При исследовании содержания ИЛ-4 в крови пострадавших с сочетанной травмой мы наблюдали значительное увеличение уровня цитокина в момент поступления у больных с последующим развитием тяжелого сепсиса, тогда как у пациентов других групп этот показатель не отличался от нормы (рис. 4).

Содержание ИФН-γ при поступлении было максимальным в группе больных без осложнений ($p < 0,05$) и сохранялось высоким в течение 12 часов после травмы. У больных с тяжелым сепсисом содержание ИФН-γ нарастает через 12 часов после инцидента и сохраняется высоким в течение 1-х суток после травмы (рис. 5).

В периоде острой реакции на травму происходит увеличение уровня в крови не только про-, но и противовоспалительных цитокинов, в частности

ИЛ-10 [7]. В ранней фазе воспаления активированные моноциты крови и тучные клетки слизистых оболочек являются основными продуцентами ИЛ-10, увеличение содержания которого в сыворотке крови уже в первые сутки после случайной или оперативной травмы рассматривается как предиктор развития сепсиса [8,11]. Мы обнаружили, что уровень ИЛ-10 у пациентов с тяжелым сепсисом при поступлении достоверно выше, чем у больных с ССВО без осложнений ($p < 0,05$) и ССВО с очагом инфекции ($p < 0,05$) (рис. 6).

Однако уже через одни сутки после травмы содержание ИЛ-10 в крови у пациентов всех трех групп приближалось к норме. Немедленное повышение уровня ИЛ-10 в крови является отражением системной тканевой реакции на повреждение и бактериальные антигены, обусловленной периваскулярным и подслизистым расположением тучных клеток и присутствием в крови активированных моноцитов, и по существу – признаком системного воспаления.

Таким образом, через одни сутки после травмы грудной клетки на основании БШТ и SOFA можно прогнозировать развитие тяжелого сепсиса, однако прогнозирование и диагностика очагов бактериальной инфекции и сепсиса затруднены. В связи с этим возникает необходимость выявления в течение первых 24 часов критериев, позволяющих дифференцировать различные варианты течения посттравматического периода.

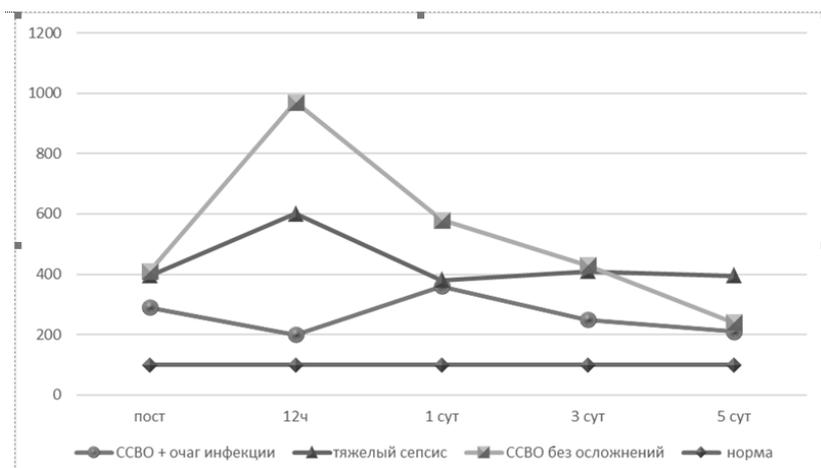


Рис. 2. Содержание ИЛ-18 (пг/мл) в сыворотке крови пострадавших с тяжелой травмой грудной клетки, сопровождающейся шоком.

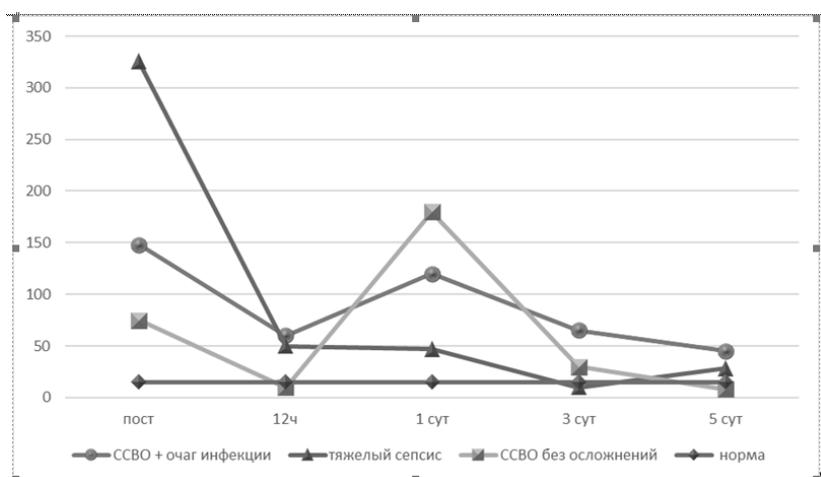


Рис. 3. Содержание ИЛ-6 (пг/мл) в сыворотке крови пострадавших с тяжелой травмой грудной клетки, сопровождающейся шоком. * – $p < 0,05$ по сравнению с ССВО + БО; ** – $p < 0,05$ по сравнению с ССВО + ОИ.

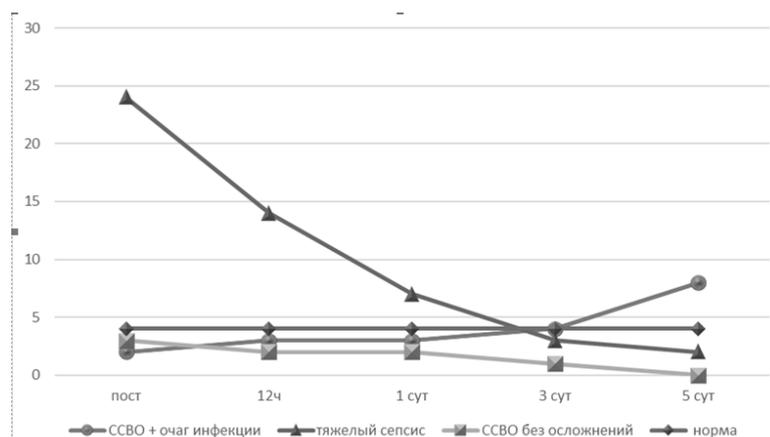


Рис. 4. Содержание ИЛ-4 (пг/мл) в сыворотке крови пострадавших с тяжелой травмой грудной клетки, сопровождающейся шоком. * – $p < 0,05$ по сравнению с ССВО+БО; ** – $p < 0,05$ по сравнению с ССВО+ОИ.

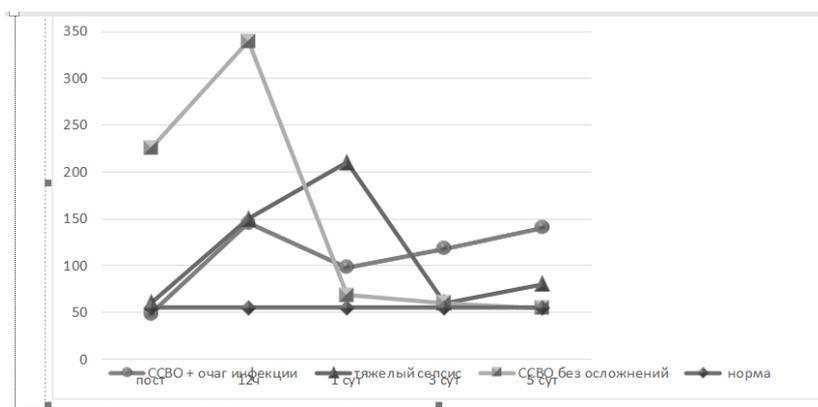


Рис. 5. Содержание ИФН- γ (пг/мл) в сыворотке крови пострадавших с тяжелой травмой грудной клетки сопровождающейся шоком. * – $p < 0,05$ по сравнению с ССВО+ОИ и тяжелым сепсисом.

Основным фактором инициализации ССВО является активация «цитокинового каскада», характеризующегося усилением секреции воспалительных цитокинов и увеличением их содержания в крови [1]. Воспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ФНО- α) при тяжелой механической травме играют важную роль как в формировании иммунитета, воспаления и противоинфекционной защиты, так и в развитии патологических процессов, прежде всего в периоде острой реакции на повреждение [9,10]. Мы не обнаружили изменения уровня ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови на протяжении всего периода наблюдения: содержание ИЛ-1 β колебалось в диапазоне от 2,1 до 3,3 пг/мл (норма 3,5 \pm 1,7 пг/мл), ФНО- α – от 0,4 до 2,2 пг/мл (норма 0,9 \pm 0,3 пг/мл) у пострадавших всех групп.

Величина показателя коррелировала с величиной БШТ ($r=0,78$). Через одни сутки после травмы наблюдался второй пик ИЛ-6 в крови у пациентов без осложнений и с очагами гнойной инфекции, в то время как у больных с тяжелым сепсисом показатель оставался в пределах нормы. Последнее можно

рассматривать как проявление ПОН, как правило, печеночной, почечной, дыхательной, недостаточности кроветворения. Таким образом, содержание ИЛ-6 в сыворотке крови при поступлении отражает тяжесть сочетанной травмы и является критерием риска развития бактериальных осложнений и тяжелого сепсиса.

По современным представлениям, характер иммунного ответа во многом зависит от доминирующего участия Th1- и №2-субпопуляций лимфоцитов, которые различаются по спектру продуцируемых ими цитокинов [3]. Так, ТМ-лимфоциты, продуцируя ИЛ-2, ИФН- γ и ряд других цитокинов, усиливают клеточный иммунный ответ, который играет существенную роль в регуляции противовирусного иммунитета. Формирование гуморального иммунного ответа, являющегося важнейшим компонентом противобактериальной защиты, происходит под влиянием №2-цитокинов — ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10. Усиление продукции иммуноглобулинов, прежде всего IgA и IgG, является механизмом ограничения активности воспаления [2].

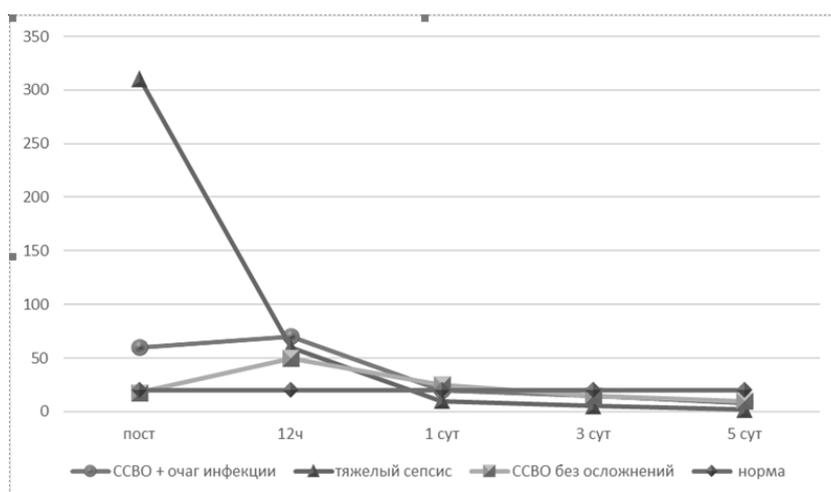


Рис. 6. Содержание ИЛ-10 (пг/мл) в сыворотке крови пострадавших с тяжелой травмой грудной клетки сопровождающейся шоком. * – $p < 0,05$ по сравнению с ССВО+БО; ** – $p < 0,05$ по сравнению с ССВО+ОИ.

Таким образом, на основании анализа результатов динамического исследования содержания цито-

кинов в сыворотке крови пострадавших с травмой грудной клетки, сопровождающейся развитием шо-

ка II и III степени тяжести, мы заключаем следующее.

Развитие синдрома системного воспалительного ответа без формирования очага бактериальной инфекции наблюдалось у 16% обследованных (шок II, БШТ=9,8±3,1, ISS=14,2±4,1). Положительным признаком является повышенная концентрация ИФН-γ в первые часы после травмы. ССВО с наличием очага инфекции развился у пациентов с ISS более 14 баллов и шоком II-III степени. Достоверным лабораторным признаком ССВО явилось увеличение содержания в крови ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-6, ИФН-γ, то есть цитокинов с воспалительной активностью.

ВЫВОДЫ:

Системное воспаление лежит в основе патогенеза тяжелого сепсиса и ПОН. У пациентов с наиболее тяжелой травмой грудной клетки и травматическим шоком (БШТ=20,5±4,3, ISS=24,4±8,6) наблюдается генерализованный ответ стороны клеток тканей, подвергшихся ишемическим и реперфузионным повреждениям.

Такого рода ответ характеризуется увеличением содержания в крови как воспалительных (ИЛ-8, ИЛ-18, ИЛ-6), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-4) уже в первые часы после травмы грудной клетки.

Появление в кровотоке таких цитокинов, как ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-4, ассоциировано, прежде всего, с тканевыми повреждениями и формированием органной дисфункции, что в конечном итоге приводит к развитию ПОН и тяжелого посттравматического сепсиса.

Исследование содержания цитокинов в сыворотке крови позволяет прогнозировать ранний посттравматический сепсис в течение первых часов после инцидента и начать профилактическую терапию прогнозируемого тяжелого сепсиса уже с первых суток после травмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, №4. – С. 9-21.2

2. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб: Фолиант, 2008. – 552 с.6
3. Ярилин А.А. Гомеостатические процессы в иммунной системе. Контроль численности лимфоцитов // Иммунология. – 2004. – №5. – С. 312-320.9
4. Baue A.E. Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome and systemic inflammatory response syndrome – Why no magic bullets? // Arch. Surg. – 1997. – Vol. 132. – P. 703-707.3
5. Bone R.C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome) // J.A.M.A. – 1992. – Vol. 268, №24. – P. 3452-3455.1
6. Brochner A.C., Toft P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma // Scand. J. Trauma. – 2009. – Vol. 17. – P. 43-53.7
7. Faist E., Angele M.K., Zelder S. Immunoregulation in shock, trauma and sepsis. Immune response in the critically ill. – New York; Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 1999. – P. 312-334.10
8. Hynninen M., Pettila V., Takkunen O. et al. Predictive value of monocyte histocompatibility leukocyte antigen-DR expression and plasmainterleukin-4 and -10 levels in critically ill patients with sepsis // Shock. – 2003. – Vol. 20, №1. – P. 1-4.11
9. Marshall J.C., Cohen J. Immune response in the critically ill. – Berlin: Springer-Verlag, 2002. – 427 p.4
10. Svoboda P., Kantorova I., Ochmann J. Dynamics of interleukin 1, 2, and 6 and tumor-necrosis factor alpha in multiple trauma patients // J. Trauma. – 1994. – Vol. 36. – P. 336-340.5
11. Ward N.S., Casserly A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients // Clin. Chest Med. – 2008. – Vol. 29, №4. – P. 617-629.12
12. Xing Z., Gauldie J., Cox G. et al. IL-6 is an anti-inflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 101. – P. 311-320.8

УДК: 616 - 056.3

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МАЖОРНЫХ КОМПОНЕНТОВ БЫТОВЫХ, ЭПИДЕРМАЛЬНЫХ И ГРИБКОВЫХ АЛЛЕРГЕНОВ В г. ТАШКЕНТЕ И ТАШКЕНТСКОЙ ОБЛАСТИ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

Гариб В.Ф., Джамбекова Г.С., Исматова М.К., Захидова Н.Э., Магбулова Н.А.
Международный Центр молекулярной аллергологии
при Министерстве инновационного развития Республики Узбекистан,
Международный центр аллергии,
НДЦЛТ De Factum laboratories

ХУЛОСА

Ўзбекистон Республикасининг Тошкент шаҳри ва Тошкент вилоятида учрайдиган оддий кундалик ҳаётдаги, эпидермал ва замбуруғ мажор аллергенларни тарқалганлигини таҳлили ўтказилди. Тошкент шаҳрида ва Тошкент вилоятида истиқомат қилувчи 4 ёшдан 45 ёшгача бўлган 401 нафар респиратор аллергияни белгилари бўлган беморлар текширилди. Кўп учрайдиган аллергокомпонентлардан Alt a1, Fel d1 ва Can f1 бўлиб чиқди.

Калим сўзлар: молекуляр аллергодиагностика, аллергокомпонентлар, мажор аллергенлар.

Современные достижения молекулярной аллергологии позволяют изучить развернутый профиль аллергической сенсибилизации у широкого круга пациентов на уровне как экстрактов, так и компонентов. А компонентная аллергодиагностика, в свою очередь, позволяет определить мажорные или ведущие аллергенные компоненты и соответственно правильно подобрать аллерген-специфическую иммунотерапию [9,13]. С клинической точки зрения именно мажорные аллергены являются наиболее значимыми в развитии истинной сенсибилизации.

Как известно, клещи домашней пыли являются самым распространенным источником бытовой аллергии. По данным европейских исследователей, среди мажорных аллергенов чаще всего встречаются Der p 1 и Der p 2. В европейских странах они встречаются в 20% случаев и чаще [15]. По данным российских авторов, в общей популяции определяется до 80% лиц, имеющих в сыворотке крови специфические IgE антитела к клещам домашней пыли [2]. В регионах Республики Узбекистан исследований молекулярных аллергенов клещей домашней пыли не проводилось.

В настоящее время существует еще одна группа аллергенов, распространенность которых растет с каждым годом, это аллергены домашних животных, особенности аллергены кошек и собак. Они играют значимую роль в развитии аллергического ринита и бронхиальной астмы [4,6]. Известно, что наиболее распространенным аллергеном кошки является белок Fel d 1. Это утероглобин – гликопротеин, который вырабатывается слюнными, анальными, саль-

SUMMARY

The analysis of the prevalence of major household allergens, epidermal and fungal allergens in the city of Tashkent and the Tashkent region of the Republic of Uzbekistan was carried out. We examined 401 patients with manifestations of respiratory allergy, living in Tashkent and Tashkent region of the Republic of Uzbekistan at the age from 4 to 45 years. The most common allergic components were Alt a1, Fel d1 and Can f1.

Key words: molecular allergy diagnostics, allergic components, major allergens.

ными железами кошки. Он же считается маркером повышенного риска развития бронхиальной астмы [12]. Сенсибилизация к аллергенам собаки несколько отличается от сенсибилизации к аллергенам кошки. В исследованиях европейских ученых показано, что в отличие от аллергенов кошки у аллергенов собак меньший аллергенный потенциал. Так, среди детей с бронхиальной астмой сенсибилизация к аллергенам кошки выявлялась у 41%, а к аллергенам собаки – только у 21% [10]. Мажорным аллергеном собаки является Can f 1. Он относится к липокалинам, обнаруживается в перхоти и слюне. Аллерген Can f 1 является предиктором астмы, возникающей при контакте с собакой [7].

По данным литературы, одним из частых предикторов астмы среди грибковых аллергенов считается Alt a1. Это мажорный аллерген плесневых грибов рода *Alternaria alternata*. В некоторых исследованиях показана связь сенсибилизации к Alt a1 с развитием и тяжестью течения бронхиальной астмы [3,8,11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение распространенности мажорных компонентов бытовых, эпидермальных и грибковых аллергенов в городе Ташкенте и Ташкентской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами обследован 401 пациент с проявлениями респираторной аллергии в возрасте от 4-х до 45 лет, проживающий в г. Ташкенте и Ташкентской области Республики Узбекистан. Критерием включения в исследование были данные анамнеза об аллергиче-

ских проявлениях в виде симптомов сезонного или круглогодичного ринита/конъюнктивита либо симптомов бронхиальной обструкции с использованием вопросника на основе анкеты ISAAC, а также положительный результат исследования на респираторную панель аллергенов AlaTop на иммунохемилюминесцентном автоматическом анализаторе Immulite 2000 (Siemens, Германия). Всем обследованным проводилась молекулярная алергодиагностика на мультиплексных тестах Madex (Вена, Австрия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованные были разделены на 3 группы. 1-й группу составили 129 детей в возрасте 4-11 лет, из них 77 (59,69%) мальчиков и 52 (40,31%) девочек. Во 2-ю группу включены 94 пациента, в том числе 56 (59,57%) мальчиков и 38 (40,43%) девочек. В 3-ю группу вошли 178 пациентов в возрасте 19-45 лет, из лиц мужского пола было 94 (52,81%), женского – 84 (47,19%) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение наблюдаемых пациентов в зависимости от возраста, абс. (%)

Возраст, лет	Всего больных	Средний возраст, M±m	Пол	
			муж.	жен.
4-11	129	7,9±2,1	77 (59,69)	52 (40,31)
12-18	94	14,5±2,3	56 (59,57)	38 (40,43)
19-45	178	30,0±7,6	94 (52,81)	84 (47,19)

В 1-й возрастной группе наиболее часто встречался Alt a1 – у 34,88% обследованных, следующим по частоте был компонент Fel d1, выявленный у 28,68%, на третьем месте Can f1 – у 4,65%, меньше всего была распространенность Der p1 – у 3,88% и Der p2 – у 2,33% (табл. 2). У пациентов 2-й группы наиболее распространенным оказался Fel d1, выявленный у 40,43% обследованных, на втором месте –

Alt a1 (31,91%), на третьем – Can f1 (6,38%), наименьшее распространение имели Der p1 (1,06%) и Der p2 (1,06%). В 3-й группе среди взрослых пациентов наиболее часто встречался компонент Fel d1 (26,4%), следующим был Alt a1 (10,67%), на третьем месте – Can f1 (3,93%), меньше всего выявлялись Der p1 (4,49%) и Der p2 (3,93%).

Таблица 2

Распространенность мажорных компонентов бытовых, эпидермальных и грибковых аллергенов у обследованных пациентов, абс. (%)

Возраст, лет	Мажорные компоненты аллергенов				
	Alt a1	Der p1	Der p2	Fel d1	Can f1
4-11	45 (34,88)	5 (3,88)	3 (2,33)	37 (28,68)	6 (4,65)
12-18	30 (31,91)	1 (1,06)	1 (1,06)	38 (40,43)	6 (6,38)
19-45	19 (10,67)	8 (4,49)	7 (3,93)	47 (26,4)	7 (3,93)
Всего	94 (23,40)	14 (3,50)	11 (2,7)	122 (30,40)	19 (4,7)

Как видно из представленных данных, в изучаемом регионе Узбекистана сенсibilизация к клещам домашней пыли Der p1 и Der p2 во всех возрастных группах была незначительной. Известно, что наиболее комфортными условиями для размножения клещей домашней пыли является высокая влажность. А для данного региона и для Узбекистана в целом ха-

рактерны низкая влажность воздуха и сухой климат. Возможно, поэтому распространенность сенсibilизации к клещам домашней пыли в изученном регионе намного ниже, чем в Европе и России. При сравнении между возрастными группами возрастной ассоциации не установлено ($p>0,05$) (табл. 3).

Таблица 3

Распространенность алергокомпонентов у обследованных пациентов

Сравниваемые группы	Аллерго-компонент	Alt a1	Der p1	Der p2	Fel d1	Can f1
1-я и 3-я	X ²	26,57	0,07	2,26	3,36	0,32
	p	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
2-я и 3-я	X ²	18,79	0,09	0,81	0,20	0,10
	p	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Распространенность Fel d1 в разных возрастных группах различалась: она нарастала до наибольших показателей в подростковой группе (в возрастной группе от 12 до 18 лет) и снижалась во взрослой группе в 1,5 раза (рисунок). Это совпадает с данными европейских ученых, полученными в междуна-

родном исследовании BAMSE study, где было выявлено, что сенсibilизация к аллергену кошки нарастает в течение детства [14]. Но тем не менее, при сравнении возрастных групп достоверно значимой возрастной ассоциации не установлено ($p>0,05$).

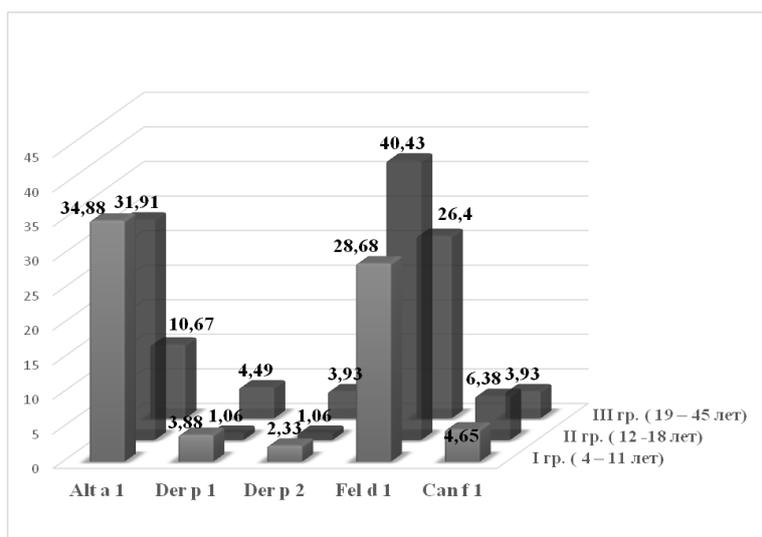


Рис. Распространенность аллергокомпонентов Alt a1, Der p1, Der p2, Fel d1 и Can f1 у обследованных пациентов.

Распространенность аллергокомпонента собаки Can f1 по сравнению с аллергокомпонентом кошки Fel d1 в обследованном регионе был ниже, что совпадает с европейскими данными о распространенности сенсибилизации к аллергенам собаки [5]. При сравнении распространенности Can f1 в разных возрастных группах достоверно значимой разницы также не установлено ($p > 0,05$).

Alt a1 является одним из наиболее распространенных аллергенов в Европе. По нашим данным, Alt a1 также был одним из наиболее часто встречаемых аллергенов. Более того, при сравнении распространенности Alt a1 в различных возрастных группах установлена достоверно значимая ассоциация ($p < 0,01$), что совпадает с результатами исследований Г.С. Джамбековой, проведенными в республике Узбекистан [1]. С возрастом распространенность данного аллергокомпонента достоверно снижается. Механизмы развития данной возрастной ассоциации в отношении Alt a1 требуют дальнейших исследований.

Таким образом, для г. Ташкента и Ташкентской области наиболее часто встречаемыми аллергокомпонентами являются Alt a1, Fel d1 и Can f1. Компоненты клещей домашней пыли Der p1 и Der p2 в изученном регионе обнаруживаются намного реже.

ЛИТЕРАТУРА

1. Джамбекова Г.С. Молекулярная систематизация профилей респираторной аллергии и разработка паспорта сенсибилизации жителя Узбекистана на основе мультиплексного анализа: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ташкент, 2019. – 33 с.
2. Коровкина Е.С., Мокроносова М.А. Аллергия к клещам домашней пыли с позиций молекулярной аллергологии // Мед. иммунол. – 2012. – Т. 14, №4-5. – С. 279-288.
3. Мизерницкий Ю.Л., Миненкова Т.А., Цыпленкова С.Э. и др. Клинико-иммунологические особенности аллергических бронхолегочных заболеваний у детей с грибковой сенсибилизацией // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2012. – №1. –

С. 90-96.

4. Пампура А.Н., Варламов Е.Е., Конюкова Н.Г. Сенсибилизация к аллергенам домашних животных // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2018. – Т. 63, №2. – С. 22-26.
5. Arbes S.J., Basak P., Arayata R., Brensilver J. Prevalence of specific aeroallergen sensitivity on skin prick test in patients with allergic rhinitis in Westchester County // The Internet Journal of Asthma, Allergy and Immunology. – 2008.
6. Asarnej A., Hamsten C., Wadén K. et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study // J. Allergy Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 137, №3. – P. 813-821.
7. Bjerg A., Winberg A., Berthold M. et al. A population based study of animal component sensitization, asthma, and rhinitis in schoolchildren // Pediatr. Allergy Immunol. – 2015. – Vol. 26. – P. 557-563.
8. Garib V.F., Wollman E., Djambekova G. et al. Differences of molecular sensitization profile towards animal and pollen allergens revealed by allergen micro-array in two generations of patients with respiratory allergy // 4th European Congress of Immunology. – Vienna (Austria), 2015. – P. 312.
9. Glossary of immunological assays in molecular allergology // Molecular Allergology Users Guide Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. – 2016. – P. 375-378.
10. Gruchalla R.S., Pougirac J., Plant M. et al. Inner City Asthma Study: Relationship among sensitivity, allergen exposure, and asthma morbidity // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 115. – P. 478-485.
11. Hedayati M.T., Arabzadehmoghadam A., Hajheydari Z. Specific IgE against *Alternaria alternata* in atopic dermatitis and asthma patients // Europ. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2009. – Vol. 13, №3. – P. 187-191.
12. Konradsen J.R., Nordlund B., Onell A. et al. Severe

- childhood asthma and allergy to furry animals: Refined assessment using molecular-based allergy diagnostics // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2014. – Vol. 25. – P. 187-192.
13. Pittner G., Vrtala S., Thomas W.R. et al. Component-resolved diagnosis of house-dust mite allergy with purified natural and recombinant mite allergens // *Clin. Exp. Allergy.* – 2004. – Vol. 34, №4. – P. 597-603.
14. Wickmann M., Asarnoj A., Tillander H. et al. Childhood-to adolescence evolution of IgE antibodies to pollens and plant foods in the BAMSE cohort // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 133. – P. 580-582.
15. Zock J.P., Heinrich J., Jarvis D. et al. Indoor Working Group of the European Community Respiratory Health Survey II. Distribution and determinants of house dust mite allergens in Europe: The European Community Respiratory Health Survey II // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 118, №3. – P. 682-690.

ХИРУРГИЯ

УДК: 616-7+616.366-003.7-089

ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

Абдуллажанов Б.Р., Рахманов Б.Б.
Андижанский государственный медицинский институт

ХУЛОСА

Муаллифлар 587 нафар сурункали тошли холецистит билан касалланган лапароскопик холецистэктомия ва йиринг- септик асоратларини олдини олиш учун антибиотикотерапия олган беморларнинг ҳолатининг таҳлилини келтиришди. Муаллифларни хулоса қилишича лапароскопик холецистэктомиядан кейинги даврда превентив антибиотикотерапияни бир мартабалик усулини қўллашлик операциядан кейинги даврда озғичи синдромини деярли кузатилмаслиги билан тавсифланади, шу билан бирга тана ҳарорати ва амалиетдан кейин учинчи кунга қоннинг таркиби нормаллашишига олиб келади. Беморларнинг ярмида жароҳлик амалиетидан кейинги даврда тана ҳарорати ошмаган.

Калит сўзлар: холецистит, тошли, даволаш, лапароскопия, профилактика, асоратлар.

Эндохирургия – не новая специальность, а только способ выполнения тех или иных хирургических операций; способ, имеющий свои ограничения и пределы разрешающей способности. Преимущества эндохирургии при выполнении конкретных операций в первую очередь определяются минимумом травматичности и агрессивности той или иной процедуры.

Агрессивность хирургических процедур – комплексное понятие, складывающееся из многих элементов, в первую очередь существенное негативное влияние каждого из них на состояние больного.

SUMMARY

The authors analyze 587 patients with chronic calculous cholecystitis who underwent laparoscopic cholecystectomy and preventive antibiotic therapy to prevent septic complications.

The authors conclude that the use of the single preventive antibiotic therapy technique for laparoscopic cholecystectomy is characterized by the almost complete absence of pain in the post-surgery period, normalization of body temperature and blood picture on the third day after the operation. In half of patients in the post-surgery period, there is no increase in body temperature at all.

Key words: cholecystitis, calculous, treatment, laparoscopy, prevention, complications.

Преимущества малоинвазивной технологии наиболее ярко проявляются там, где травма при создании доступа соизмерима или преобладает над травматичностью самой полостной операции. Более того, по мнению ряда авторов, при выполнении обширных вмешательств видеоэндоскопическая процедура более травматична, чем традиционная «открытая» операция. В первую очередь, за счёт увеличения продолжительности процедуры и соответственно длительности наркоза, отрицательного влияния напряжённого пневмоперитонеума и опасности развития общих хирургических осложнений

[1,2,4,6,7,11,12].

Наряду с этим, анализ публикаций последних лет показывает, что при выполнении данного вмешательства на практике хирурги встречаются с рядом нерешенных проблем, требующих дополнительных исследований. Так, лапароскопическая холецистэктомия также сопровождается рядом послеоперационных осложнений гнойно-воспалительного характера, такие как воспалительные инфильтраты и абсцессы в области ложа желчного пузыря, нагноение послеоперационных ран или пункционных каналов после введения троакаров. Частота развития гнойных осложнений со стороны брюшной полости и ран брюшной стенки после лапароскопической холецистэктомии варьирует от 2,2 до 12% [3,5,8-10]. Существующие методы профилактики гнойно-воспалительных осложнений после оперативных вмешательств по поводу хронического калькулезного холецистита не позволяют полностью предупредить эти осложнения. Поэтому целесообразен поиск новых методов профилактики.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Профилактика осложнений у больных калькулезным холециститом путем превентивной антибиотикотерапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В хирургическом отделении клиники АндГосМИ с 2015 по 2019 г. лапароскопическому вмешательству по поводу хронического калькулезного холецистита были подвергнуты 587 пациентов в возрасте от 31 года до 74 лет (средний возраст 47 лет). Женщин было 411 (70,1%), мужчин – 176 (29,9%).

В комплекс дооперационного обследования включали как общепринятые, так и специальные методы исследования: ультразвуковое сканирование (УЗС), при показании чрескожная чреспеченочная холангиография и компьютерная томография. Отправной точкой считали данные ультразвукового сканирования.

Методика однократной превентивной антибиотикотерапии: после определения индивидуальной чувствительности для каждого больного в отдельности антибиотик (1 г цефазолина) вводится однократно внутривенно за 30 минут до операции. Если оперативное вмешательство продолжалось более 2-х часов, во время операции дополнительно вводится половину этого же антибиотика. Важно, чтобы предоперационная доза вводилась непосредственно перед операцией (за 30 мин) так, чтобы во время первого операционного разреза в сыворотке и тканях имелся достаточный уровень антибиотика. Если воздействие инфицирующих организмов вероятно (деструктивные формы холецистита, холангит), то цефазолин дополнительно вводится с соответствующими интервалами во время операции, чтобы при необходимости был обеспечен достаточный уровень антибиотика. Учитывая высокие концентрации цефазолина в ткани желчного пузыря и желчи после внутривенного введения, превышающие их

уровень в сыворотке, нами для превентивной антибиотикотерапии при лапароскопической холецистэктомии был выбран именно этот антибиотик. В послеоперационном периоде антибиотики не применялись.

Все больные в зависимости от применявшейся методики антибиотикотерапии были разделены на две сопоставимые группы. У 57 пациентов (43,2%) 1-й группы, которая была контрольной, применялась традиционная антибиотикотерапия препаратами группы цефалоспоринов с интервалом 6 часов в течение 6-7 дней. У 75 (56,8%) пациентов основной группы применялась разработанная нами методика однократной превентивной антибиотикотерапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всем больным, находившимся под нашим наблюдением, была выполнена лапароскопическая холецистэктомия под эндотрахеальным наркозом. Диагноз хронического калькулезного холецистита у всех больных подтвержден гистологически.

Течение послеоперационного периода оценивали по следующим критериям: частота пульса, температура тела, количество лейкоцитов в периферической крови, УЗС подпеченочного пространства в динамике, при необходимости рентгеноскопия грудной клетки, динамический контроль состояния пункционных каналов.

В первые сутки послеоперационного периода учащение пульса отмечалось у больных обеих групп, но более выраженным оно было в контрольной группе. В 1-е сутки после операции температура тела была повышенной у 82,5% больных 1-й и у 54,7% – 2-й группы. На 3-и сутки у всех больных основной группы температура тела нормализовалась, тогда как в контрольной группе она была повышенной у 35,1% больных, а на 5-е сутки сохранялась таковой у 21,1% больных.

Лейкоцитоз в 1-е сутки наблюдался у 85,3% больных 1-й и у 62,5% – 2-й группы. На 3-и сутки послеоперационного периода лейкоцитоз зарегистрирован соответственно у 47,1 и 14,6% пациентов. На 5-е сутки уровень лейкоцитов у 8,8% больных контрольной группы оставался повышенным, а у пациентов основной группы количество лейкоцитов в периферической крови нормализовалось.

Как показало динамическое УЗС «зоны интереса», то есть ложа желчного пузыря, в послеоперационном периоде у больных обеих групп имелись характерные особенности. Почти у всех пациентов контрольной группы выявляется различное количество ограниченной жидкости или выраженная инфильтрация тканей. Уже в 1-е сутки послеоперационного периода на месте удаленного желчного пузыря отмечалось гипоехогенное по отношению к эхогенности ткани печени образование неправильной формы, с нечеткими границами, с преобладанием нечетко ограниченных гипоехогенных полей. На 2-е сутки на месте скопления жидкости появляются признаки ее ограничения. При этом инфильтративные изменения близлежащих тканей незначительны,

а прилежащая к ложу желчного пузыря ткань печени отечна на глубину не более 1-1,5 см. На 3-5-е сутки в случаях отграниченных скоплений жидкости их краевые элементы становятся менее четкими, утолщаются, а в их внутренней экоструктуре начинает проступать невыраженная эхонеоднородность. Указанные явления были обусловлены подтеканием желчи у 7 (12,3%) больных 1-й группы, однако послеоперационный период протекал удовлетворительно. Эти больные предъявляли жалобы на боли в правом подреберье в течение трех суток с гипертермией и лейкоцитозом.

У пациентов основной группы при УЗС ложа желчного пузыря спустя сутки после операции в проекции его ложа визуализируется относительно эхонородное образование округлой формы, эхоплотность которого выше эхоплотности прилегающей к ложу паренхимы печени. Его внутренняя экоструктура определяется беспорядочным чередованием относительно небольших гиперэхогенных полей неправильной формы. Границы гиперэхогенного образования, находящегося на месте удаленного желчного пузыря, достаточно четкие, размеры его находятся в прямой зависимости от размеров удаленного желчного пузыря. На 3-и сутки образование, находящееся в проекции желчного пузыря, становится более эхогенным. Внутри его начинают определяться выраженные гиперэхогенные включения, расположенные беспорядочно, форма их различная. Это свидетельствует о том, что имеется очаг выраженной жидкой инфильтрации тканей, находящихся в зоне оперативного вмешательства, а не отграниченное жидкое образование. На 5-е сутки образование, находящееся на месте желчного пузыря, более эхонеоднородно: среди четко ограниченных гиперэхогенных зон начинают встречаться диффузно расположенные гипозэхогенные включения.

В целом течение раннего послеоперационного периода у больных 1-й группы характеризовалось длительным сохранением болевого синдрома в правом подреберье и сохранением субфебрилитета до 5-х суток. Послеоперационные осложнения в виде нагноения области «умбиликального» прокола диагностированы у 5 (8,8%) больных, подкожная эмфизема – у 4 (7,0%), бронхолегочные осложнения наблюдались у 7 (12,3%). Из 75 больных основной группы у 4 (5,3%) наблюдалась подкожная эмфизема в месте прокола брюшной стенки троакаром. Это осложнение чаще возникало у больных, имеющих сопутствующие заболевания, в частности ожирение той или иной степени, и было корригировано консервативными мерами.

ВЫВОДЫ:

1. Методика однократной превентивной антибиотикотерапии при лапароскопической холецистэктомии характеризуется практически отсутствием болевого синдрома в послеоперационном периоде, нормализацией температуры тела и картины крови на 3-и сутки после операции.

2. У половины больных в послеоперационном периоде вообще не отмечается повышения температу-

ры тела.

3. Поученные данные доказывают преимущества методики однократной превентивной антибиотикотерапии перед традиционными способами профилактики гнойно-воспалительных осложнений при лапароскопической холецистэктомии, что позволяет рекомендовать ее для широкого использования.

ЛИТЕРАТУРА

4. Байжаркинова А.Б. Хирургические аспекты осложнений при ЛХЭ И ТХЭ // Междунар. журн. прикл. и фундамент. иссл. – 2014. – №12-1. – С. 86-89.
5. Звягинцев В.В., Горпинюк В.П., Фомов Г.В. Особенности проведения лапароскопических операций у больных после абдоминальных полостных вмешательств // Соврем. пробл. науки и обр. – 2019. – №4.
6. Костырной А.В., Керимов Э.Я., Косенко А.В. Лапароскопическая холецистэктомия – отдаленные результаты // Соврем. пробл. науки и обр. – 2017. – № 6.
7. Лодыгин А.В. Использование малоинвазивных методов в лечении острого холецистита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2006. – 23 с.
8. Столин А.В. Тактика лечения гнойно-деструктивных форм острого калькулезного холецистита // Вестн. ВолГМУ. – 2008. – Т. 28, №4. – С. 34-36.
9. Borzellino G., Sauerland S., Minicozzi A.M. Laparoscopic cholecystectomy for severe acute cholecystitis. A meta-analysis of results // Surg. Endoscop. – 2008. – Vol. 22, №1. – P. 8-15.
10. González-Rodríguez F.J., Paredes-Cotoré J.P., Pontón C., Rojo Y. Early or delayed laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis? Conclusions of a controlled trial // Hepatogastroenterology. – 2009. – Vol. 56 (89). – P. 11-16.
11. Gurusamy K.S., Davidson C., Gluud C. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis // Cochrane Datab. Syst. Rev. – 2013. – Vol. 30, №6.
12. Lezana Pérez M.A., Carreño Villarreal G. Comparative study of ambulatory laparoscopic cholecystectomy versus management of laparoscopic cholecystectomy with conventional hospital stay // Cir. Esp. – 2013. – Vol. 91 (№7). – P. 424-431.
13. Solej M., Martino V., Mao P. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis // Minerva Chir. – 2012. – Vol. 67, №5. – P. 381-387.
14. Tenconi S.M., Boni L., Colombo E.M. Laparoscopic cholecystectomy as day-surgery procedure: current indications and patients' selection // Int. J. Surg. – 2008. – Vol. 6 (Suppl. 1). – P. 86-88.
15. Vaughan J., Gurusamy K.S., Davidson B.R. Day-surgery versus overnight stay surgery for laparoscopic cholecystectomy // Cochrane Datab. Syst. Rev. – 2013. – Vol. 31, №7.

УДК: 616.366-089.87.

НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА

Нишанов Ф.Н., Абдуллажанов Б.Р., Рахманов Б.Б.
Андижанский государственный медицинский институт

ХУЛОСА

Муаллифлар Андижон давлат тиббиёт институти хирургия кафедраси клиникасида стационар шароитда ўтқир тошли холецистит билан даволанган 786 беморни текшириши ва даволаниши натижаларини таҳлил қилишди.

Муаллифлар хулосасига кўра, асосий гуруҳдаги ўтқир тошли холецистит билан оғриган беморларни даволашда таклиф қилинган усули жарроҳлик даволашининг натижаларини яхшилади. Минилапаротомия усулини қўллаш натижасида таширихдан кейинги чандиқ асоратларини 14,6% дан 6,0% гача пасайишига, таширих травматизацияси ва таширихдан кейинги асоратларни 28,1% дан 10,7% гача ва ўлим ҳолатини – 3,6% дан 1,4% гача пасайишига сабаб бўлди.

Калим сўзлар: холецистит, тошли, даволаш, жарроҳлик.

Последние десятилетия ознаменовались существенными переменами в диагностике и лечении больных острым калькулезным холециститом. Особенно острыми существенные перемены в связи с широким внедрением ультразвукового исследования и компьютерной томографии. По данным ряда авторов, острый холецистит составляет от 7 до 20% от общего числа ургентной патологии [4-7,12]. Однако главными проблемами в лечении данного заболевания все-таки остаются выбор оптимальных сроков операции, доступ к желчному пузырю и метод оперативного вмешательства, а также способ дренирования желчных протоков при их обтурации [1,3,7,10,11,13].

Современная хирургия имеет в своем арсенале большое разнообразие вмешательств, выполняемых по поводу хирургических заболеваний желчных путей. Широкое распространение получили лапароскопические операции. Преимуществами этого метода являются малая травматичность, уменьшение сроков пребывания в стационаре после операции и утраты трудоспособности, косметичность операции и низкий процент осложнений [2,8-10].

Вместе с тем, повсеместное улучшение технической оснащённости больниц, обеспечение их ультразвуковыми сканерами позволило значительно улучшить качество диагностики острого холецистита, что требует пересмотра лечебной тактики при этом заболевании с учетом этих данных.

Кроме того, до сих пор в ургентной хирургии острого калькулезного холецистита многие хирурги

SUMMARY

The authors analyze the results of the examination and surgical treatment of 786 patients with acute calculous cholecystitis who were hospitalized in the clinic of the Department of Surgical Diseases of Andijan State Medical Institute.

The authors conclude that the proposed tactics in the main group allowed to improve the results of surgical treatment of patients with acute calculous cholecystitis. Thus, the use of the developed mini-laparotomic access made it possible to reduce complications from the side of the wound from 14.6% to 6.0%, reduce the invasiveness of the operation and the frequency of early postoperative complications from 28.1% to 10.7%, and mortality from 3.6% up to 1.4%.

Key words: cholecystitis, calculous, treatment, surgical.

предпочитают широкий лапаротомный доступ. Однако, как показали результаты многочисленных исследований, большинство послеоперационных осложнений обусловлено именно травматичностью используемого доступа.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшение результатов хирургического лечения больных острым калькулезным холециститом путем разработки и использования УЗ-критериев, малоинвазивного доступа к желчному пузырю и совершенствования методов послеоперационного ведения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проанализированы результаты обследования и хирургического лечения 786 больных острым калькулезным холециститом, находившихся на стационарном лечении в клинике кафедры хирургических болезней Андижанского государственного медицинского института. Все больные были разделены на две группы. Контрольную группу составили 294 (37,4%) больных, у которых была использована стандартная активно-выжидательная тактика. Косые разрезы в правом подреберье применялись у 137 больных, у 48 пациентов операция выполнена через верхнесрединную лапаротомию, а у 109 больным проведена лапароскопическая холецистэктомия.

Основную группу составили 492 (62,6%) больных, у которых использовалась активная тактика, заключающаяся в следующем: при неэффективности консервативной терапии в течение суток ставился вопрос о хирургическом вмешательстве. Комплекс лечебных мероприятий включал использование ми-

нилапаротомного доступа при изолированном остром холецистите.

У 92 из 492 больных основной группы выявлен холедохолитиаз. При наличии острого калькулезного холецистита в этой группе использовали минилапаротомный доступ, а при наличии холедохолитиаза оперативное вмешательство производилось через традиционный лапаротомный доступ.

Косая минилапаротомия выполнена у 80,5% пациентов. У больных холедохолитиазом при необходимости вмешательства на холедохе было произведено расширение минилапаротомного разреза.

С целью декомпрессии желчных путей и разрешения явлений холангита у 74 больных операция была завершена наружным дренированием общего желчного протока, в том числе у 27 – по способу Вишневецкого, у 33 – по Холстеду и у 14 – по Керу. Дренажные трубки удалены на 7-15-е сутки у 15 больных, на 16-21-е сутки – у 49.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Благодаря созданию строгих УЗ-критериев острого холецистита в основной группе стало возможным использование более активной тактики по сравнению с предыдущим периодом. Основными диагностическими признаками служили дополнительные плотные эхоструктуры в полости желчного пузыря, дающие акустическую тень. У 87,6% наших больных размеры желчного пузыря были увеличены более чем на 4,1 см в поперечном и на 6,1 см в продольном направлении, что было вызвано обтурацией пузыря протока конкрементом.

Большое значение в диагностике острого холецистита придавали изменению стенки желчного пузыря. У 73,8% больных утолщение стенки составляло от 4 мм до 1,2 см. При этом на эхограммах отмечалось снижение эхо-плотности стенки, а наружный контур выглядел размытым.

Другим достоверным признаком острого холецистита считалась окружающая желчный пузырь гипэхогенная полоса низкой плотности, так называемый симптом «двойного контура», обнаруженный у 42,4% больных, ширина этой полосы колебалась от 0,1 до 0,3 см. У 82% из 95 пациентов с данным признаком во время операции выявлен деструктивный холецистит. Лишь у 11,6% больных деструктивным холециститом данный признак не обнаружен. Полученные нами данные позволяют заключить, что удвоение контура стенки желчного пузыря при остром холецистите является патогномичным признаком деструктивных форм воспаления. Более чем у половины больных в полости желчного пузыря выявлялись диффузные мелкие эхоструктуры средней и низкой плотности, которые возникали при эмпиеме желчного пузыря. По совокупности всех указанных признаков выставлялся диагноз острого холецистита.

У 21,6% больных вокруг желчного пузыря выявлялась зона повышенной эхогенности, что указывало на воспалительный процесс в окружающих тканях и формирование околопузырного инфильтрата.

В качестве критерия околопузырного инфильтрата при остром холецистите мы рассматривали также сглаживание границы между шейкой пузыря и структурами гепатодуоденальной связки. В ряде случаев острый калькулезный холецистит осложнялся холедохолитиазом с развитием симптомов механической желтухи.

Что касается сроков операции, то при отсутствии эффекта от консервативной терапии экстренные операции выполняли в ближайшие 6 часов после поступления больных в клинику. Наш опыт показывает, что при обтурационном холецистите эффект от консервативной терапии может наступить в течение ближайших 4-6 часов. В случаях, когда приступ острого холецистита не удаётся купировать в течение суток, как правило, приходится оперировать больных по срочным показаниям. Поэтому сроки операции при отсутствии эффекта от консервативной терапии постепенно сокращались, и в настоящее время показания к операции при некупирующемся консервативно острым обтурационным холецистите ставим не позднее 24 часов с момента госпитализации.

В основной группе в первые 6 часов при некупировании приступа и сохранении болевого синдрома операция произведена у 53 больных, из них у 5 больных показанием к раннему вмешательству было наличие признаков перитонита. Основной контингент – 143 пациента после купирования острого приступа и проведения комплексных мероприятий, направленных на коррекцию функции жизненно важных органов, были оперированы в течение первых 3-4-х суток. 9 пациентам для коррекции сопутствующей патологии потребовалось ожидание более 4-х суток, после которого больные были подвергнуты хирургическому вмешательству. Значительными техническими трудностями отличаются операции, выполняемые в течение первых 7-8 дней после купирования приступа острого холецистита при наличии инфильтрата в области шейки пузыря и гепатодуоденальной связки, что делает манипуляции в этой зоне опасными в плане возможного повреждения желчных протоков. В связи с этим 10 пациентам после купирования приступа, но при сохранении инфильтрации в области шейки желчного пузыря и парапузырной зоне произведена операция спустя 8 суток.

Опыт показал, что в первые 2-3 суток с момента возникновения острого приступа удаление желчного пузыря даже облегчается в связи с некоторой отёчностью его стенки, а технические возможности выполнения манипуляций на магистральных желчных протоках не отличаются от таковых операций на желчном пузыре.

У наших больных мы используем методику кося минилапаротомии: под комбинированным эндотрахеальным наркозом производится разрез длиной до 8 см параллельно правой реберной дуге и на 2-3 см ниже последней. Разрез начинаем на 4-5 см правее от средней линии живота. Рассекаем кожу, подкожную клетчатку. Гемостаз. По ходу раны рассека-

ем передний листок влагалища прямой мышцы живота (до 3-4 см) и наружной косой мышцы до 4 см. Прямую мышцу живота отодвигаем медиально с помощью крючка Фарабефа и рассекаем задний листок влагалища прямых мышц живота (до 3 см) вместе с брюшиной. Затем внутреннюю косую и поперечную мышцы живота по ходу мышечных волокон расслаиваем острым и тупым путем и вскрываем брюшную полость. В верхний край раны вставляем абдоминальный крючок для трaкции реберной дуги вверх. Большой сальник и петли кишечника отодвигаем вниз и с помощью больших салфеток и сменных печеночных зеркал (внизу – 1, медиально – 1) формируем свободное пространство вокруг желчного пузыря, холедоха и двенадцатиперстной кишки.

ВЫВОДЫ:

1. Примененная у пациентов основной группы тактика позволила улучшить результаты хирургического лечения острого калькулезного холецистита

2. Применение разработанного минилапаротомного доступа позволило сократить количество осложнений со стороны раны с 14,6 до 6,0%, снизить травматичность операции и частоту ранних послеоперационных осложнений с 28,1 до 10,7% и летальность с 3,6 до 1,4%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдосьев Ю.В., Бойко В.В., Гришина Т.А. Рентгенохирургические вмешательства в комплексном лечении больных с механической желтухой опухолевого генеза // Наука и здравоохранение. – 2015. – №5. – С. 26-35.
2. Альянов А.Л., Мамошин А.В., Борсуков А.В. Эффективность применения минимально инвазивных технологий в лечении больных с синдромом механической желтухи // Учен. записки Орловского гос. ун-та. Сер.: Естеств., техн. и мед. науки. – 2015. – №4. – С. 280-284.
3. Альянов А.Л., Мамошин А.В., Борсуков А.В. Минимально-инвазивные вмешательства в диагностике и лечении больных с синдромом механической желтухи // Вестн. хир. гастроэнтерол. – 2016. – №3. – С. 43.
4. Гальперин Э.И., Момунова О.Н. Классификация тяжести механической желтухи // Хирургия. – 2014. – №1. – С. 5-9.
5. Подолужный В.И., Заруцкая Н.В., Радионов И.А. Осложнения желчнокаменной болезни. – Кемерово: Полиграф, 2016. – 154 с.
6. Ратчик В.М., Пролом Н.В., Орловский Д.В. Тактика и хирургическое лечение механической желтухи различной этиологии // Гастроэнтерология. – 2014. – Т. 54, №4. – С. 81-87.
7. Стручков Ю.В., Курманбаев А.Г. Применение антеградного дренирования желчевыводящих путей у пациентов с нерезектабельными опухолями органов билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненными механической желтухой // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, №5. – С. 570-576.
8. Chandrashekhara S.H., Gamanagatti S., Singh A. Current Status of Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage in Palliation of Malignant Obstructive Jaundice: A Review // Indian J. Palliat. Care. – 2016. – Vol. 22, №4. – P. 378-387.
9. Dumonceau J.-M., Andriulli A., Joseph B. Elmunzer Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Updated June 2014 // Endoscopy. – 2014. – Vol. 46. – P. 799-815.
10. El Nakeeb A., Salem A., Mahdy Y. et al. Value of preoperative biliary drainage on postoperative outcome after pancreaticoduodenectomy: A case-control study // Asian J. Surg. – 2018. – Vol. 41, №2. – P. 155-162.
11. Liu C., Lu J.W., Du Z.Q. Association of Preoperative Biliary Drainage with Postoperative Morbidity after Pancreaticoduodenectomy // Gastroenterol. Res. Pract. 2015. – Vol. 2015. – P. 796893.
12. Moole H., Bechtold M., Puli S.R. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review // Wld J. Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 14, №1. – P. 182.
13. Yarmohammadi H., Covey A.M. Percutaneous biliary interventions and complications in malignant bile duct obstruction // Chin. Clin. Oncol. – 2016. – Vol. 5, №5. – P. 68.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕДКИХ ОЧАГОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Нишонов Ф.Н., Отакузиев А.З., Абдулхаева Б.Х.
Андижанский государственный медицинский институт

ХУЛОСА

Муаллифлар томонидан 5 нафар беморларда жигарни альвеококкози хасталиги билан, шунингдек жигар аспергиллези аниқланган ягона ҳолатини даволашнинг таҳлили ўтказилган.

*Марказий Осиё минтақасида, айниқса, Ўзбекистон Республикасида альвеококкоз хасталиги билан хасталанган беморлар жуда ҳам кам учрайди, аммо сўнги даврда альвеококкоз билан оғриган беморларни кўпайиши тенденцияси кузатилмоқда. Аспергиллез – бу *aspergillus* оиласига мансуб замбуруғ касаллигининг бир тури бўлиб, асосан бронх ўпка тизимини зарарлаб келади. Шунингдек тутуши керакки, кўриб чиқилган паразитар ва замбуруғ хасталиги турли мутахассисликка эга шиқорларда жуда кўп муаммоларни тугдиради, улар орасида биринчи навбатда, патологияга хос характерли клиник кўринишларни йўқлиги сабабли эрта ташиҳис қўйишдаги қийинчиликларни келтириб чиқаради, патоморфологик тадқиқотлар эса яқиний ташиҳис қўйишга асосланган ва бир бирини тўлдирishi ва энг оқилона даволаш усулини танлашга қаратилган.*

Калит сўзлар: *жигар альвеококкози, антипаразитар терапия, антифунганл терапия.*

Несмотря на успехи современной хирургической гепатологии, в диагностике и хирургическом лечении ряда редких незлокачественных объемных образований печени (гемангиома, альвеококкоз, аспергиллез, аденома и др.) много сложных и далеко не решенных вопросов [8,10,12]. Решение этой проблемы затрудняют бессимптомное и медленное развитие этих заболеваний, а также недостаточно точные дифференциально-диагностические критерии [1,3,5,6,9]. Некоторые из этих заболеваний могут встречаться на фоне другой инфекционной патологии и имитировать онкологические заболевания. Частота очаговых поражений печени при скрининговом обследовании составляет 1,38-1,86%; при этом в 33,3% наблюдений встречаются кисты различного генеза, в 25,6% – доброкачественные опухоли, частота аспергиллеза органов брюшной полости колеблется в пределах 1,6%, из них печени 50%, селезенки 50%. При этом эти заболевания отличаются высокой летальностью [2,6,7,11,14,15].

Очевидно, что необходимо внедрение более надежных методов дифференциальной диагностики и эффективных способов лечения хирургических заболеваний печени. Таким образом, углубленное изучение различных аспектов дифференциальной диагностики и лечения очаговых заболеваний печени все еще не утратило своей актуальности.

SUMMARY

An analysis of the treatment of 5 cases of alveococcosis of the liver, as well as an analysis of the treatment of a single case of the localization of aspergillois in the liver, was performed. The authors indicate that in the Central Asian region, especially in the Republic of Uzbekistan, alveococcosis is extremely rare, but recently there has been a tendency to increase the number of patients with alveococcosis, while aspergillois, a severe fungal disease caused by fungi of the genus - aspergillus, is characterized by damage, more often broncho-pulmonary system. It should be borne in mind that the parasitic and fungal disease (alveococcosis) under consideration poses a lot of problems for a doctor of various specialties, among them, first of all, difficulties in early diagnosis due to the lack of a characteristic clinical picture, while pathomorphological studies are based on establishing a final diagnosis, complementing each other and choosing the most reasonable treatment method.

Key words: *liver alveococcosis, liver aspergillois, antiparasitic therapy, antifungal therapy.*

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинических и морфологических проявлений очаговых заболеваний печени и уточнение некоторых аспектов их дифференциальной диагностики и комплексного лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиника АндГосМИ располагает опытом диагностики и лечения более 4 тыс. пациентов, страдающих очаговыми заболеваниями печени, в том числе эхинококкозом, рецидивным эхинококкозом, альвеококкозом и их хирургическими осложнениями.

Нами проанализированы результаты лечения 5 больных с альвеококкозом печени (АП) с его различными осложнениями, которые наблюдались на базе кафедры хирургии клиники АндГосМи в период в 2010-2018 гг. Из многих тысяч операций, проведенных в нашей хирургической клинике на органах грудной клетки и брюшной полости на протяжении более 60 лет, наблюдался единственный случай аспергиллеза с локализацией в печени. Пациенты поступили из разных регионов Ферганской долины, из них 3 больных альвеококкозом госпитализированы нам после ранее проведенных неэффективных (пробных лапаротомий) операций.

Диагностическая программа включала в себя общепринятые лабораторно-инструментальные ме-

тоды исследования, УЗИ органов брюшной полости с доплерографией сосудов, КТ, МРТ и диагности-

ческую лапароскопию с биопсией (рис. 1).

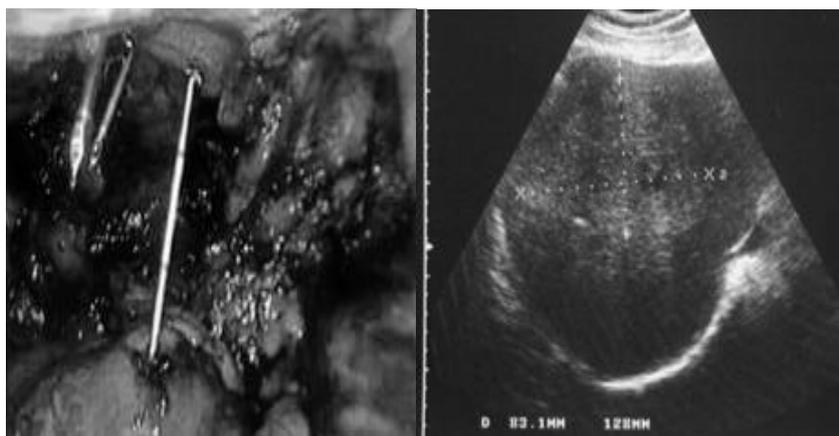


Рис. 1. Диагностическая лапароскопия и биопсия из печени.

При УЗИ у 2 больных была диагностирована узловая форма альвеококкоза, которая характеризуется наличием образования повышенной эхогенности, равномерной эхоструктуры. У 2 больных диагностирована инфильтративная форма альвеококкоза, с визуализацией неправильной формы образования с равномерной, более высокой, чем ткань печени, с отсутствием четкой границы между узлом альвеококка и паренхимой печени.

У больной с аспергиллезом при УЗИ брюшной полости было установлено следующее (при этом больная изначально на операцию подготавливалась

с диагнозом эхинококкоз печени): печень увеличена в размерах на 1,5 см, эхоструктура однородная, мелкозернистая, эхогенность обычная. В левой доле печени в проекции II-III сегмента отмечается образование повышенной эхогенности размером 102×91×110 мм, с мелкими многокамерными включениями внутри образования, стенки образования 3-4 мм, в проекции VII-VIII сегмента под диафрагмой образование размером 56×52 мм, со стенкой 2-3 мм, с жидкостным содержимым.

Заключение: Эхинококкоз левой и правой доли печени.



Рис. 2. Ультразвуковая картина больной, и/б №848/352.

Обращает на себя внимание тот факт, что при первичном обращении больных к врачам различных специальностей (хирурги, онкологи, фтизиатры) данный гельминтоз (АП), как правило, своевременно не выявляется. Диагнозы выставляются самые различные: опухоль печени, туберкулез, гемангиомы и др. Диагностические затруднения возникли у одного больного АП, которому, учитывая данные объективного осмотра и результаты УЗИ и КТ, поставлен диагноз: «Опухоль печени с метастазированием и абсцедированием» (рис. 2).

Приводим наше наблюдение.

Больная М., 46 лет (и/б №854/39) поступила 31.03.2014 г. в 3-е хирургическое отделение клиники АндГосМИ в плановом порядке с диагнозом: состояние после пробной лапаротомии. Объемное образование печени. Осложнение: механическая желтуха. Абсцесс печени.

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на давящие боли в правом подреберье слабость, постепенное снижение массы на 10 кг, повышение температуры, желтушность кожных покровов.

Из анамнеза по месту жительства: в 05.01.2014 г. больной была проведена «пробная лапаротомия».

Объективный статус: общее состояние при поступлении средней тяжести, больная пониженного питания, отмечается желтушность кожных покровов и склер глаза. Со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем особых патологических изменений не обнаружено. Живот умеренно увеличен в объеме, участвует в акте дыхания. При пальпации живот мягкий, болезненный в правом и левом подреберье, в эпигастральной и надлобковой области, выявлено увеличение размеров печени.

Общий анализ крови: Нв – 82 г/л, эр. – $3,35 \times 10^{12}/л$, л. – $12,2 \times 10^9/л$, п. – 10, с. – 70; лимф. – 16; эоз. – 6%, цв. пок. – 0,7, тр. – 180 тыс., СОЭ – 55 мм/ч.

Биохимический анализ: функциональных показателей печени с повышением печеночных ферментов: общ. билирубин – 125,2, прямой – 73,5, непрямой – 52,2, АЛТ – 1,8, АСТ – 1,2 ммоль/л.

Исследование свертывающей системы и других показателей: время свертываемости – $3^{45}-4^{00}$, ПТИ – 75%, толерантность к гепарину – 7, рекальцификация плазмы – 90, тромботест – IV-V ст., фибриноген по Рутбергу – 8214, креатинин – 96 мкмоль/л, мочевины – 5,0 ммоль/л, остаточный азот – 2,0 ммоль/л.

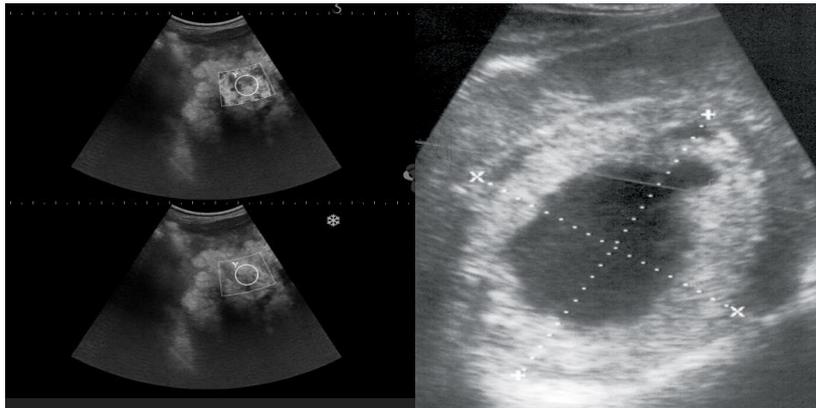
Для дифференциации паразитарной патологии от онкологических заболеваний и другой инфекционной патологии была проведена иммунологическая

диагностика в иммунологической лаборатории ЦНИЛ АндГосМИ: реакция непрямого гемагглютинации (РНГА), иммуноферментный анализ (ИФА), основанные на выявлении антител (IgG) в сыворотке крови инвазированных, являющихся специфическими маркерами паразитарного заражения, что облегчало дифференциальный диагноз в пользу альвеококкоза.

ЭКГ: синусовая брадикардия. Нормальное положение электрической оси сердца. Ишемия в миокарде.

Рентгенография органов грудной клетки: без патологических изменений.

При УЗИ брюшной полости было установлено следующее: печень увеличена в размерах, эхоструктура неоднородная, эхогенность обычная, с признаками портальной и билиарной гипертензии. В левой доле печени гомогенная структура и гиперэхогенное объемное образование размером $10,5 \times 7,8$ см, которая распространяется на VII-VIII сегменты правой доли. В проекции VIII сегмента поддиафрагмально очаговое кистозное образование, в центре которого определяется неоднородный эхонегативный участок с неровными контурами, окруженный как бы каймой ткани несколько повышенной эхогенности и полостью с горизонтальным уровнем жидкости. Контур образования неровные, нечеткие (рис. 3).



Заключение: очаговое образование печени.

Рис. 3. Ультразвуковая картина печени больной М., и/б №854/39.

Исследование брюшной полости методом компьютерной томографии выявило объемное образование правой печени (неровной округлой формы, размером 113×109 мм), имеющее толстую стенку. В полости в равных количествах содержится воздух и патологическая жидкость, правый купол диафрагмы резко приподнят, в проекции левой доли отмечаются неправильной формы очаги распада, мелкие полости, участки фиброза, а также очаги обызвествления с неровными контурами. По периферии основного образования выявлены дополнительные образования, имеющие подобную характеристику, но без кальцификации по периферии. Образования давали характерную картину в виде одиночных или множественных зон пониженной плотности с обызвествлениями погибших пузырьков. На МРТ образование выглядело как неоднородные гипоинтенсивные оча-

ги поражения, что было обусловлено наличием всех компонентов поражения, особенно кальцинатов, очагов распада, мелких полостей, участков фиброза (рис. 4).

Заключение: КТ-картина новообразования печени, возможно с метастазами.

Учитывая данные объективного осмотра и результаты инструментальных данных, пациентке решено было выполнить пробную лапаротомию. Больной под общим эндотрахеальным наркозом проведена лапаротомия (операция №120). При этом было обнаружено, что развитие альвеококкового образования в области портальных ворот печени (сегменты 4, 5) приводит к сдавлению и прорастанию инфильтративного роста к элементам ворот печени с дилатацией внутривороточных протоков печени (расширение внепеченочных желчных про-

токов обеих долей печени), а также с вовлечением (рис. 5).
сосудов печени с расширением портальных вен

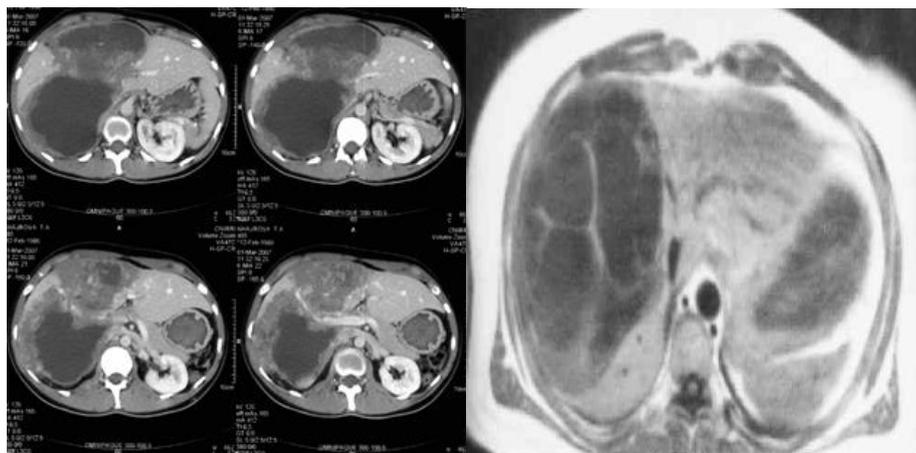


Рис. 4. КТ альвеококкоза печени.

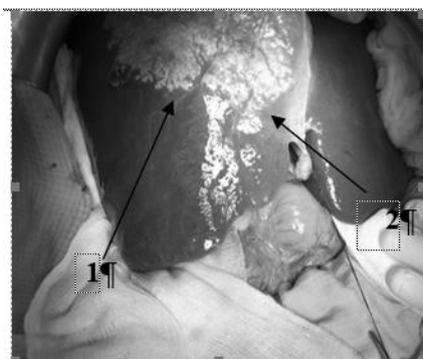


Рис. 5. Пробная лапаротомия: очаги альвеококкоза на VII-VIII сегменте печени (1), очаги альвеококкоза на IV-V сегменте печени (2).

С трудом отделена правая доля печени от диафрагмы, при этом обнаружена полость, содержащая гной и желчь. При осушивании полость в виде «пчелиных сот» с распадающимися тканями. Полость обработана раствором декасана и фурацилина. Взята биопсия из краев печени и образования. Поддиафрагмально расположенная остаточная полость печени дренирована.

Послеоперационный диагноз: опухоль печени с распадом.

После получения результатов морфологического исследования операционного материала (№3355-59) была установлена паразитарная инвазия печени (альвеококкоз) (рис. 6).

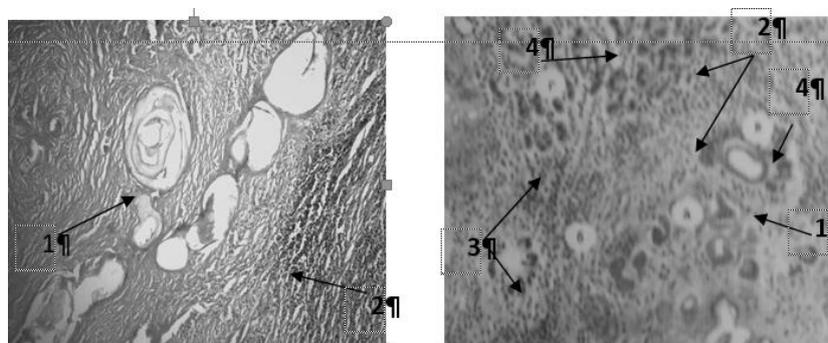


Рис. 6. Гистологическая картина альвеококкоза печени. И/б №3355-59. Хитиновая оболочка паразита (1), капсула из рубцующейся грануляционной ткани (2), гигантские клетки, рассасывающие хитиновые массы (3), печеночные балки (4).

В послеоперационном периоде назначена антипаразитарная химиотерапия: альбендазол по 400 мг 2 раза в день, фуразолидон 0,05 мг по 1 таб. 3 раза в

день, метронидазол по 250 мг в 2 раза в день, с гепатопротекторной терапией – Гепамерц по 10 мл на 0,9% растворе натрия хлора внутривенно, иммуно-

логическая коррекция – иммуномодулин по 1,0, тималин по 1,0 внутримышечно. Больной было перелито порциями 900 мл одноклассной крови и 1200 мл свежемороженой плазмы, а также проведена общеукрепляющая и комплексная терапия.

Программа интенсивной антипаразитарной химиотерапии и терапии гепатопротекторами в комплексе с дезинтоксикационной и иммунологической терапией привела к снижению уровня ферментемии, билирубинемии за счет обеих его фракций, уменьшению выраженности эндогенной интоксикации.

Больная ежегодно 2 раза получала лечение по протоколу и поддерживающую терапию в амбулаторных условиях. Обследование в динамике через 3 и 6 месяцев терапии выявило отсутствие увеличения

размеров кист, что дает право предполагать прекращение роста и инфильтрации паразита. При обследовании в отдаленном периоде через 5 лет отмечено, что альвеококкоз полностью не исчезает, однако прогресса заболевания не наблюдалось.

Учитывая тот факт, что консервативное и хирургическое лечение дополняет друг друга и требует индивидуального подхода, приводим следующий комплекс лечения при альвеококкозе (табл.). При этом в зависимости от стадии заболевания и размеров поражения печени альвеококкозом, возникших осложнений, включают комплексное специфическое медикаментозное лечение, и только при таком сочетании лекарственных средств можно получить ожидаемый результат.

Таблица

Перечень основных лекарственных средств в комплексе лечения альвеококкоза

Название препарата	Доза	Кратность	Способ применения	Продолжительность
Антипаразитарное средство				
Альбендазол (Немозол, Беллдомакс, Албезол, Зентел)	400 мг 10 мл сусп	по 1 таб. 2 раза в день по 10 мл 2 раза в день	перорально	28 дн.
Фуразолидон	0,05 мг	по 1 таб. 3 раза в день	перорально	10 дн.
Метронидазол	250 мг в 2 раза в день	по 100 мл 2 раза в день 1 таб. 2 раза в день	внутривенно перорально	10 дн.
Антибактериальные средства				
Цефтриаксон	1,0 г	по 1,0 2 раза в день	внутримышечно внутривенно	10 дн.
Клафоран	1,0	по 1,0 2 раза в день	внутримышечно внутривенно	10 дн.
Противогрибковые препараты				
Флуконазол	50 мг 100 мл инфузия	по 1 таб. 1 раз в день по 100 мл 1 раз в день	перорально внутривенно	5 дней
Гепатопротекторы				
Гептрал	400 мг лиофилизат 5 мл	каждые 12 ч	перорально внутривенно в 250 мл 5% раствора глюкозы	28 дн.
Гепта-Мерц	гранулы 3 г ампулы 10 мл	каждые 12 ч	перорально внутривенно в 250 мл 5% раствора глюкозы	28 дн.
Иммуностимуляторы				
Иммуномодулин	1 мл	каждые 12 ч	внутримышечно	10 дн.
Тималин	1 мл	каждые 12 ч	внутримышечно	10 дн.
Компоненты крови по показаниям				
Альбумин	100-200 мл	через день	внутривенно	в зависимости от состояния больного
Свежемороженая плазма	250 мл	через день	внутривенно	в зависимости от состояния больного

Приводим следующее наблюдение:

Больная И., 54 года, обратилась в 3-е хирургическое отделение клиники АндГосМИ 07.05.2018 г. (и/б №848/352) с диагнозом эхинококкоз печени.

Из анамнеза заболевания: больная в январе 2018 г. почувствовала жжение и тяжесть, а также слабую

боль в правом подреберье. Заболевание сопровождалось слабостью, недомоганием, головной болью, повышением температуры.

Объективно: общее состояние при поступлении средней тяжести, больная пониженного питания, кожные покровы и слизистые оболочки обычного

цвета. Со стороны дыхательной системы патологических изменений не обнаружено, со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается повышение артериального давления до 180/90 мм рт. ст., которое консервативными мероприятиями нормализовано до 130/80 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, болезненный в правом подреберье, участвует в акте дыхания. Стул – склонность к запорам, мочеиспускание в норме.

Общий анализ крови: Нв – 88 г/л, цв. пок. – 0,8, эр. – $3,56 \times 10^{12}$ /л, л. – $8,8 \times 10^9$ /л, п. – 10, с. – 70, лимф. – 16, эоз. – 1%, тр. – 180 тыс., СОЭ – 15 мм/ч.

Группа крови: В (III) Rh+ положительный.

Общий анализ мочи: цвет – с/ж, белок – 0,033, эпителий – 7-8-8, лейкоциты – 10-8-10, мочевые кислоты.

Биохимический анализ: общ. билирубин – 42,59, прямой – 33,48 ммоль/л, непрямой – 9,11 ммоль/л, АЛТ – 0,6, АСТ – 0,18 ммоль/л, сахар в крови – 4,3 ммоль/л, мочевины – 6,2 ммоль/л, остаточный азот – 2,4 ммоль/л, креатинин – 114 мкмоль/л.

ИФА: Н_{BS} – Ag (гепатит В) 0,032 – отрицательный, анти-НСV (гепатит С) – 0,020 – отрицательный.

Исследование свертывающей системы и других

показателей: время свертываемости – $3^{40-3^{55}}$, ПТИ – 75%, толерантность к гепарину – 7, рекальцификация плазмы – 90, тромботест – IV-V ст., фибриноген по Рутбергу – 8214.

ЭКГ: ритм синусовый правильный. Горизонтальное положение электрической оси сердца.

Рентгенография органов грудной клетки: легочной рисунок усилен, корни расширены. Расширение левого желудочка сердца, изгиб аорты.

УЗИ брюшной полости: эхинококкоз левой и правой доли печени (см. рис. 2).

Учитывая данные объективного осмотра и результаты инструментальных данных, пациентке решено было выполнено оперативное лечение. Больной под общим эндотрахеальным наркозом проведена операция (№148): удаление левой доли печени с кистами (идеальная гемигепатэктомия), удаление кисты правой доли печени (VIII) с дренированием остаточной полости. Послеоперационный диагноз: эхинококкоз печени.

После получения результатов патологоанатомического и гистологического исследований (№4765-67) была установлена грибковая инвазия (аспергиллез) печени (рис. 7).

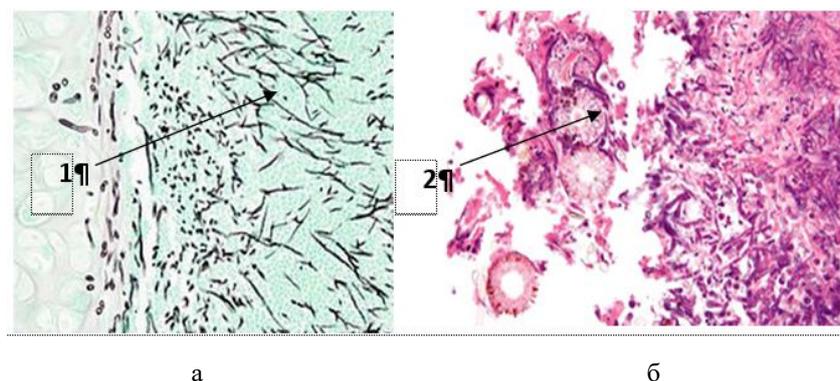


Рис. 7. Картина инвазивного аспергиллеза печени у пациента с подозрением на эхинококкоз (а). Выявляются нити мицелия (1) и органы плодоношения, конидиеносцы конидии (2) (№4765-67) (б).

В послеоперационном периоде до получения результатов патогистологического анализа назначена антипаразитарная химиотерапия: альбендазол по 400 мг по 2 раза в день, фуразолидон 0,05 мг по 1 таб. 3 раза в день, метронидазол по 250 мг в 2 раза в день, гепатопротекторная терапия: гептрал по 10 мл на 0,9% растворе натрия хлора внутривенно; иммунологическая коррекция – тималин по 1,0 внутримышечно.

Больной дополнительно проведена антифунгальная терапия: текназол по 100 мг перорально, амфотерицин по 50000 мкг (ЕД) внутривенно.

Проведенная программа интенсивной антифунгальной и гепатопротекторной терапии в комплексе с дезинтоксикационной и иммунологической терапией позволила улучшить состояние больной. У больной наступило выздоровление. При обследовании в динамике через 3, 6 и 12 месяцев рецидива заболевания не выявлено.

ВЫВОДЫ:

1. Рассматриваемое паразитарное и грибковое заболевание (альвеококкоз, аспергиллез) ставит перед врачом различных специальностей немало проблем: трудности ранней диагностики, связанные с отсутствием характерной клинической картины, с наличием на ранних этапах паразитарного процесса только общетоксических симптомов, а также имеющегося иммунодефицита.

2. В связи с этим консервативное и хирургическое лечение альвеококкоза и аспергиллеза должно дополнять друг друга и требует индивидуального подхода. Целесообразным является проведение большим иммунологической терапии.

3. Только патоморфологические исследования операционного материала дало установить окончательный диагноз. Комплексное медикаментозное лечение в сочетании с антифунгальной терапией может привести к выздоровлению больных аспер-

гиллезом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альперович Б.И., Мерзликин Н.В., Сало В.Н., Скурлатов М.С. Повторные операции у больных с альвеококкозом // Актуальные вопросы неотложной и восстановительной хирургии: Сб. ст. – Красноярск, 2011. – С. 23-24.
2. Брегадзе И.Л., Константинов В.М. Альвеолярный эхинококкоз. – М.: Медицина, 1963. – 223 с.
3. Веронский Г.И. Хирургическое лечение альвеококкоза печени // Анналы хир. гепатол. – 1997. – Т. 2. – С. 15-19.
4. Журавлев В.Л. Альвеококкоз печени // Анналы хир. гепатол. – 1997. – Т. 2. – С. 9-14.
5. Журавлев В.А. Одномоментные и этапные радикальные операции у больных альвеококкозом печени, осложненным механической желтухой // Вестн. хир. – 1980. – №6. – С. 42-46.
6. Елинов Н.П., Митрофанов В.С., Чернопотова Р.М. Аспергиллезная инфекция; подходы к её диагностике и лечению // Пробл. мед. микол. – 2002. – №4 (1). – С. 13-20.
7. Клясова Г.А. Инвазивные микозы в онкогематологии: современное состояние проблемы // Соврем. онкол. – 2001. – №3. – С. 21-24.
8. Руцкая Е.А. Аспергиллез лёгких // Актуальные вопросы лучевой диагностики: Материалы науч.-практ. конф. – Минск, 2001. – С. 5-81.
9. Пантелеев В.С., Нартайлаков М.А., Мустафин А.Х. и др. Лазерное излучение в лечении больных альвеококкозом печени // Мед. вестн. Башкортостана. – 2011. – №3. – С. 46-49.
10. Устинов Г.Г., Солощенко М.Ф., Прохорова Е.Г. Ультразвуковая диагностика объемных образований печени // Сборник тезисов Международной конференции по ультразвуковой диагностике, приуроченной к 10-летию кафедры ультразвуковой диагностики РМАПО МЗ РФ // Ультразвук. и функциональная диагностика. – 2002. – №2. – С. 215.
11. Черемисинов О.В. Возможности рентгеновской и магнитно-резонансной томографии в диагностике альвеококкоза печени // Мед. визуализация. – 2003. – №4. – С. 46-52.
12. Шевченко Ю.Л., Назыров Ф.Г. Хирургия эхинококкоза. – М.: Династия. – 2016. – 288 с.
13. Baert A.L. The encyclopedia of medical imaging // The NICER Institute. – 2000. – Vol. 4. – P. 178-180.
14. Caillot D., Mannone L., Cuisenier A. et al. Role of the early diagnosis and aggressive surgery in the management of the invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients // Clin. Microbiol. Infect. – 2001. – Vol. 2, №7. – P. 54-61.
15. Risse F., Glasmacher A., Gorschluter M. et al. Invasive Aspergillus Infektionen in der hamatologischen Onkologie – eine Einfuhrung // Hyg. Med. – 1995. – №11. – S. 543-548.

НЕЙРОХИРУРГИЯ

УДК: 616.133.33-07-089

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВОПРОСАМ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Махкамов К.Э., Махкамов М.К., Салаев А.Б., Насимов С.Т.
Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

XULOSA

Biz miya yarim AVM bilan kasallangan 26 bemorni retrospektiv tahlilini o'tkazdik. Ularning 15 nafari 5 yoshdan 46 yoshgacha bo'lgan ayol va 11 erkak edi. Barcha bemorlar umumiy qabul qilingan standartlarga muvofiq nevrologik tekshiruvdan o'tdilar. Anamnez va fizik tekshiruvdan so'ng barcha bemorlar multislice kompyuter tomografiyasi (MSKT), magnit-rezonans sub tomografiya (MRT), MSCT angiografiya va raqamli olib tashlash angiografiyasi (RTA) o'tkazildi.

SUMMARY

We performed a retrospective analysis of 26 patients with cerebral AVM. Of these, 15 patients were females and 11 males, aged from 5 to 46 years. All patients underwent a neurological examination according to generally accepted standards. After anamnesis and physical examination, all patients underwent multislice computed tomography (MSCT), magnetic resonance imaging (MRI), MSCT angiography, and digital traction angiography (DSA). The application of these research

Ushbu tadqiqot usullarini qo'llash ularning barchasi bir-biriga bog'liqligi bilan oqlanadi.

Kalit so'zlar: MRT, miya, MSKT.

methods are justified by the fact that they are all interconnected.

Key words: MRI, brain, MSCT

Частота встречаемости внутричерепных артериовенозных мальформаций (АВМ) составляет около 1 на 100 000 в год, у лиц трудоспособного возраста составляет 18 на 100 000. АВМ характеризуются значительной заболеваемостью и смертностью, с риском разрыва около 3% в год [1]. Показатели летальности вследствие разрыва АВМ составляет 30%, из них половина пациентов имеют среднюю или глубокую инвалидизацию [9]. Высокая медико-социальная значимость данного заболевания определяется не только распространённостью, но и значительным экономическим ущербом в связи с высокой частотой встречаемости у лиц трудоспособного возраста от 20 – до 50 лет [12]. Микрохирургическая резекция является золотым стандартом. Однако по сей день нет единого мнения в оптимальности вида, этапности и сроков хирургического лечения, что обуславливает актуальность и дискуссионность хирургии АВМ современной нейрохирургии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования явилось оптимизация методов хирургического лечения АВМ сосудов головного мозга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведен ретроспективный анализ 26 пациентов с АВМ сосудов головного мозга. (Табл.1). Из них 15 больных были женского пола и 11 мужского пола, в возрасте от 5 до 46 лет. Всем больным проводился неврологический осмотр по общепринятым стандартам. После изучения анамнеза и физического исследования всем больным выполнялась мультислайсная компьютерно-томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), МСКТ-ангиография и дигитальная субтракционная ангиография (ДСА). Применение данных методов исследования обосновывается тем, что все они вза-

имосвязаны. С помощью МСКТ нами проводилась оценка признаков разрыва, наличия кровоизлияния и кальцифицированных участков. МРТ проводилась для оценки компактности АВМ. МСКТ-ангиография и ДСА использовалась для визуализации не только самого ядра - «нидус» АВМ, но и питающих сосудов и бассейнов, размеры и ход сосудов, а также точки соединения с «нидусом», поток крови внутри «нидуса», характер дренирующих вен, их размер и поток крови в дренирующей вене (рис.1). Также изучалось взаимоотношение АВМ с окружающими анатомическими структурами, определялось наличие тромбированности АВМ, что крайне важно для планирования оперативного вмешательства. Кроме того, трехмерное моделирование внутримозговых сосудов имело решающее значение в предоперационном планировании, которое позволило визуализировать взаимоотношение микроанатомических структур в трехмерном пространстве. С целью более детального изучения результатов хирургического лечения АВМ использовалась модифицированная классификация Spetzler-Martin, Lawton-Young [10] (Табл.2). Больные были разделены на 3 группы в зависимости от методов хирургического вмешательства: 1-ая группа – микрохирургическая резекция, 2-ая эндоваскулярное вмешательство и 3-ая комбинированная методика, частичная эндоваскулярная эмболизация с микрохирургической резекцией. Тяжесть состояния пациентов оценивалась по шкале Hunt-Hess (Табл.1). Оценка кровоизлияния проводилась с использованием шкалы Fischer (Табл.1). Результаты лечения оценивались по шкале исходов Глазго (ШИГ), модифицированной шкале Ранкина (mRS), шкале NIHSS и с применением непараметрических методов статистического анализа (Табл.1).

Таблица 1

Показатели		1 группа	2 группа	3 группа
пол	Жен.	4	8	3
	Муж.	5	4	2
Градация АВМ по Spetzler-Martin, Lawton-Young	I градация	3	3	-
	II градация	4	7	-
	III градация	2	2	1
	IV градация	-	-	3
	V градация	-	-	1
Hunt-Hess	I степени	-	1	3
	II степени	4	-	2
	III степени	1	-	-
	IV степени	-	-	-
	V степени	-	-	-
Fischer	I степени	2	1	-
	II степени	4	-	-
	III степени	2	-	5
	IV степени	-	-	2
ШИГ	I степени	6	10	4

Показатели		1 группа	2 группа	3 группа
	II степени	1	1	1
	III степени	2	-	-
	IV степени	-	1	-
	V степени	-	-	-
mRS		1,1±2,2	0,4±1,4	0,2±0,4
NIHSS		7,7±5,5	4,0±6,4	1,8±0,8
Непараметрический метод статистического анализа		$\chi^2 = 0,24$ ($p > 0,05$)	$\chi^2 = 4,62$ ($p < 0,05$)	$\chi^2 = 3,86$ ($p < 0,05$)

Таблица 2

SPETZLER – MARTIN LAWTON-YOUNG		БАЛЛЫ	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ	
Размер	< 3 см	1	Возраст	< 20 лет
	3 – 6 см	2		20 – 40 лет
	> 6 см	3		> 40 лет
Венозное дренирование	Поверхностное	0	Разрыв	Нет
	Глубокое	1		Да
Функциональная значимость	Нет	0	Компактность	Да
	Да	1		Нет
Максимальный балл		5		

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургическое лечение АВМ должно быть адаптировано в зависимости от градации АВМ. Несмотря на то, что хирургическая резекция является золотым стандартом, с развитием малоинвазивных вмешательств данная методика стала более рациональной для небольших (I и II градации), конвексально расположенных АВМ. Для АВМ III градации и более одноэтапная тотальная эмболизация в большинстве случаев является маловозможной. Парциально эмболизированные АВМ III градации и более в раннем послеоперационном периоде могут осложниться разрывом и внутримозговым кровоизлиянием из остаточной части. На сегодняшний день самым оптимальным выбором метода лечения АВМ является комбинация парциальной эндоваскулярной эмболизации и микрохирургической резекции [13]. Результаты нашего исследования показали, что в 34,6% (n=9) случаях производились микрохирургические вмешательства, 46,2% (n=12) эндоваскулярные (эмболизация) вмешательства и 19,2% (n=5) случаев имела место комбинация частичной эмболизации с последующей микрохирургической резекции.

Частота встречаемости сосудистых катастроф вследствие разрыва АВМ составляет 1-2% среди всех инсультов, в 4% случаях сопровождается внутримозговыми кровоизлияниями и в 9% случаях субарахноидальным кровоизлиянием [6]. Наше исследование показало, что в 61,5% (n=16) случаях клиническая манифестация АВМ сопровождалась кровоизлиянием. Из них в 56,3% (n=9) случаях - внутримозговым кровоизлиянием с формированием инсульта гематомы. В остальных 43,7% (n=7) случаях - субарахноидальным кровоизлиянием (САК). Среди внутримозговых кровоизлияний в 33,4% (n=3) случаях гематома располагалась в лобной доле, в 11,1% (n=1) случаях височной доле, в 22,2% (n=2) случаях - в теменной доле с распространением в медиоба-

зальные отделы и в желудочковую систему, в 22,2% (n=2) случаях затылочной доле и в 11,1% (n=1) субтенториальное кровоизлияние. Из пациентов, перенёвших разрыв, в 25% (n=4) случаях поступали в острый период, в 43,7% (n=7) случаях в подостром периоде и в 31,3% (n=5) случаях в холодном периоде. В остальных 38,5% (n=10) случаях клиническая картина была представлена псевдотуморозным типом (общемозговой симптоматикой, судорогами и очаговым дефицитом).

Целью внутрисосудистых вмешательств является суперселективная эмболизация клубка АВМ с применением клеевых или неадгезивных композиций. Полная облитерация достигается всего лишь у 10-20% [14, 15]. На сегодняшний день эндоваскулярные вмешательства применяются в качестве предоперационной эмболизации при АВМ высокого риска (III, IV и V градации), так как максимальный эффект эмболизации достигается при многоэтапных процедурах (рис.2). Необходимо отметить, что риск реканализации после эмболизации в течение первого года отмечается в 12% случаях [4]. Также критерием отбора пациентов для эмболизации АВМ является особенности ангиоархитектоники, такие как анатомическое расположение (поверхностное или глубокое), размер, наличие интранидальной аневризмы, размеры приводящих сосудов и их анатомическая доступность, а также поток крови в дренирующей вене. Анализ литературы показал, что в постэмболизационном периоде в 12,8% – 25% случаях развивается стойкий неврологический дефицит и в 1,6% – 8% случаях наблюдается летальный исход. Результаты нашего исследования показали, что из 46,2% (n=12) случаев осложнение наблюдалось у одного пациента (8,3%) в виде разрыва АВМ в раннем постэмболизационном периоде с возникновением САК, вазогенного отека и следовательно ишемии в бассейне передней мозговой артерии.

Hamilton и Spetzler в своих исследованиях отмечали, что риск развития неврологического дефицита и летальных исходов в послеоперационном периоде после микрохирургической резекции при АВМ I и II градации составляет 1%, 3% – при III градации, 31% и 50% – при АВМ IV и V градациях соответственно [6, 16]. Однако, имеются строгие показания критерия отбора пациента на микрохирургическую резекцию, такие как возраст и общее состояние пациента, размер АВМ, локализация, ангиоархитектоника мальформации, хирургическая доступность и состояние мозгового кровообращения [3]. Наличие кровоизлияния или анамнез раннее перенесенного кровоизлияния служит основным критерием для активной хирургической тактики. Наличие острого кровоизлияния имеет ряд своих преимуществ и недостатков в хирургии АВМ. Преимуществом является то, что гематома окутывает мальформацию по её периметру и тем самым, достигается субпиальная диссекция. Также по мере эвакуации гематомы появляется резидуальное пространство и коридор для манипуляции, минимизируя травматизацию и так травмированному мозговому веществу. Несмотря на это, одно из самых отрицательных влияний острого кровоизлияния – существенное снижение визуализации «нидуса» АВМ, приводящих и отводящих сосудов [6, 7, 8, 16]. Результаты нашего исследования показали, что в первой группе из 34,6% (n=9) случаев в 22,2% (n=2) наблюдались признаки частичного тромбирования мальформации после перенесенного кровоизлияния. Учитывая данные признаки, было решено ограничиться одним модальным методом, т.е. микрохирургической резекцией. В 11,1% (n=1) случаи имело место послеоперационное осложнение в виде кровоизлияния в ложу резецированной мальформации с возникновением стойкого неврологического дефицита в виде глубокого гемипареза и в 11,1% (n=1) случаи элементы моторной афазии. Анализ литературы также показал, что риск возникновения в послеоперационном периоде гематомы в ложе составляет около 40% [11].

Несмотря на то, что микрохирургическая резекция является наиболее радикальным методом лечения, большинство пациентов (42,5%) нуждаются в комбинированном методе лечения, т.е. сочетание микрохирургической резекции и с предоперационной эмболизацией [2] (рис.3). Предоперационная эмболизация позволяет повысить «резектабельность» и уменьшить риск осложнений у пациентов с АВМ III градации и более, что достигается за счет исключения труднодоступных источников кровоснабжения и соответствующих компартментов [5]. Преимуществом комбинированной методики хирургического лечения АВМ является уменьшение рисков осложнений, которые наблюдаются при применение каждой модальности по отдельности [2]. Также необходимо отметить, что риск кровоизлияния в ложу АВМ в послеоперационном периоде резко снижается при комбинации двух модальностей с 40% на 18% соответственно [2, 17]. Анализ наших результатов показал, что из 19,2% (n=5) случаев у

одного пациента в послеоперационном периоде отмечался легкий неврологический дефицит в виде монопареза стопы, который регрессировал в течение 10 дней.

Сравнительный анализ результатов лечения 3 групп пациентов по ШИГ показал, что хорошее восстановление в 1 – группе наблюдалось 66,6% (n=6) случаях, во 2 – группе – 83,3% (n=10) и в 3 группе – 80% (n=4) соответственно. Умеренная инвалидизация в 1 – группе составила 11,1% (n=1), во 2 – группе – 8,3% (n=1) и в 3 группе – 20% (n=1) соответственно. Глубокая инвалидизация отмечалась только в 1 – группе, что составила 22,2% (n=2). Вегетативное состояние в 1 и в 3 группе пациентов не наблюдалось во 2 – группе – 8,3% (n=1) соответственно. Летального исхода в исследуемых группах не было.

Оценочная шкала mRS при сравнительном анализе исследуемых групп показала следующие результаты: в 1 группе – $1,1 \pm 2,2$ балла; во 2 группе – $0,4 \pm 1,4$ балла и в 3 группе – $0,2 \pm 0,4$ балла соответственно. Также результаты лечения пациентов с АВМ оценивались по шкале NIHSS, которая показала, что в 1 группе – $7,7 \pm 5,5$ балла; во 2 группе – $4,0 \pm 6,4$ балла и в 3 группе – $1,8 \pm 0,8$ балла соответственно.

При сравнительном анализе результатов оперативного лечения пациентов 3 группы показал меньшую травматичность хирургической агрессии при достижении максимального радикализма $\chi^2 = 3,86$ ($p < 0,05$) у пациентов с градациями III и выше по шкале Spetzler-Martin, Lawton-Young. Результаты лечения пациентов 2 группы с градациями I – III по шкале Spetzler-Martin, Lawton-Young также характеризовались максимальным достижением облитерации АВМ при использовании многоэтапного подхода $\chi^2 = 4,62$ ($p < 0,05$). Результаты оперативного вмешательства у пациентов 1 группы характеризовались развитием грубого неврологического дефицита вследствие применения единой модальности у пациентов с высокими степенями градаций по шкале Spetzler-Martin, Lawton-Young $\chi^2 = 0,24$ ($p > 0,05$)

ВЫВОДЫ:

Пациентам с АВМ I и II градации единый модальный подход лечения является наиболее оптимальным. Методом выбора хирургического лечения у пациентов с АВМ III и выше степенями градации является комбинация эндоваскулярной эмболизации с последующей хирургической резекцией, что позволяет не только повысить резектабельность АВМ, но и минимизировать послеоперационные осложнения.

Для АВМ I и II градации с глубинной локализацией и с низким давлением тока крови в дренирующей вене более целесообразно применение эндоваскулярной методики, а при конвекситальном расположении – микрохирургическая методика соответственно. Применение в отдельности того или иного метода хирургического лечения при АВМ III и выше градаций является нецелесообразным.

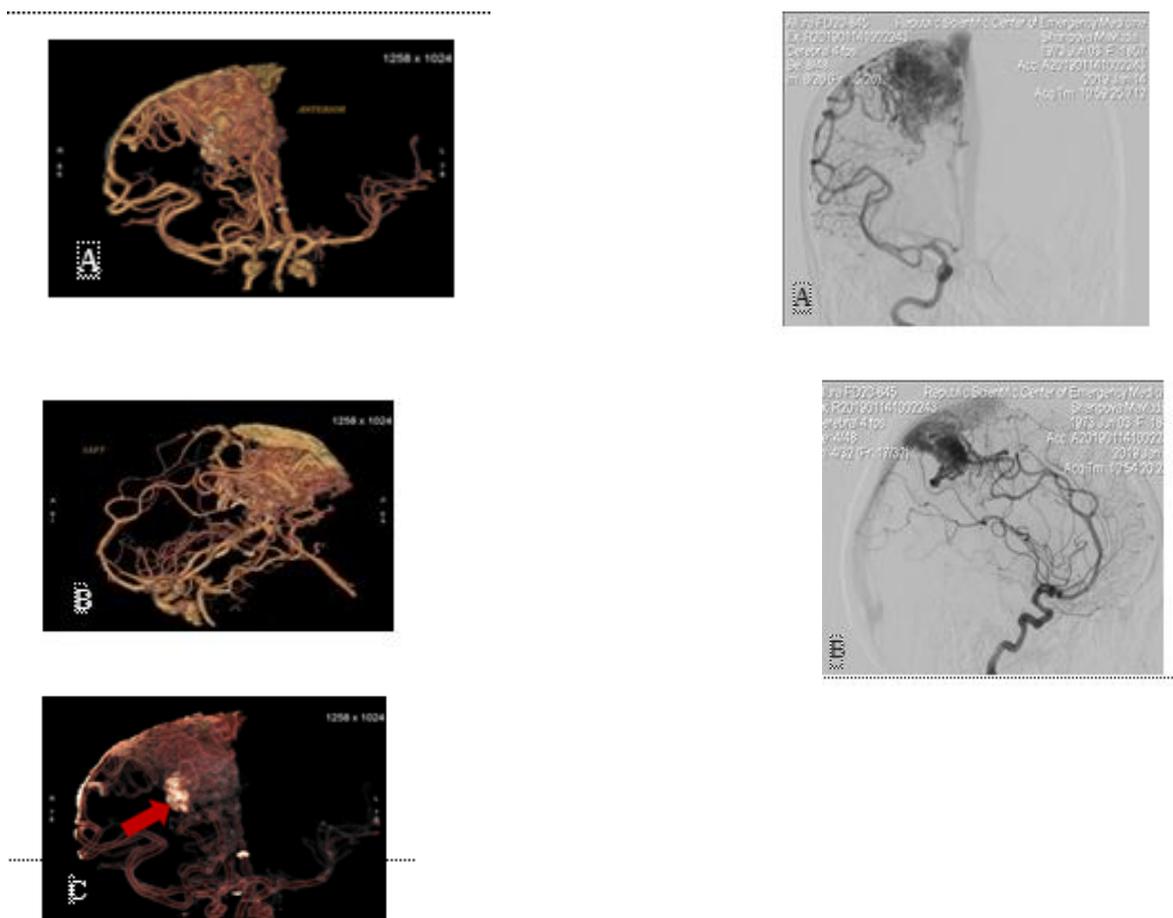


Рис. 1
 МСКТ-ангиография с 3D моделированием, определяется АВМ кровоснабжающаяся из бассейнов средней, передней и задней мозговых артерий;
 А) Коронарная проекция;
 В) Сагиттальная проекция;
 С) Красной стрелкой указан участок кальцифицирования АВМ

ДСА в стандартных двух проекциях, участок кальцифицирования не определяется;
 Фасная проекция
 Сагиттальная проекция



Рис. 2. Этапная эмболизация АВМ затылочной области.
 Полная облитерация достигнута со 2 этапа

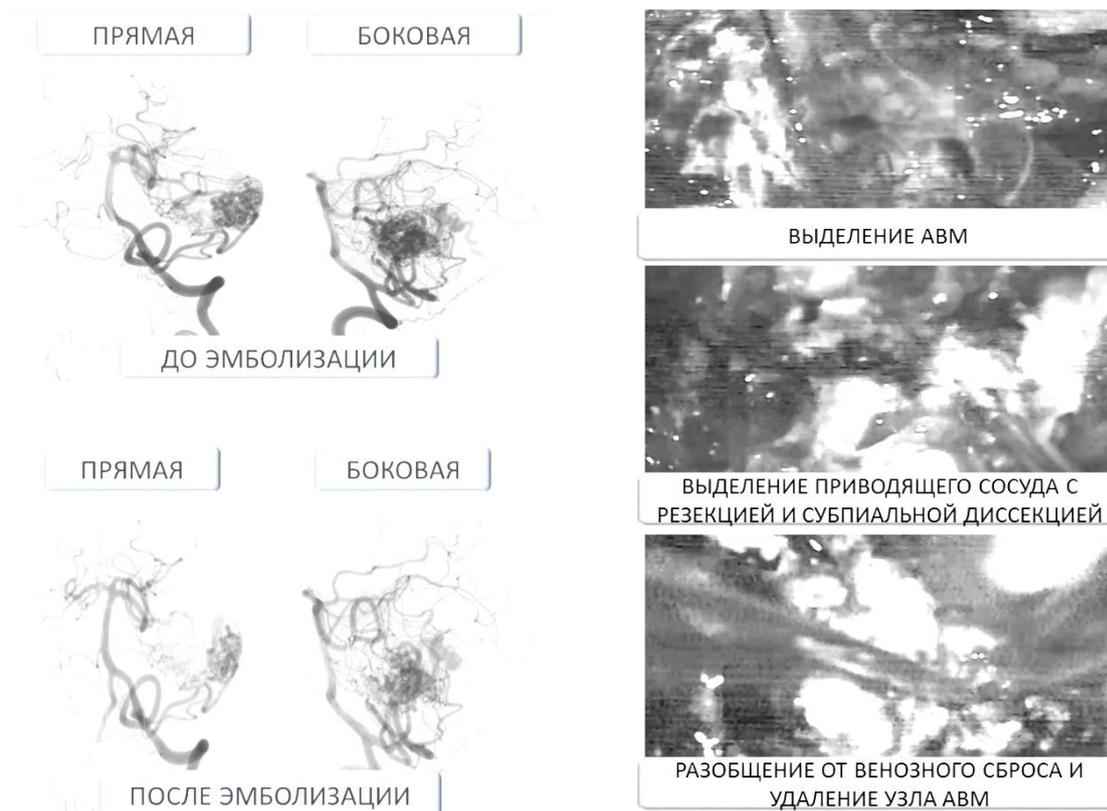


Рис. 3. Комбинированная методика лечения АВМ, эндоваскулярная эмболизация приводящих сосудов и частично «нидуса» АВМ с последующей микрохирургической резекцией

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Shahi R., Warlow C. / A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. // *Brain* 2001; 124:1900-26.
2. Beltramello A., Zampieri P., Riccardi G.K., Piovani E., Pasqualin A., Nicolato A., Foroni R., Gerosa M. / Combined Treatment of Brain AVMs: Analysis of Five Years (2000-2004) in the Verona Experience. // *Interventional Neuroradiology*. 2005. Vol.11, Suppl.1.-P.63-72.
3. Drake CG. / Arteriovenous malformations of the brain. The options for management.//*N.Engl. J. Med.*-1983.-Vol.309, №5.-P.308-310.
4. Gobin Y.P., Laurent A., Merienne L., Schlienger M., Aymard A., Houdart E., Casaco A., Lefkopoulos D., Georg B., Merland J.J. / Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery // *J. Neurosurg.* 1996 Vol.85, №1 P.19-28
5. Han P.P., Ponce F.A., Spetzler R.F. / Intention-to-treat analysis of Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations: natural history and treatment paradigm. // *J.Neurosurg.* 2003.-Vol. 98, ?1.-P.3-7.
6. Hamilton M.G., Spetzler R.F. / The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. // *J Neurosurgery* 1994;34:2-7.
7. Hartmann A., Mast H., Mohr J.P., Koennecke H.C., Osipov A., Pile-Spellman J., Duong D.H., Young W.L. / Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation. // *Stroke*. 1998. Vol.29, №5. P.931-934.
8. Kretschmer T., Heros R.C. / *Microsurgical Management of Arteriovenous Malformations*. // *Neurological Surgery*. 2011
9. Laakso A., Dashti R., Seppänen J., Juvela S., Väärt K., Niemelä M., Sankila R., Hernesniemi J. / Long-term excess mortality in 623 patients with brain arteriovenous malformations // *J Neurosurg.* 2008 - Vol. 63. № 2 P. 244 – 255
10. Lawton M.T., Kim H., McCulloch C.E., Mikhak B., Young W.L. / A supplementary grading scale for selecting patients with brain arteriovenous malformations for surgery. // *Neurosurgery*. 2010.-Vol. 66, №4.-P.702-713.
11. Pasqualin A., Zampieri P., Nicolato A., Meneghelli P., Cozzi F., Beltramello A. / Surgery After Embolization of Cerebral Arterio-Venous Malformation: Experience of 123 Cases. // *Acta Neurochirurgica*. 2014.- Vol. 119,Suppl.-P.105-111.
12. Redekop G., TerBrugge K., Montanera W., Willinsky R. / Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage // *J Neurosurg* .- 1998 .- Vol. 89 .- № 4 .- P. 539-546.
13. Rennert R., Steinberg J., Cheung V., Santiago-Dieppa D., Pannell J., Khalessi A. / Comprehensive endovascular and open surgical management of cer-

- ebral arteriovenous malformations // J Visualized experiments 2017; 128:1-7
14. Saatci I., Geylik S., Yavuz K., Cekirge H.S. / Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations with prolonged intranidal Onyx injection technique: long-term results in 350 consecutive patients with completed endovascular treatment course // J. Neurosurg. 2011 Vol.115, №1 P 78-88
 15. Steiger H., Schmid-Elaesser R., Maucevic A., Brückman H. Worwa B. / Neurosurgery of arteriovenous malformations and fistulas: a multimodal approach // Springer-Verlag. 2002; P. 469
 16. Thapa A., Chandra P.S., Sinha S., Gupta A., Singh M., Suri A., Sharma B.S. / Surgical interventions in intracranial arteriovenous malformations: Indications and outcome analysis in a changing scenario //J Neurology India 2009 Vol 57. 6:749-755
 17. van Beijnum J., van der Worp H.B., Buis D.R., Al-Shahi Salman R., Kappelle L.J., Rinkel G.J., van der Sprenkel J.W., Vandertop W.P., Algra A., Klijn C.J. / Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. //JAMA.-2011.-Vol.306, №18. P.2011-2019.

ПЕДИАТРИЯ

УДК 616.351-053.1

БОЛАЛАРДА ОПЕРАЦИЯДАН КЕЙИНГИ АНАЛ ИНКОНТИНЕНЦИЯНИНГ РЕАБИЛИТАЦИЯ БАЁННОМАСИ

Алиев М.М., Теребаев Б.А., Оллабергенов О.Т.,
Тураева Н.Н., Нарбаев Т.Т., Тилавов У.Х.
Тошкент педиатрия тиббиёт институти

SUMMARY

The results of the rehabilitation of 279 patients who underwent perineal and abdominal-perineal proctoplasty for anorectal malformations in the planned surgery department of the TashPMI clinic were analyzed. A survey was conducted on a Wexner scale in 42 patients with grade 1 fecal incontinence: of these, 19 patients in the 1st group had an average of 9.4 points and in 23 patients from the 2nd group, as a result of appropriate rehabilitation treatment, this indicator amounted to 5,5 points on average. Of 37 patients with fecal incontinence of the 2nd degree, an average of 13,7 points was noted in 17 children from the 1st group and in 20 patients from the 2nd group 8,1 points. In 27 patients with a diagnosis of grade 3 fecal incontinence, an average of 15,3 points were recorded in 11 patients from the 1st group and 12,3 points in 16 patients from the 2nd group. The results obtained using sphincterometry were directly proportional to these data.

The rehabilitation protocol that we have developed will undoubtedly help to achieve good and satisfactory results if it is carried out correctly and in a timely manner, following the step-by-step recommendations for rehabilitation in the postoperative period with anorectal malformations. This allows sick children to adapt more quickly in society and return to a full life.

Key words: anorectal malformation, anal incontinence, rehabilitation, treatment, children.

РЕЗЮМЕ

Проанализированы результаты реабилитации 279 пациентов, перенесших промежностную и брюшно-промежностную проктопластику по поводу пороков развития аноректальной области в отделе плановой хирургии клиники ТашПМИ. Проведен опрос по шкале Wexner у 42 пациентов с недержанием кала 1 степени: из них у 19 пациентов по 1-ой группе отмечено в среднем 9,4 балла и у 23 пациентов из 2-ой группы, в результате надлежащего реабилитационного лечения этот показатель составил в среднем 5,5 балла. Из 37 пациентов с недержанием кала 2 степени в среднем 13,7 балла отмечено у 17 детей с 1-ой группы и у 20 пациентов со 2 группы 8,1 балла. У 27 пациентов с диагнозом недержание кала 3 степени в среднем было зафиксировано 15,3 балла у 11 пациентов из 1-ой группы и 12,3 балла у 16 пациентов со 2-й группы. Результаты, полученные с помощью сфинктерометрии, были прямо пропорциональны к этим данным.

Протокол реабилитации, который мы разработали, несомненно, поможет для достижения хорошего и удовлетворительного результатов, если оно будет проведено правильно и своевременно, следуя пошаговым рекомендациям проведения реабилитации в послеоперационном периоде при аноректальных пороках развития. Это позволяет больным детям быстрее адаптироваться в обществе и вернуться полноценной жизни.

ДОЛЗАРБЛИК.

Аноректал нуксонларни реконструктив операцияларидан кейинги анал инконтиненциянинг юқори шаклларида кейин 70-85% гача учрашини, шу компонентлар етишмаслиги билан изохлаш мумкин [1, 4, 8, 13, 14].

Хозирги мавжуд илмий мақолаларда болаларда кузатиладиган нажас тутолмаслик бўйича келтирилган маълумотлар, муаммонинг энг мухим томонларини кўрсата олмайди. Сабаби адабиётлардаги маълумотларда операциядан кейинги анал инконтиненция фоизи, баъзи маълумотларда 10-30% бўлса, бошқаларида 50% дан юқори. Аслида бу муаммонинг асл мохияти эмас, энг асосийси бемор боланинг жамиятдан ажралиб қолиши, тенгдошлари томонидан масхара қилиниши ва баъзи ҳолатларда суицид ҳолатларига олиб келиши каби салбий оқибатлардир. Бу ўз навбатида патологиянинг нақадар долзарблигини англатади [2, 3, 5, 9, 15].

Нормал континенция турли факторларнинг ўзaro боғлиқ ҳолда ишлашига боғлиқ: анал сфинктерларнинг геометрик, эластик ва қискариш хусусиятларига, аноректал бурчакка, йўғон ичакнинг мотор эвакуатор фаолиятига, тўғри ичак ва анал канал рецептор бошқарилишига, ташқи ва ички сфинктерларнинг нерв бошқарилиши ва синергизмига, нажас массасининг ҳажми, таркиби ва хусусиятига. Аммо

Ключевые слова: аноректальная мальформация, анальное недержание, реабилитация, лечение, дети.

бу факторлар орасида континенциянинг нормал таъминланиши - анал сфинктерлар ва дефекация мушакларининг тўлиқ анатомио-функционал мукамаллигига боғлиқ [6, 7, 10, 11].

Шундай қилиб, аноректал мальформациялардан кейинги анал инконтиненцияни олдини олиш бўйича кшплаб изланишлар лозим ва ечилмаган муаммоли масалалар етарли.

МАҚСАД

Болаларда операциядан кейинги анал инконтиненцияни олдини олиш бўйича реабилитацион баённомани ишлаб чиқиш.

МАТЕРИАЛ ВА УСЛУБЛАР

ТошПТИ клиникаси режали хирургия бўлимида аноректал мальформация бўйича оралиқ ва корин оралиқ проктопластика операцияси амалга оширилган 279 та беморларнинг реабилитация натижалари таҳлил қилинди. Беморлар 2 гуруҳга ажратиб ўрганилди. 1-гуруҳ 151 та бемор (2015-2017 йиллар) реабилитация тўлиқ амалга оширилмаган ёки режа асосида қилинмаган, баъзи ҳолатларда умуман бажарилмаган. 2-гуруҳ 128 та бемор (2018-2020 йиллар) ишлаб чиқилган реабилитация баённомаси асосида реабилитация чора тадбирлари тўлиқ назорат остида амалга оширилган (1-жадвал).

1-жадвал

Беморларни реабилитация гуруҳи, жинси ва ёши бўйича тақсимоги (n=279)

Ёши	Реабилитация гуруҳи		Жинси		Жами
	1-гуруҳ	2-гуруҳ	ўғил	қиз	
1 ёшгача	18	36	24	30	54
1-3 ёш	47	34	39	42	81
4-7 ёш	38	30	37	31	68
7 ёш ва ундан катта	48	28	43	33	76
Итого	151	128	143	136	279

Узоқ давр натижаларини таҳлил қилиш учун куйдаги функционал текширишлар амалга оширилди: балоннопроктография, сфинктерометрия. Кичик чаноқ мушаклар анатомик бутунлигини аниқлаш учун МСКТ қилинди. Субъектив кўриқда оралиқ соҳасини кўздан кечириб, анал тешик ҳолатига, унинг локализациясига, шиллик қават пролапси бор ёки йўқлигига ва чандик белгиларига ахамият берилди.

Болаларда операциядан кейинги даврда консерватив давода реабилитацион чора тадбирларда куйидаги кетма - кетликка риоя қилинди:

Консерватив реабилитацион чора тадбирлар: ўз ичига диета (шакланган нажас масса ҳосил қилувчи диета: гўшт, балиқ, сметана, тухум, оқ нон, картошка, каша), овқат рациони клечаткага бой бўлиши керак, сабаби клечатка нажас ҳажмини оширади уни юмшоқ ва бошқара олиш имконини беради.

Дори дармон билан даволаш. Дори воситалари

орқали нажас массасини консистенциясини бир хиллигини таъминлашга (“Bifolac®-Цинкум” (пробиотик+цинк) 1 саше 10-15 мл илиқ сувга эритиб ичилади. 1 ёшгача кунига 1 саше, 1-12 ёш кунига 2 саше, 12 ёшдан катталарга кунига 3 саше. Даво 10-14 давомида берилади) ва дефекация частотасини бошқаришга (Лоперамид гидрохлорид (Имодиум) 2 мг: 4-8 ёшга - 1 мг дан кунига 3-4 маҳал 3 кун давомида; 9-12 ёшга - 2 мг дан кунига 4 маҳал 5 кун давомида, ҳамда клиник кечишига қараб даво муддати индивидуал хал қилинади) эришиш мумкин.

Ота-она назорати остида кунига бир маҳал дефекация бўлишини назорат қилиш. Болада нажас чиқариб қўйиш ҳолати кузатилганда ҳеч қачон болага танбех бериш ёки уришиш мумкин эмас. Фақат болага тўғри тушнителириб уни қўллаб қуватлаш лозим.

Ота-она назорати остида кичик чаноқ ва анал сфинктер мушакларини мустаҳкамловчи гимнастик

машқлар қилиш. Акт дефекациядаги нормал рефлексни тиклаш учун анал континенция бўйича машқлар қилиш лозим. Бунинг учун кўпламчи даволовчи физик машқлар қилиш талаб этилади. Яхши натижага эришиш учун боланинг психо-эмоционал ҳолати муҳим аҳамиятга эга. Яъни бола бу бажарила-

диган муолажаларнинг қай даражада муҳим аҳамиятга эга эканлигини тушиниши ва тўғри бажариши талаб этилади. Демак бу муолажаларни биз 6 ёшдан юқори болаларда қўллаганимизда яхши натижага эришишимиз мумкин.

Қуйидаги даво машқлари тавсия этилади:

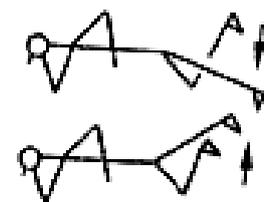
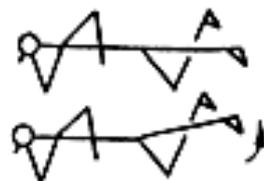
Кегел машқи – асосан кичик чанок мушакларини мустаҳкамлашга қаратилган. Ётган ёки ўтирган ҳолатда ўзига қулай вазиятни танланади. Бурун орқали чуқур нафас олинади ва оғиз орқали секин аста чиқариш билан бирга кичик чанок мушаклари таранглаштирилади. Кичик чанок мушаклари қикарган ҳолатда 5-6 секунд ушлаб турилади. Яна чуқур нафас олиб кичик чанок мушаклари бўшаштирилади. Ушбу ҳолат 10 мартагача қайта қилинади. Ётган ҳолатда оёқлар тизза бўғимида букилади. Товонларга тиралган ҳолда чанок тепа қўтарилади “ярим ойсимон” ҳолат эгалланади. Ушбу ҳолатда думба ва сфинктер мушаклари қаттиқ қисартирилади. 10-15 мартагача қайтарилади.



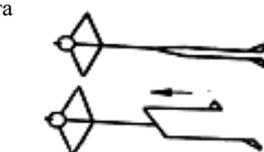
Ётган ҳолатда галма-гал оёқлар чанок сон бўғимида букилган ҳолатда қорин олд деворига олиб келинади. Хар бир оёқ 15 мартагача бажарилади.



Ёнбошга ётган ҳолатда пастки қисмдаги оёқ чанок сон бўғимида букилади. Юқоридаги оёқ тўғирланган ҳолатда чанок бўғимида юқорига қўтарилади. 10-15 марта бажарилади.



Ёнбошга ётган ҳолатда пастки қисмдаги оёқ чанок сон бўғимида букилади. Юқоридаги оёқ тўғирланган ҳолатда чанок бўғимида орқага ва олдга ҳаракатлантирилади. Хар бир оёқ 10-15 марта бажарилади.



Қорин билан пастга қараб ётган ҳолатда, оёқлар тўғирланган ҳолда галма-гал чанок бўғимида тепага қўтарилади. Хар бир оёқ 10-15 марта бажарилади.

Тепага қараб ётган ҳолатда оёқлар галма-гал чанок сон бўғимида букилган ҳолда ён томонга қўтарилади. Хар бир оёқ 10-15 марта бажарилади.

Биологик қайта алоқа (БҚА) терапияси – анал инконтиненциянинг энгил даржаларида бошланғич босқичларида диета ва дори дармон билан эффект олишни иложи бўлмаганда жуда яхши натижа беради. Операциядан кейинги нажас тутолмасликда комплекс даво билан биргаликда кенг фойдаланилади. Бу

услуб икки йўналиши мавжуд: куч ва координацион услуб.

БҚА куч услуби – анал сфинктерларнинг қисқариш фаолиятини кучайтиришга қаратилган. Бемор ёнбошга ётган ҳолатда орқа чиқарув тешигига тўғри ичак ампуласига латекс баллончик киритилади.

Шифокор назорати остида бемор компьютер экранида келтирилган машқларни бажариш учун анал сфинктер мушакларини тўлқинли қисқартиради. Машқлар 15 – 30 марта қайтарилади. Даво давомийлиги 10-15 кун.

БҚА координатсион услуги - шартли ректо-анал рефлексни шакллантиришга қаратилган. Бемор ёнбошга ётган ҳолатда орқа чиқарув тешигига тўғри ичак ампуласига латекс баллончик киритилади ва у 20-50 мл ҳаво билан тўлдирилади. Сфинктерлар биопотенциали электромиограф датчиклари орқали ёзиб олинади. Латекс баллончик ҳаво билан тўлдирилиш даврида бемор сфинктерларни қисқартиради ва тўғри бажарилишини компьютер монитори орқали назорат қилади. Машқлар 15 – 30 марта қайтарилади. Даво давомийлиги 10-15 кун.

БҚА – терапияни болаларда қўллаш жуда қулай. Компьютер мониторида ҳар хил ўйинлар шаклида келтирилган машқларни бажариш орқали бемор болалар орқа чиқарув канали мушакларини эркин бошқаришга ва шартли рефлексларни шакллантиришга эришади. Адабиётдаги маълумотларга кўра бу даво услубидан кейин 50-89% ҳолатларда яхши натижага эришиш мумкин.

Анал сфинктерлар массажи. Анастомоз соҳасида чандикли деформацияни олдини олиш мақсадида, бирламчи операциядан кейин 10-14 кунлари дастлабки бужлашни бошлаш мақсадга мувофиқ. Бужлашни Гегар кенгайтигичи ёки бармоқ билан қилиш мумкин. Бужлашнинг давомийлиги ҳар бир беморда индивидуал бўлиб, яхши натижа эришилгунга қадар қилинади. Анал тешикдаги дағал чандикли ўзгаришлар бўлган ҳолатларда Гегар кенгайтиргичидан фойдаланиш лозим, шу билан бирга бу муолажа физиотерапевтик замда консерватив дори воситалари билан комплекс амалга ошириш яхши натижа беради. Операциядан кейинги даврда 10-14 кун кўрилганда чандикланиш аломатлари бўлмаганда, 1-1,5 ойдан кейин контрол бужлаш қилинади кунига 1 маҳал 4-5 кун давомида, кейинчалик 1 ойда 3 марта йил давомида қилинади. Кейинчалик диспансер кузатувдан чиқариш индивидуал ҳал этилади. Чандикланиш белгилари бор беморларда кунига 2-3 мартадан 2-3 ой давомида бужлаш амалга оширилади. Шундан сўнг 1-1,5 ой давомида кунига бир маҳал бужлаш бажарилади. Буларнинг барчаси физиотерапевтик муолажалар билан бирга амалга оширилади.

Нормал анал континенцияни тиклаш учун, олдин анал тешикда мавжуд бўлган чандикни бужлаш орқали бартафаф этиш лозим, кейинчалик бармоқ орқали бужлаш давом этилади ва бемор бола ҳар бир айtilган топшириқни бажариши талаб этилади. Яъни анал каналга қўйилган кўрсаткич бармоқни сиқиши ва қўйиб юбориши, бу билан ташқи ва ички анал сфинктерлар фаолияти аста секинлик билан тикланади. Бу муолажани бармоқ ўрнига полихловинил резина найчани анал каналга киритиш орқали ҳам бажариш мумкин. Болага резина найчани сфинктерларни қисқатириш орқали ушлаб туриш ва кичик чанок, ҳамда дефекацияда қатнашадиган мушакларни ишга солиш орқали ташқарига чиқаришни бажариш сўралади. Бу машқни бир сеанс давомида 20-30 тагача бажариш талаб эти-

лади.

Буларнинг барчасини бажаришда шифокорлар билан бирга ота-оналарнинг аҳамияти жудаям катта. Яхши натижа олиш учун ҳар бир муолажани ўз вақтида тўғри бажарилишини ота-оналар сабр матонат билан назорат қилиш лозим. Ҳеч қандай ҳолатда ҳам болани уришиб танбеҳ бериш мумкин эмас. Акс ҳолда бола кўрқанидан машқларни нотўғри бажариши ва нажас чиқариб қўйган ҳолатларни яшириши мумкин.

Тозаловчи ва машқли микроклизмалар. Болаларда проктопластикалардан кейинги даврда реабилитациянинг асосий вазифаси, болаларда эркин акт дефекация кўникмасини шакллантиришдир. Бу жуда мураккаб рефлекс жараёндир. Ҳосил қилинган неоанусни ва ичакни нормал рефлексор-функционал тикланиши учун, рефлексор механизмларни шакллантириш лозим. Бунинг учун машқли микроклизмалар қилинади. Бемор ёшига қараб 150-200 мл 1% ли ош тузи эритмаси тўғри ичакка киритилади. Болада акт дефекация сезгиси пайдо қила оладиган ҳажмда киритиш мақсадга мувофиқ. Шундан кейин бемор бола ушбу эритмани максимал вақт ушлаб тура олиши ва кейинчалик дефекация қилиши лозим. Бундай клизма кунига 2 маҳал 3-4 ҳафта давомида амалга оширилади.

Анал сфинктер мушаклари электростимуляцияси. Электростимуляция «Electronic incontinence stimulation 5000» ускунаси орқали амалга оширилди. Бу услуб алоҳида даво тури бўлиб, бунда операциядан кейинги даврда мушакларни нервларда импульс ўтказувчанлигини яхшилаш мақсадида қўлланилади. Яъни сфинктер ва оралик мушаклари стимуляция қилинади. Маҳсус анал ичи электродларидан фойдаланилади. Бемор ёшига қараб импульс частотаси 10-100 Гц гача бўлади. Узлукли ёки узлуксиз режимдан фойдаланилади. Даво муддати 14 кун атрофида. Битта сеанс 10-20 минутгача давом этади. Даво муддатлари орасидаги вақт 3 ойдан кам бўлмаслиги керак.

Олинган натижаларга асосланган ҳолда биз болаларда оралик ва қорин оралик проктопластикалардан кейинги органик анал инконтиненцияларни олдини олиш реабилитацион баённомасини ишлаб чиқдик (2-жадвал).

Шундай қилиб ишлаб чиқилган реабилитацион баённома ўз вақтида, тўри ва назорат остида олиб борилса якуний яхши натижага эришиш мумкин. Яна шуни таъкидлаш лозимки. Ҳар бир беморга индивидуал ёндошган ҳолда реабилитацион чора тадбирлар ишлаб чиқилиши лозим.

Натижа ва тахлиллар. Анал сфинктерлар ва дефекация мушакларининг тўлиқ анатомио-функционал ҳолатини баҳолашда энг маъқул усул бу сфинктерометриядир. Биз натижалар тахлилида "Гастроскан-СФ" (Россия) сфинктерометр ускунасидан фойдаландик. Бунинг учун анал каналда тинч ҳолатда ва анал сфинктерларни қисқартириш пайтидаги ўртача ва максимал босими манометрик кўрсаткичлари тахлил қилинди. 106 та беморларда сфинктерометрия текшириши амалга оширилди. Шундан 47 та 1-гурухга ва 59 та 2 – гурухга тегишли. Ўз навбатида ҳар иккала гурухдаги беморларда монометрия кўрсаткичлари ўрганилганда, бажарилган бирламчи

оператив муолажа эътиборга олинган холда (оралиқ проктопластика (ОПП) ва қорин-оралиқ проктопластика (ҚОПП)) солиштирма тахлил қилинди. 2-

гурухдаги беморларда ишлаб чиқилган реабилитацион чора тадбирлар энг ками 6 ой ва 1 йилгача бўлган муддатда олиб борилган.

2-жадвал

Операциядан кейинги реабилитация баённомаси.

Реабилитацион даво усуллари	Даво муддати				
	1-3 ой	3-6 ой	6-12 ой	1-1,5 йил	2 йилдан ортик
Гегар кенгайтиргичи билан бужлаш	Операциядан кейин 20 кунидан хар куни	2-3 кун ора	2-3 хафтада 1 марта контрол бужлаш	-	-
Анал тешикни бармоқ билан массаж	Операциядан кейин 20 кунидан хар куни	1 марта кун ора	2-3 кун ора	Хафтада 1 марта	-
Сфинктер электростимуляцияси	2 ойда 1 марта	2 ойда 1 марта	Хар 3 ойда 1 марта	-	-
Машқли клизма. 1% ли ош тузи (NaCl) 150-200 мл эритмаси ёрдамида бошланади 5% ли эритмагача етказилади (2 хафта)	-	-	Хар 3 ойда	Йилда 2 марта	Йилда 1 марта
Тозаловчи клизма (дефекация рефлексини шакллантириш учун)	Хар куни	Эрталабки тозаловчи клизма	Хар 2 ойда 2 хафта	Йилда 4 марта	-
Даволовчи жисмоний машқлар	-	2 ойда 1 марта	2 ойда 1 марта	2 ойда 1 марта	2 ойда 1 марта

1-даража нажас тутолмаслик аниқланган беморларнинг 42 тасида сфинктерометрия ўтказилди,

шундан 19 таси 1-гурухга ва 23 таси 2-гурухга тегишли (3-жадвал).

3-жадвал

1-даража нажас тутолмаслик аниқланган беморларнинг сфинктерометрия кўрсаткичлари

Операция услуги	1-гурух n=19		2-гурух n=23		p
	Тинч ҳолатда	Қисқарган пайтида	Тинч ҳолатда	Қисқарган пайтида	
	Ўртача – Максимум кўрсаткич (мм.см.уст.) (норма 42,0-58,0)	Ўртача – Максимум кўрсаткич (мм.см.уст.) (норма 110,0 - 150,0)	Ўртача – Максимум кўрсаткич (мм.см.уст.) (норма 42,0-58,0)	Ўртача – Максимум кўрсаткич (мм.см.уст.) (норма 110,0 - 150,0)	
Оралик проктопластика n=24	39,8-40,6	97,2-108,8	41,5-56,4	112,3-125,5	<0,05
Қорин-оралиқ проктопластика n=18	33,4-37,3	68,4-95,3	37,8-50,1	89,6-110,4	<0,05

3-жадвалдан кўриниб турибдики, ОПП бажарилган 24 та беморларнинг сфинктерометрия кўрсаткичлари 1-гурухда тинч ва қисқарган ҳолатдаги монометрик кўрсаткичлари 2-гурухдагиларга нисбатан пастроқ кўрсаткичлар аниқланди. ҚОПП бажарилаги 18 та беморларда ҳам тўғри пропорционал ҳудди шундай ҳолат аниқланди.

2-даража нажас тутолмаслик ташҳиси билан 37 та беморларда сфинктерометрия ўтказилди, шундан 17 таси 1-гурухга ва 20 таси 2-гурухга тегишли (4-жадвал). ОПП бажарилган 22 беморларда сфинктерометрия натижалари тахлилида 1-гурухдаги тинч ва қисқарган ҳолатдаги монометрик кўрсаткичлари 2-гурухдаги кўрсаткичларга нисбатан сезиларли даражада паст кўрсаткичлар аниқланди. Аммо ҚОПП бажарилаги 15 та беморларда сфинктерометрия натижалари бўйича, иккала гуруҳ орасида ай-

тарлик даржада катта фарқ аниқланмади. Бу ўз навбатида аноректал мальформациянинг юқори шаклларида ҚОПП бажарилганда кичик чаноқ соҳасидаги мушак тизимининг жароҳатланиши ва континенцияни таъминловчи мушакларнинг анатомофизиологик етишмовчилиги билан боғлиқлиги аниқланди.

3-даража аниқланган беморларда ўтказилган сфинктерометрия натижалари тахлилида аниқландики, ОПП бажарилган 14 та беморларда 2-гурухда яхши натижа аниқланди, ҚОПП бажарилган 13 та беморларда иккала гуруҳдаям нормага нисбатан паст кўрсаткич аниқланди. Ўз ўрнида шуни таъкидлаш лозимки 2-гурухда монометрик кўрсаткичлар нормадан паст кўрсаткич бўлсаям, 1-гурухга нисбатан яхши натижа аниқланди. Яна шу айтиб ўтиш керакки 3-даража нажас тутолмаслик аниқлан-

ган беморларнинг кўпчилиги бир неча мартаба ОПП ва ҚОПП бажарилган, бу ўз навбатида оралик соҳасида чуқур органик ўзгаришларга олиб келган.

Бу гуруҳдаги 18 та беморларга қайта реконструктив пластик операция амалга оширилди.

4-жадвал

2-даража нажас тутолмаслик аниқланган беморларнинг сфинктерометрия кўрсаткичлари

Операция услуги	1-гуруҳ n=17		2-гуруҳ n=20		P
	Тинч ҳолатда	Қисқарган пайтида	Тинч ҳолатда	Қисқарган пайтида	
	Ўртача – Максимумал кўрсаткич (мм.см.уст.) (норма 42,0-58,0)	Ўртача – Максимумал кўрсаткич (мм.см.уст.) (норма 110,0 - 150,0)	Ўртача – Максимумал кўрсаткич (мм.см.уст.) (норма 42,0-58,0)	Ўртача – Максимумал кўрсаткич (мм.см.уст.) (норма 110,0 - 150,0)	
Оралик проктопластика n=22	26,8-38,5	69,3-99,8	39,5-50,2	89,4-115,5	<0,05
Қорин-оралик проктопластика n=15	22,4-33,3	46,4-61,8	27,8-37,4	53,6-74,9	<0,05

3-даража нажас тутолмаслик ташҳиси билан 27 та беморларда сфинктерометрия ўтказилди, шундан 11 таси 1-гуруҳга ва 16 таси 2- гуруҳга тегишли (5-жадвал).

5-жадвал

3-даража нажас тутолмаслик аниқланган беморларнинг сфинктерометрия кўрсаткичлари

Операция услуги	1-гуруҳ n=11		2-гуруҳ n=16		P
	Тинч ҳолатда	Қисқарган пайтида	Тинч ҳолатда	Қисқарган пайтида	
	Ўртача – Максимумал кўрсаткич (мм.см.уст.) (норма 42,0-58,0)	Ўртача – Максимумал кўрсаткич (мм.см.уст.) (норма 110,0 - 150,0)	Ўртача – Максимумал кўрсаткич (мм.см.уст.) (норма 42,0-58,0)	Ўртача – Максимумал кўрсаткич (мм.см.уст.) (норма 110,0 - 150,0)	
Оралик проктопластика n=14	≤ 25,8	≤ 68,7	≤ 38,3	≤ 88,6	<0,05
Қорин-оралик проктопластика n=13	≤ 22,1	≤ 46,4	≤ 26,8	≤ 53,1	<0,05

Операциядан кейинги даврда болада нажас ушлай олиш ва ҳаёт тарзини аниқлаш учун Wexner шкаласидан (6-жадвал) (Кливленд клиникаси 1993) [12] фойдаланган ҳолда биз илмий янгилик яратилди. Биз ушбу шкалага асосланган ҳолда ЭХМ учун электрон дастур яратдик ва ЎзР ИМА дан “Болаларда анал инконтиненцияни Wexner балл шкаласи бўйича баҳолаш учун дастур” номли гувоҳнома олинган (№ DGU 05589 17.08.2018 й.). Ушбу дастурдан нафақат амалиёт шифокорлари, балки ота-оналар учун ҳам қўлланишга қулай. Бу орқали фарзандида нечинчи даража нажас тутолмаслик мавжудлиги ва тавсиялар орқали амбулатор ёки стационар даво олиш бўйича тавсияга эга бўлади.

Wexner шкаласи бўйича беморлар операциядан кейинги даврда, уларда нажас тутолмасликнинг қайси шакли кузатилаётганлигини 0 баллдан 4 баллгача баҳоланади. Максимумал балл 20 га тенг бўлиб, бундай ҳолатда тўлиқ нажас ушлай олмаслик мавжудлигидан ва қониқарсиз натижа эканлигидан далолатдир. 14 баллдан 20 баллгача қониқарсиз натижа, 9-13 балл қониқарли натижа, 1-8 балл яхши ва 0 балл жудаям яхши натижа эканлигини англатади.

1-гуруҳ бўйича 42 та беморларда Wexner шкаласи бўйича сўровнома ўтказилганда 1-даража нажас тутолмаслик бўлган 19 та беморларда ўртача 9,4

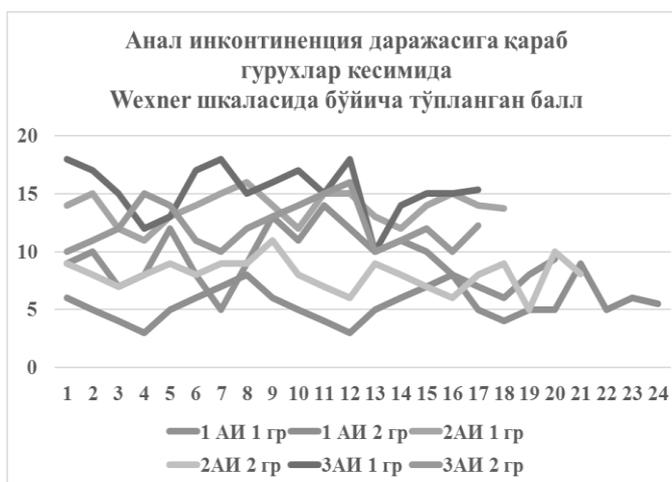
балл аниқланган бўлса 2-гуруҳдаги 23 та беморларга реабилитацион даво тўғри олиб борилиши оқибатида ўртача 5,5 балл кузатилди. 2-даражали нажас тутолмаслик мавжуд бўлган 37 та беморларнинг 1-гуруҳдаги 17 тасида ўртача 13,7 балл, 2-гуруҳдаги 20 та беморларда 8,1 балл. Ва ниҳоят 3-даража нажас тутолмаслик аниқланган 27 та беморларнинг 1-гуруҳдаги 11 та беморларда ўртача 15,3 балл ва 2-гуруҳдаги 16 та беморларда 12,3 балл қайд этилди. Шунини таъкидлаб ўтиш лозимки Wexner шкаласи бўйича сўровномадан олинган балл кўрсаткичлар, ўтказилган сфинктерометрия монометрик кўрсаткичларига тўғри пропорционалиги кузатилди.

Ўтказилган реабилитацион тадбирларнинг эффективлиги сфинктерометрия кўрсаткичлари ва Wexner шкаласи бўйича сўровнома орқали баҳоланди. Хар бир қилинган реабилитациядан кейин сфинктерометрия кўрсаткичларида яхши томонга ўзгариш аниқланди ва ўз навбатида бу кўрсаткичлар ўтказилган анкета сўровнома натижаларига тўғри пропорционалиги аниқланди.

Нажас тутолмасликни баҳолаш бўйича Wexner шкаласи (1993).

Омиллар	Учраш нисбати				
	Хеч қачон	Кам ҳолатда (Ойда 1 мартадан кам)	Баъзида (Хафтада 1 мартадан кам, аммо ойда 1 мартадан кўп)	Одатда (Кунига 1 мартадан кам, аммо хафтасига 1 мартадан кўп)	Доимо (Кунига 1 мартадан кўп)
Қуюқ нажас	0	1	2	3	4
Суёқ нажас	0	1	2	3	4
Газлар	0	1	2	3	4
Тагликдан фойдаланиш	0	1	2	3	4
Хаёт тарзини ўзгартириш	0	1	2	3	4

1-диаграмма



Изоҳ. 1АИ 1 гр – 1 гуруҳдаги 1 даражали анал инконтиненцияли беморлар; 1АИ 2 гр – 2 гуруҳдаги 1 даражали анал инконтиненцияли беморлар ва хакоза...

ХУЛОСА.

Шундай қилиб, узоқ ва яқин давр натижаларига асосланган ҳолда биз шу фикрга келдикки, реабилитация чора тадбирлари бемор болага ташхис қўйилиши билан бошланиши лозим. Хар бир беморга индивидуал ёндошган ҳолда радикал операцияни қайси ёшда қилиш лозим деган саволга аниқлик киритиш мақсадга мувофиқ. Биз ишлаб чиққан реабилитацион баённома ва “Болаларда анал инконтиненцияни Wexner балл шкаласи бўйича баҳолаш учун дастур” номли ЭХМ учун дастур аноректал мальформациялар бўйича операциялардан кейинги даврда тавсияларга амал қилган ҳолда тўғри ва ўз вақтида бажарилса шубҳасиз яхши ва қониқарли натижага эришиш мумкин. Баённомада келтирилган тавсиялар нафақат амалиёт шифокорларига, балки ота-оналарга ҳам тушинарли ва содда келтирилган. Бемор болаларнинг тезроқ жамиятга адаптацияланишига имкон беради.

АДАБИЁТЛАР

1. Аверин В. И. и др. Аноректальные мальформации у детей (федеральные клинические рекомендации) //Детская хирургия. – 2015. – Т. 19. – №. 4.
2. Ахпаров Н. Н. и др. Эндовидеохирургия при

пороках развития толстой кишки у детей //Педиатрия және бала хирургиясы. – 2015. – №. 1. – С. 52-55.

3. Комиссаров И. А., Колесникова Н. Г., Глушкова В. А. Повторные оперативные вмешательства при анальном недержании у детей (лекция) //Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. 3. – №. 4.
4. Эргашев Н. Ш., Отамурадов Ф. А. Редкие формы аноректальных аномалий у девочек //Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 6. – №. 3.
5. Эргашев Н. Ш., Отамурадов Ф. А. Хирургическая коррекция ректовагинальных форм аноректальных мальформаций //Детская хирургия. – 2017. – Т. 21. – №. 1.
6. Хамраев А. Ж., Рахронов Д. Б. Тактические подходы к хирургической коррекции при послеоперационных осложнениях в аноректальной зоне у детей //ХИРУРГИЯ ДИТАЧОГО ВКУ. – 2019. – С. 55.
7. Шельгин Ю.А., Фоменко О.Ю., Титов А.Ю., Берсенева Е.А., Мудров А.А., Белоусова С.В. Сфинктерометрическая грация недостаточно-

- сти анального сфинктера. Колопроктология. – 2016. - №4 (58). – с. 54-57.
8. Aliev M. M., Terebaev B. A., Turaeva N. N. Anorectal malformations in children //Tashkent–2014 y.–164 p.
 9. Aldamuratovich T. B., Kattaevich A. A., Ogli M. M. M. Analysis of causes of postoperative anal incontinence in children //European science review. – 2018. – №. 5-6.
 10. Dewberry L. et al. Systematic review: sacral nerve stimulation in the treatment of constipation and fecal incontinence in children with emphasis in anorectal malformation //Pediatric surgery international. – 2019. – Т. 35. – №. 9. – С. 1009-1012. <https://doi.org/10.1007/s00383-019-04515-z>
 11. Elfiky M. M. A. et al. Implementation of a bowel management program in the treatment of incontinence in children for primary healthcare providers //Annals of Pediatric Surgery. – 2017. – Т. 13. – №. 1. – С. 21-25.
 12. Jorge J.M., Wexner S.D. Etiology and management of fecal incontinence. Dis. Colon Rectum. – 1993. – № 1 (36): 77-97.
 13. Lawal T. A. Overview of anorectal malformations in Africa //Frontiers in surgery. – 2019. – Т. 6.
 14. Santos-Jasso K. A. et al. Effectiveness of senna vs polyethylene glycol as laxative therapy in children with constipation related to anorectal malformation //Journal of pediatric surgery. – 2017. – Т. 52. – №. 1. – С. 84-88.
 15. Senel E. et al. Urological problems or fecal continence during long-term follow-up of patients with anorectal malformation //Pediatric surgery international. – 2010. – Т. 26. – №. 7. – С. 683-689.

УДК: 616.053.3:616.831-007

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

¹Ходжиметова Ш.Х., ¹Рахманкулова З.Ж., ²Камалов З.С.

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт,

²Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Перинатал тиббиёт ривожига қарамай, гипоксик-ишемик энцефалопатия болалар ўлими ва болаларнинг ногиронлигига олиб келадиган марказий асаб тизимининг шикастланишининг муҳим сабаби бўлиб қолмоқда. Янги туғилган чақалоқларда гипоксик-ишемик энцефалопатия ривожланишининг молекуляр генетик механизмлари, цитокинларнинг роли ва уларнинг генетик полиморфизми тўғрисида замонавий адабиётлар маълумотлари келтирилган.

Калит сўзлар: миянинг гипоксик-ишемик перинатал шикастлари, янги туғилган чақалоқлар; цитокинлар; генлар полиморфизми.

Среди всех заболеваний нервной системы в детском возрасте перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) составляют до 60-80% и занимают ведущее место в структуре перинатальной заболеваемости [6,14,24,39]. Несмотря на прогресс перинатальной медицины, ишемическое поражение головного мозга плода и новорожденного часто ассоциируется с высокой заболеваемостью и смертностью, а также повреждениями центральной нервной системы, приводящими к инвалидности детей [11,12,42,44,46]. Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга является определяющим фактором перинатального поражения ЦНС у новорожденных детей. Раннее выявление и поиск маркеров этого заболевания является одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии

SUMMARY

Despite the progress of perinatal medicine, hypoxic-ischemic encephalopathy remains an important cause of infant mortality and central nervous system damage leading to disability in children. The modern literature data on the molecular genetic mechanisms of the development of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns, the role of cytokines and their genetic polymorphism are presented.

Key words: perinatal hypoxic-ischemic brain affections; newborns; cytokines; gene polymorphism

[17,36,48]. Вместе с тем, важнейшей задачей представляется изучение процессов, которые влияют на течение и исходы перинатального поражения ЦНС у детей, а также механизмов действия защиты мозга в неонатальном периоде [10,23,33].

В развитии различных заболеваний особую роль играют патогенетические механизмы, действующие на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях, в том числе цитокины, являющиеся медиаторами воспаления. Цитокины определяют сложные межклеточные кооперативные взаимоотношения иммунокомпетентных клеток и при этом имеют свой генетический маркер [26]. Исследование генов, контролирующих активность цитокинов, поможет раскрыть патогенетические звенья развития и течения заболеваний, выявить предрасположенность к забо-

леваням на более ранних сроках. Данные литературы свидетельствуют о том, что гены интерлейкинов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма, причем количество полиморфных участков в одном гене может достигать нескольких десятков, а располагаться они могут как в кодирующих экзонах, так и интронах и, что особенно важно, в промоторных регуляторных зонах гена [7,9,26,30].

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить о тесной ассоциации полиморфизмов генов с поражением ЦНС, что может быть использовано в качестве маркеров в диагностике заболеваний, а также позволит прогнозировать риск развития патологии или тяжесть ее течения и выбрать индивидуальную специфическую терапию [26,51].

При исследовании цитокиновой системы у недоношенных детей с церебральной ишемией выявлен полиморфизм аллельных вариантов генов ФНО- α – T-1031C, C-857T, G-308A, G-238A, провоспалительного цитокина ИЛ-1 β – C-511T, C-3954T, а также ИЛ-6 – C-174G [22,40,52]. Известно, что ФНО- α представляет собой белок, синтезируемый моноцитами/макрофагами, нейтрофилами, Т-лимфоцитами, натуральными киллерами, тучными клетками, который играет ключевую роль в развитии воспалительного ответа (инициирует синтез ИЛ-1, ИЛ-6, активирует макрофаги, пролиферацию Т- и В-лимфоцитов) [21]. TNF- α является звеном в патогенезе большинства инфекционных и иммунопатологических заболеваний, выступая в качестве медиатора развития реакций врожденного иммунитета. Вместе с этим, цитокины играют существенную роль в контроле всех стадий развития и поддержания аллергических реакций и воспаления, поэтому анализ регуляции их активности имеет очень большое значение для понимания молекулярных основ патогенеза многих заболеваний [5,43].

В некоторых исследованиях было показано, что в группе доношенных детей с церебральной ишемией носительство аллельной частоты ИЛ-1 β – 511-T встречается значительно чаще, чем у недоношенных и здоровых детей [53]. Отмечена взаимосвязь развития синдрома дефицита внимания в будущем с носительством генетических полиморфизмов генов ИЛ-6, ФНО- α . Выявлена определенная связь между полиморфизмом ФНО- α – 1031T/C, ИЛ-1 β – 511C/T, ИЛ-10 – 1082G/A и развитием перивентрикулярной лейкомаляции [38]. Другие исследования показали, что пациенты, имеющие генетический полиморфизм ИЛ-1 β – 1470G/C, 511T/C, 31C/T, больше подвержены возникновению воспалительного процесса [22,49]. Полиморфизм гена ИЛ-6 выступает фактором риска развития детского церебрального паралича у доношенных новорожденных. В отличие от генотипа GG, менее распространенный генотип CC был связан с повышенным риском ишемического поражения головного мозга [51]. Охарактеризован ряд полиморфизмов 5-промоторного региона гена ИЛ-10 [35].

Согласно современным данным, цитокины иг-

рают немаловажную роль в нейроповреждении, а изучение частоты аллелей и генотипов их генетического полиморфизма позволит в ближайшем будущем прогнозировать возникновение заболевания до появления его клинических симптомов [22]. Степень генетической детерминации перинатальных поражений ЦНС неодинакова в различных случаях и может варьировать в широких пределах. Прямым механизмом генетического предопределения перинатальных поражений ЦНС является недоношенность и задержка внутриутробного развития. Новые данные заставляют менять подходы к профилактике перинатальных поражений ЦНС [15,34,37,45,50].

Все основные этиопатогенетические факторы гипоксически-ишемических перинатальных поражений ЦНС (гипоксия, нарушения питания беременной, стрессы, курение, прием алкоголя, наркотиков, недоношенность), помимо прямого воздействия на мозг, обладают способностью вызывать эпигенетические изменения нейроэкспрессии с формированием мозгового фенотипа, чувствительного к перинатальному поражению. Причем эти стрессоры могут действовать в малых экспозициях, кратковременно или длительно, а также в различные периоды беременности, а если говорить о родительских геномах – и до зачатия. Это дополняет наше представление о патогенезе перинатальных поражений ЦНС и дает объяснение тому, каким образом перинатальные поражения ЦНС могут развиваться у матерей с внешне благополучным течением беременности и отсутствием очевидных прямых повреждающих факторов, а также, почему в некоторых случаях клиническая картина повреждения не соответствует силе и длительности повреждающего фактора. Безусловно, дальнейшие исследования детализируют генетические влияния на перинатальные поражения ЦНС и уточнят их механизмы и клинические корреляции [15]. При повреждении «незрелых» церебральных клеток у новорожденных, особенно у недоношенных детей, основным механизмом клеточной смерти является апоптоз [19, 41].

Сегодня ученые все чаще обращают внимание на воспаление – процесс, не только лежащий в основе многих факторов риска, но и влияющий на течение самого заболевания. В частности, показано, что системный фетальный воспалительный ответ и сопряженная с ним эндотелиальная дисфункция могут создавать предпосылки для развития гипоксически-ишемической энцефалопатии и снижать эффективность проводимых при ней лечебных мероприятий [29]. При острой цереброваскулярной патологии, кроме ишемических [1], имеются также иммунологические механизмы, влияющие на проницаемость сосудистой стенки, инициирующие локальное воспаление и аутоиммунную агрессию к нервной ткани [2,13,16,25,28].

Генетически качественно или количественно измененные молекулы цитокинов влияют на иммунный ответ и развитие воспалительных реакций [3,8,18,19]. Образование и высвобождение высокоактивных молекул жестко регулируется генетиче-

скими механизмами, которые до настоящего времени изучены недостаточно [8,30]. Известно, что функционирование цитокиновой сети в норме и при патологии базируется на механизмах, лежащих в основе регуляции экспрессии генов цитокинов [4,20]. Экспрессия генов подразумевает под собой процесс реализации закодированной в структуре ДНК информации на уровне мРНК и белков и начинается с транскрипции их нуклеотидной последовательности. В норме многие гены не экспрессируются, а степень экспрессии других имеет высокую индивидуальную вариабельность. Патологический процесс может приводить к активации заинтересованных генов или к репрессии активных. Это предоставляет клеткам широкие возможности для изменчивости, обеспечивающей приспособленность их фенотипов к разнообразным условиям среды и физиологическим воздействиям.

Часто гены экспрессируются последовательно: активация одного гена вызывает экспрессию другого или нескольких генов, что приводит к каскаду событий [32]. Уровень экспрессии в определенной степени зависит от полиморфизма генов. В результате точечных мутаций может возникать однонуклеотидный полиморфизм, заключающийся в отличии последовательности ДНК размером в один нуклеотид между гомологичными участками гомологичных хромосом. Влияние полиморфных вариантов на экспрессию обуславливает возможные сценарии развития заболевания, что диктует необходимость изучения индивидуального генетического профиля. Изучение экспрессии отдельных генов цитокинов и их генных кластеров способствует решению одной из важнейших проблем молекулярной биологии – исследованию механизмов регуляции экспрессии генов эукариот [8,20].

Генетически детерминированная дисрегуляция цитокинов ведет к инициации не только хронических воспалительных процессов, но и к генерализированным нарушениям. Известно, что дисбаланс в продукции белков, например, семейства интерлейкина-1 (ИЛ-1 β , ИЛ-1RA, ИЛ-1RI), влияет на характер протекания воспалительных заболеваний и является одним из пусковых механизмов патологических процессов [8,31].

В некоторых исследованиях было показано, что экспрессия ИЛ-10 обеспечивает защиту нейронов и глиальных клеток мозга преимущественно за счет ингибирования проапоптотических цитокинов и стимулирования защитных сигнальных реакций. В исследованиях на моно- и дизиготных близнецах установлено, что межиндивидуальная вариабельность по концентрации ИЛ-10 в значительной мере (50-70%) обусловлена генетическими факторами [4,47].

Таким образом, исследование молекулярно-генетических механизмов развития гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей является актуальным. Данные современной литературы свидетельствуют о том, что функционирование цитокиновой сети базируется на механизмах,

лежащих в основе регуляции экспрессии генов цитокинов. В развитии и течении гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных ключевую роль могут играть генетические факторы: аллельные варианты полиморфных локусов, эпистатическое влияние и экспрессия генов, которые необходимо учитывать при диагностике и выработке схемы лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдей Г.М., Кулеш, С.Д., Шумскас М.С. Хроническая ишемия головного мозга (обзор литературы) // Журн. Гродненского гос. мед. ун-та. – 2008. – №1 (21). – С. 6-9.
2. Амбросова Т.Н., Ковалева, Ащеулова Т.В. Роль нарушений углеводного обмена активности провоспалительных цитокинов в развитии артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением // Укр. кардиол. – 2009. – №5. – С. 61-65.
3. Алтухова О.Б. Ассоциация генетических полиморфизмов цитокинов с размерами миомаатозных узлов // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, №3. – С. 74-78.
4. Бодненкова Г.М., Титова Ж.В. Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии (ОБЗОР) // Успехи соврем. естествознания. – 2015. – №1 (ч. 4). – С. 616-620.
5. Будчанов Ю.И. Генетика бронхиальной астмы // Практ. медицина. – 2010. – Т. 6, №45. – С. 19-21.
6. Гайворонская Е.Б., Борисенко К.О., Ширяев О.Ю. Факторы риска развития суицидального поведения в детском и подростковом возрасте // Прикл. информ. аспекты медицины. – 2018. – Т. 21, №2. – С. 18-22.
7. Гомазков О.А. Молекулярные механизмы регуляции нейрхимических процессов. История и современный взгляд // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, №3. – С. 42-54.
8. Громова А.Ю. Полиморфизм генов семейства ИЛ-1 человека // Цитокины и воспаление. – 2005. – №2. – С. 24-35.
9. Гулиев Н.Д., Рагимова Н.Д. Полиморфизм генов цитокинов у новорожденных с внутриутробными инфекциями // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2015. – Т. 60, №6. – С. 42-47.
10. Гулямова М.А., Ходжиметова Ш.Х., Турсунбаева Ф.Ф. Клинико-диагностические особенности перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных новорожденных детей // Педиатрия: науч.-практ. журн. – 2019. – №3. – С. 44-49.
11. Девялтовская М.Г. Связи между уровнем развития психоневрологических функций и содержанием антител к нейроспецифическим белкам у детей с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга // Вестн. Алматинского гос. ИУВ. – 2015. – №1-2. – С. 18-23.
12. Зарубин А.А., Михеева Н.И., Филиппов Е.С. и др. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных, рождённых в тяжёлой асфик-

- сии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2017. – Т. 2, №2 (114). – С. 95-101.
13. Зилов А.В. Ожирение и атеросклероз // Ожирение; Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М., 2004. – С. 369.
 14. Калиева М.А., Пальчиков М.А., Зуйков К.Г. Факторы риска и возможные отдаленные последствия перинатальной энцефалопатии в детском возрасте // Науч.-мед. вестн Центр. Черноземья. – 2019. – №76. – С. 64-68.
 15. Каркашадзе Г.А., Савостьянов К.В., Макарова С.Г. и др. Нейрогенетические аспекты гипоксически-ишемических перинатальных поражений центральной нервной системы // Вопр. соврем. педиатр. – 2016. – Т. 15, №5. – С. 440-451.
 16. Князева А.С. Генетический полиморфизм некоторых цитокинов в патогенезе хронической ишемии мозга: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Чита, 2015. – 20 с.
 17. Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Зуйкова А.А., Добрынина И.С. Оценка степени участия биохимических маркеров перинатального поражения центральной нервной системы у детей // Вестн. новых мед. технологий. – 2014. – Т. 21, №2. – С. 26-29.
 18. Макарычева О.Ю. Анализ сцепления и ассоциации аллелей генов провоспалительных цитокинов ИЛ-6, IFN- γ и TNF- α с рассеянным склерозом с помощью теста неравновесной передачи аллелей (TDT) // Мол. биол. – 2010. – Т. 44, №5. – С. 824-830.
 19. Мелашенко Т.В., Поздняков А.В., Львов В.С., Иванов Д.О. МРТ-паттерны гипоксически-ишемического поражения головного мозга у доношенных новорожденных // Педиатрия. – 2017. – Т. 8, №6. – С. 86-93.
 20. Мордвинов В.А., Фурман Д.П. Цитокины: биологические свойства и регуляция экспрессии гена интерлейкина-5 человека // Вестн. ВОГиС. – 2009. – Т. 13, №1. – С. 53-67.
 21. Недоспасов С.А. Фактор некроза опухолей и лимфотоксин: молекулярная генетика, регуляция продукции и физиологическая роль // Генетика. – 2003. – Т. 39, №2. – С. 207-214.
 22. Панова М.С., Панченко А.С. Роль цитокинов и их генетического полиморфизма в развитии гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных детей // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 6. – С. 99-104. doi: 10.17816/PED8699-104.
 23. Папшева Е.А., Шокарев Р.А., Кривенцова А.С. Частота полиморфизма Val66Met гена BDNF у детей первого года жизни с перинатальным поражением центральной нервной системы легкой и средней степени тяжести // Таврический мед.-биол. вестн. – 2017. – Т. 20, №2 (вып. 2). – С. 92-97.
 24. Петрухин А.С. Детская неврология. – В 2-х т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 845 с.
 25. Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Селиверстова В.Г. Иммуннокомпетентная система, атеросклероз и персистирующая инфекция // Вестн. РАМН. – 2005. – № 2. – С. 17-22.
 26. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, №2. – С. 103-108.
 27. Ризванова Ф.Ф., Пикуза О.И., Файзуллина Р.А. и др. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов // Практ. медицина. – 2010. – Т. 6, №45. – С. 41-43.
 28. Савинкова Е.А., Заварин В.В., Мазур Е.С. Генетический полиморфизм в патогенезе артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка // Верхневолжский мед. журн. – 2012. – Т. 10, №2. – С. 16-21.
 29. Сергеева В.А., Александрович Ю.С., Петренкова Н.С. Предикторы гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей // Вестн. анест. и реаниматол. – 2017. – Т. 14, №4.
 30. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, №2. – С. 16-22.
 31. Симбирцев А.С., Рыдловская А.В. Функциональный полиморфизм гена TNFA и патология // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, №3. – С. 4-10.
 32. Сысоев К.А. Экспрессия мРНК хемокинов и хемокиновых рецепторов и содержание цитокинов в крови здоровых добровольцев // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, №3. – С. 91-97.
 33. Ходжамова Н.К., Каримов Х.Я., Рахманкулова З.Ж. и др. Характеристика частоты генетических факторов фолатного обмена у новорожденных с задержкой внутриутробного развития // Соврем. педиатр. – 2017. – №1. – С. 121-126.
 34. Ходжамова Н.К., Рахманкулова З.Ж. Анализ эпистатических (ген-генных) взаимодействий генов фолатного обмена у новорожденных с задержкой внутриутробного развития // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, №2.
 35. Чегодаев Д.А., Львова О.А., Баранов Д.А. Генетические аспекты патогенеза детского церебрального паралича // Системная интеграция в здравоохранении. – 2012. – №3. – С. 52-60.
 36. Шамансуров Ш.Ш., Халимбетов Г.С. Динамика уровня нейроспецифических белков у детей с перинатальным поражением нервной системы // Здоровый ребенок – будущее нации: Материалы науч.-практ. конф. с международ. участием, посв. проблемам инсультов у детей // Неврология. – 2015. – Т. 62, №2. – С. 19-22.
 37. Biggio J.R., Anderson S. Spontaneous preterm birth in multiples // Clin. Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 58, №3. – P. 654-667.
 38. Gabriel M.L., Braga F.B., Cardoso M.R. et al. The association between pro- and anti-inflammatory cytokine polymorphisms and periventricular leukomalacia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy // J. Inflamm. Res. – 2016. – Vol. 9. – P. 59-67.
 39. Grivell R.M., Reilly A.J., Oakey H. et al. Maternal

- and infant outcomes by onset of labour at term: a population-based cohort study // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2012. – Vol. 91, №2. – P. 198-203.
40. Hallman M. Premature birth and diseases in premature infants: common genetic background? // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2012. – Vol. 25, Suppl. 1. – P. 21-24.
41. Jandarovna R.Z., Khodjamova N.K., Ismailova M.A. et al. Clinico-functional features of the condition of the cardiovascular system in newborn children with delay of innerabetal development // *J. Crit. Rev.* – 2020. – Vol. 7, №17. – P. 2298-2304.
42. Kurinczuk J.J., White-Koning M., Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy // *Early Hum. Dev.* – 2010. – Vol. 86, №6. – P. 329-338.
43. Kurschus F.C., Croxford A.L., Heinen A.P. Genetic proof for the transient nature of the Th17 phenotype // *Europ. J. Immunol.* – 2010. – Vol. 40, №12. – P. 3336-3346.
44. Mosher A.A., Rainey K.J., Gienbycz M.A. et al. Prostaglandin E2 represses interleukin 1 beta-induced inflammatory mediator output from pregnant human myometrial cells through the EP2 and EP4 receptors // *Biol. Reprod.* – 2012. – Vol. 87, №1. – P. 1-10.
45. Parets S.E., Knight A.K., Smith A.K. Insights into genetic susceptibility in the etiology of spontaneous preterm birth // *Appl. Clin. Genet.* – 2015. – Vol. 8. – P. 283-290.
46. Pin T.W., Eldridge B., Galea M.P. A review of developmental outcomes of term infants with postasphyxia neonatal encephalopathy // *Europ. J. Paediatr. Neurol.* – 2009. – Vol. 13, №3. – P. 224-234.
47. Rose-John S., Schooltink H. Cytokines are a therapeutic target for the prevention of inflammation-induced cancers // *Rec. Results Cancer Res.* – 2007. – Vol. 174. – P. 57-66.
48. Tursunbaeva F.F., Nasirova U.F. The significance of neurospecific factors in perinatal damages of central nervous system in premature newborns // *Central Asian J. Pediatr.* – 2019. – Vol. 2, №1. – P. 147-153.
49. Wen A.Q., Gu W., Wang J. et al. Clinical relevance of IL-1beta promoter polymorphisms (-1470, -511, and -31) in patients with major trauma // *Shock.* – 2010. – Vol. 33, №6. – P. 576-582.
50. Wu W., Witherspoon D.J., Fraser A. et al. The heritability of gestational age in a two-million-member cohort: implications for spontaneous preterm birth // *Hum. Genet.* – 2015. – Vol. 134, №7. – P. 803-808.
51. Wu Y.W., Croen L.A., Torres A.R. et al. Interleukin-6 genotype and risk for cerebral palsy in term and near-term infants // *Ann. Neurol.* – 2009. – Vol. 66, №5. – P. 663-670.
52. Yilmaz Y., Verdi H., Taneri A. et al. Maternal-fetal proinflammatory cytokine gene polymorphism and preterm birth // *DNA Cell Biol.* – 2012. – Vol. 31, №1. – P. 92-97.
53. Zhu Q., Sun J., Chen Y. Preterm birth and single nucleotide polymorphisms in cytokine genes // *Transl. Pediatr.* – 2014. – Vol. 3, №2. – P. 120-134.
-

УДК: 616.718.16-001.5-089

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ ВЕРТЛУЖНОЙ ВПАДИНЫ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЙ

Дурсунов А.М., Шодиев Б.У., Мирзаев Ш.Х., Сайдиахматхонов С.С., Рахимов А.М., Кодиров Р.Р.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр травматологии и ортопедии

ХУЛОСА

Тоз суякларининг ностабил оғир шикастлари кейинги ўн йилликларда сезиларли даражада ошиб, 92% етди. Қўймич косачаси томининг ностабил синишлари натижасида ярмидан кўп шикастланганлар ногирон бўлиб қолишади, 12-15% ҳолатларда эса турли хил ижтимоий имтиёزلарга мухтож. Мавжуд бўлган таснифларнинг хилма-хиллиги тахҳис қўйиши ва беморга даволаш турларини танлашда турлича ёндашишга имкон беради. Шикастлангандан кейинги дастлабки даврда асосий ҳаракат ҳаёт учун хавфли бўлган ҳолатларни бар тараф этишдан иборат. Ўз вақтида кўрсатилмаган тиббий ёрдам ва қониқарсиз ўтказилган амалиёт натижалари ятроген омил бўлиб, сохта бўғим ривожланишига ва суякни битмаслигига олиб келади. Қон айланишининг бузилиши сон суяги бошчасининг аваскуляр некрозига олиб келувчи асосий сабаб бўлиб, бу 10% ҳолларда учрайди. Қўймич косачаси томининг синишларининг энг кўп учрайдиган асорати шикастлангандан кейин намоён бўлган коксартроздир, унинг оғир шакллари 20% ҳолларда учрайди. Бу ҳолларда даволашнинг энг мақбул йўли чаноқ-сон бўғимини тотал эндопротезлашдир. Қўймич косачаси томининг катта суяк этишмовчилигида антипротрузион мослама қўлланилади.

Калит сўзлар: чаноқ косачасини синиши, коксартроз, чаноқ сон бўғимини эндопротезлаш.

По данным ряда исследователей, в последнее десятилетие заметно увеличился удельный вес тяжелых нестабильных повреждений таза, который достиг 92% [3,6,16,48]. В общей клинической картине политравм множественные повреждения таза являются ведущими. Высокий процент летальных исходов (до 65%), осложнений (до 75%), инвалидности (до 78%) позволяют считать лечение пострадавших с нестабильными повреждениями таза одной из важнейших проблем современной травматологии [1,2,4,8,12].

Переломы в области вертлужной впадины являются следствием высокоэнергетической травмы, возникшей преимущественно в результате ДТП или

SUMMARY

The proportion of severe unstable pelvic injuries has increased markedly in the last decade, reaching 92%. More than half (50-70 %) of victims with unstable acetabulum injury become disabled, and 12-15 % have different social benefits. The variety of existing classifications of acetabulum injuries allows a differentiated approach to the diagnosis and choice of tactics of patient management. In the early post-traumatic period, the main actions are aimed at relieving life-threatening conditions. Untimely medical care and unsatisfactory result of reposition and fixation of fragments are iatrogenic factors that lead to the formation of false joints and non-joints. Circulatory disorders are the main cause of avascular necrosis of the femoral head, which occurs in 10 % of cases. The most frequent consequence of damage to the acetabulum is post-traumatic coxarthrosis, its severe forms are found in 20 % of cases. The choice is total primary hip replacement. With large defects used antiprotozoan device based on the outer edge of the acetabulum.

Key words: acetabulum fractures, coxarthrosis, hip replacement.

при падении с высоты, и, по разным данным, составляют от 12 до 25% по отношению ко всем переломам таза [1,2]. В связи с увеличением количества автотранспорта и неуклонно увеличивающимся числом дорожно-транспортных происшествий число таких пациентов постоянно растет [3,19]. По данным ряда исследователей, в результате ДТП повреждения вертлужной впадины случаются в 40-76% случаев [4-6]. Кататравма является причиной повреждений вертлужной впадины в 11% случаев [8,21]. В структуре данного вида травматизма преобладают лица трудоспособного возраста, преимущественно мужчины, что указывает на социально-экономическую значимость рассматриваемой про-

блемы [7,18]. Травмы вертлужной впадины и их последствия значительно снижают качество жизни больных и являются причиной потери трудоспособности [10-12]. Более половины (50-75%) пострадавших с нестабильным повреждением вертлужной впадины становятся инвалидами, а 22-35% имеют различные социальные пособия [13].

Определяющим фактором, по мнению большинства авторов, влияющим на исход перелома вертлужной впадины, следует считать тяжесть первичной травмы, которая характеризуется несколькими моментами:

1. Повреждение костной и хрящевой структуры вертлужной впадины и головки бедра.

2. Повреждение мягкотканых образований (капсулы, круглой связки, мышечных элементов), сопровождающихся в ряде случаев обширным кровоизлиянием, способствующим в последующем параартикулярной оссификации мягких тканей, которая ограничивает функцию тазобедренного сустава.

Отсутствие полной репозиции фрагментов приводит к дисбалансу нагрузки на хрящ из-за нарушения конгруэнтности сочленяющихся поверхностей и развитию дегенеративных изменений, выраженных контрактур и болевого синдрома. Поэтому от качества восстановления анатомии вертлужной впадины зависит, будет ли конечность опорная, и какие формы приобретет коксартроз, неизбежный в большинстве случаев [14,16].

Разноречивость результатов диагностики и лечения объясняется тем, что большая группа переломов, объединенная в ранних исследованиях под термином "переломы дна вертлужной впадины", оказалась очень разнородной, что создало большие трудности в систематизации и диагностике. И лишь исследования последних десятилетий с использованием современной рентгенодиагностики и компьютерной томографии позволили по-новому взглянуть на проблему лечения этой сложной патологии и возобновить попытки оперативного восстановления вертлужной впадины [9,12].

Исследования показали, что отломки вертлужной впадины во многих случаях не изолированы, а являются лишь частью костных фрагментов седалищной и подвздошной костей, возникающих при переломах таза. Для лучшего понимания сложной трехмерной анатомии вертлужной впадины и более подробной качественной и количественной характеристики перелома ими было предложено различать следующие образования: заднюю или подвздошно-седалищную "колонну" вертлужной впадины, переднюю или подвздошно-лобковую "колонну", которая простирается от лобкового симфиза до гребня подвздошной кости. Кроме того, различают расположенную между ними, наиболее нагружаемую часть суставной поверхности – "крышу" вертлужной впадины, а также переднюю и заднюю ее стенки [20,21,44,56].

Патологическая анатомия перелома зависит от положения головки бедра в момент воздействия травмирующей силы. Головка бедра действует на

вертлужную впадину, как молоток, производя повреждение.

Имеются два основных механизма повреждения.

Первый, вызванный прямым ударом по вертлужной впадине через большой вертел (сила прикладывается по оси шейки бедра), и второй, вызванный ударом по коленному суставу (сила прикладывается по оси бедра). Частным примером второго механизма повреждения является повреждение при ДТП, при котором тазобедренный и коленный суставы согнуты под прямым углом, коленный сустав ударяется о приборную панель, а нагрузка по оси бедра идет на задние отделы вертлужной впадины.

Следует отметить, что один и тот же перелом может быть получен как при первом, так и при втором механизме, например, при падении на отведенное бедро и при падении на большой вертел при приведенном бедре.

Как показывают исследования, ротированное наружу бедро вызывает повреждения передней колонны и подвывих бедра кпереди, ротированное внутрь бедро – задней колонны и заднее смещение бедра, нейтральная ротация вызывает переломы обеих колонн или поперечный перелом с центральным смещением отломков и головки бедра.

Отведенное бедро вызывает низкий перелом, приведенное бедро – высокий перелом одной или обеих колонн вертлужной впадины.

Правильная диагностика переломов вертлужной впадины не является простой задачей. Диагностические ошибки, по данным О.Ш. Буачидзе [3], встречаются у 12,6% больных и чаще всего у больных с множественными травмами. Клинические проявления ацетабулярных переломов, особенно с вывихом или подвывихом бедра, могут встречаться также при переломах шейки бедра и переломах таза другой локализации [6,9].

Рентгенологическая оценка должна включать в себя специальные рентгенограммы таза: переднезаднюю проекцию, внутреннюю косую, и наружную проекции. Эти снимки дают обзор любых других повреждений тазового кольца, а также специальные вертлужные проекции.

На переднезадней проекции поврежденного тазобедренного сустава хорошо видны: пахово-подвздошная линия, обозначающая границу передней колонны, подвздошно-седалищная линия, обозначающая границу задней колонны, переднюю губу вертлужной впадины, заднюю губу вертлужной впадины, и линию, отображающую верхнюю наиболее нагружаемую поверхность вертлужной впадины, завершающуюся медиальной "фигурой слезы".

Подвздошная косая проекция выполняется при наружной ротации поврежденной половины таза. С наружным наклоном рентгеновского луча под углом 45 градусов к поврежденному суставу. Эта проекция ясно показывает целиком подвздошный гребень и лучше всего отображает заднюю колонну и переднюю губу вертлужной впадины на протяжении.

Запирательная проекция выполняется при внутренней ротации поврежденной половины таза. С

внутренним наклоном рентгеновского луча под углом 45 градусов к поврежденному суставу. В этой проекции хорошо виден подвздошный гребень перпендикулярно его нормальной плоскости, так что становится лучше видимым смещение крыла подвздошной кости в горизонтальной плоскости. Эта проекция также лучше показывает переднюю и заднюю губу вертлужной впадины.

По прямой проекции отмечаются степень конгруэнтности и центрального смещения головки бедра. По косой подвздошной проекции регистрируется смещение задней колонны или заднего края вертлужной впадины и конгруэнтность тазобедренного сустава. По запирательной проекции отмечается смещение передней колонны или переднего края вертлужной впадины и конгруэнтность тазобедренного сустава.

Компьютерная томография революционно изменила диагностические возможности. Хотя общая картина может быть определена с помощью рентгенограмм, КТ дает много ранее недоступной дополнительной информации. Возможна диагностика вколоченных переломов стенки, патологии крестцово-подвздошной области, оценка степени раздробленности, и смещения отломков и головки бедра. Наиболее информативным в КТ является трехмерная визуальная реконструкция перелома, при которой головка бедра может "вычлняться", делая видимой суставную поверхность вертлужной впадины [23,38,39].

Использование современных методов диагностики повреждений вертлужной впадины привело к более детальной оценке характера переломов. Простое разделение этих повреждений на переломы дна и края вертлужной впадины перестали отвечать современным требованиям.

Для правильного выбора тактики лечения любая классификация должна включать в себя много факторов, совершенной классификации не существует. Наиболее значимыми факторами являются степень смещения, наличие вывиха или подвывиха бедра, анатомическая характеристика перелома, состояние кости (нормальное или остеопеническое) [1,3,5,6].

В настоящее время при лечении пациентов травматологического профиля применяются несколько классификаций повреждений вертлужной впадины, основанных на анатомическом, клиническом, рентгенологическом принципах [13]. Предложенная Judet и Letoumel (АО) классификация [11,24,44,51] уже в течение многих лет остается общепризнанной и широко используемой. Она позволяет разделить переломы на простые и сложные с указанием их локализации.

Однако при всем разнообразии анатомические классификации являются лучшими для понимания и использования в практике.

Вертлужная впадина состоит из передней и задней колонн, передней и задней стенок (краев) и все типы переломов включают в себя одну из этих областей или их комбинацию.

Поэтому возможны следующие типы переломов: изолированный перелом одной из стенок (краев) вертлужной впадины, изолированный перелом одной из колонн в сочетании с переломом края или без него. Перелом одной колонны может быть очень низким, низким и высоким.

Низкие переломы обеих колонн называются поперечным переломом, если колонны разобщены между собой – Т-образным. Сочетание высокого перелома передней колонны с низким переломом задней колонны (колонны разобщены между собой), так и называется – переломом передней колонны с задним полупоперечным переломом.

Наконец, высокие переломы обеих колонн называется двухколонными. При этом образуется так называемая "плавающая" вертлужная впадина, то есть ни одна часть суставной поверхности не соединена с осевым скелетом.

Многообразие существующих классификаций повреждений вертлужной впадины позволяет дифференцированно подходить к диагностике и выбору тактики ведения пациента, что в итоге способствует достижению положительного результата лечения. Однако в проанализированной литературе не удалось найти комплексную классификацию последних повреждений вертлужной впадины, которая в полной мере отвечала бы лечебным запросам.

Несмотря на то, что область тазобедренного сустава является сложным анатомическим образованием, вопросы диагностики успешно решаются посредством современных лучевых методов исследования: рентгенографии, МРТ, КТ [7,9].

Нарушение микроциркуляции артериальной и венозной сети поврежденного сегмента обуславливает развитие гипоксии, что влечет за собой нарушение процессов регенерации. Несвоевременно оказанная медицинская помощь и неудовлетворительный результат репозиции и фиксации отломков являются ятрогенными факторами, приводящими к образованию ложных суставов и несращения. Развитие несращения характерно для переломов со смещением отломков и вывихом головки бедренной кости [6,8]. Для лечения у больных с нарушением процессов репарации костной ткани с целью репозиции и фиксации применяются остеосинтез погружными пластинами и винтами, в ряде случаев для корректного сопоставления отломков необходимо выполнение остеотомии. При наличии костных дефектов выполняется пластика аутооттрансплантатом. При отсутствии нейропатии седалищного нерва, признаков задней нестабильности головки бедренной кости и внутрисуставных отломков, при наличии возможности осуществления прямого контакта костных фрагментов возможно проведение малоинвазивного остеосинтеза. В ситуациях, когда предыдущие методы прогностический неэффективны, возможно выполнение эндопротезирования тазобедренного сустава [7].

Скелетно-мышечная травма может способствовать активации репаративных процессов, проявляющихся гетеротопической оссификацией костей

таза у 25,6% пациентов [9]. Комбинация таких факторов как мужской пол и посттравматический коксартроз, травма тазобедренного сустава с последующим развитием посттравматического коксартроза увеличивают риск развития гетеротопической оссификации до 34 и 33,3 % соответственно [10]. Причинами развития гетеротопической оссификации являются также травматичные оперативные вмешательства, в том числе эндопротезирование, наличие коксартроза на момент травмы [11,12]. Основными клиническими проявлениями гетеротопической оссификации являются болевой синдром и ограничение объема движений вплоть до анкилоза [3,4]. В настоящее время для профилактики появления гетеротопической оссификации применяются нестероидные противовоспалительные средства, рентгенотерапия и комбинированная терапия [4,5].

Несмотря на корректно проведенное лечение в отдаленном периоде у 57-88% пациентов [9] отмечается клинически выраженное прогрессирование дегенеративно-дистрофического процесса [3]. Его развитие характеризуется целым комплексом факторов, обусловленных как особенностями травмирующего агента, так и оказанной помощью.

Так, невыполнение мероприятий в первые недели после травмы с целью точной репозиции и надежной фиксации является прогностически неблагоприятным признаком и влечет за собой как технические трудности при выполнении последующего остеосинтеза и увеличивает травматичность вмешательства. Застарелыми считаются переломы, срок от момента возникновения которых превышает 21 день. В дополнение анатомической репозиции костных отломков становится затруднительным, а в ряде случаев – невозможным [9]. В исследованиях отмечено также снижение эффективности такого лечения [8,54].

Другим фактором, определяющим развитие дегенеративных изменений, являются переломы со смещением отломков, образующих дефекты вертлужной впадины. Такие дефекты приводят к дислокации бедра, а также сдавления и сминания менее плотных костных участков в местах контакта вследствие нарушенной конгруэнтности суставных поверхностей [5,6].

От 15 до 80% повреждений вертлужной впадины сопровождаются вывихом головки бедренной кости [2,3,15,18]. При отсутствии вправления в течение 6-12 часов с момента травмы резко возрастают риски развития асептического некроза головки бедренной кости [39,44]. Это обусловлено нарушением трофики всех компонентов сустава, а также периартикулярных тканей. Развитие патологического процесса во многом обусловлено сосудистыми поражениями, вызванными травмой, а также длительным отсутствием нормальной опороспособности. Характерно формирование дегенеративно-дистрофических изменений. Установлена зависимость степени функциональных и структурных изменений относительно изменений регионарного кровообращения [15,21]. Нарушение кровообраще-

ния является основной причиной развития аваскулярного некроза головки бедренной кости, который встречается в 10% случаев [3,8]. Развитие асептического некроза головки бедренной кости характеризуется тяжелым и быстро прогрессирующим течением, высоким процентом инвалидизации [18,19]. Органосохраняющие операции представлены различными остеотомиями, сосудистой и бессосудистой пластикой, декомпрессией, однако успех подобных вмешательств вариабелен. Вариантом выбора в ситуациях, когда органосохраняющие вмешательства не принесли желаемого эффекта, является эндопротезирование тазобедренного сустава [20,35].

Оптимальными для оперативного вмешательства сроками считают временной промежуток от 2 до 10 суток. Но следует учесть, что лечение свежих переломов вертлужной впадины далеко не всегда можно осуществить в должном объеме в раннем периоде из-за шока, массивной кровопотери, сочетанных и множественных повреждений. Поэтому большинство авторов оперативное вмешательство смогли осуществить в период до 25-30 дней.

Если проводимая комплексная консервативная терапия после репозиции и фиксации перелома не позволяет добиться желаемого функционального результата, а также прогрессирует болевой синдром, то вариантом выбора у таких пациентов является тотальное первичное эндопротезирование тазобедренного сустава [25]. Выполненный ранее остеосинтез вертлужной впадины создает благоприятные условия для имплантации бедренного компонента [24], однако вместе с этим возрастает сложность и травматичность эндопротезирования в результате рубцовых изменений, установленных ранее металлоконструкций [58]. Ожидаемый результат после такого вида вмешательства ниже, чем после артропластики нетравматического генеза [45]. Дефекты вертлужной впадины представляют основные сложности при эндопротезировании у данных больных [26]. Стабильную фиксацию при небольших дефектах удастся достичь путем использования чашки большего диаметра либо ее более высокого расположения, а также винтов. Полученную при обработке вертлужной впадины стружку используют для костной аутопластики [44,48]. При значительных дефектах покрытия вертлужной впадины применяется костный трансплантат из головки бедренной кости. С успехом используются также импланты из титанового сплава, который позволяет достичь быстрой остеоинтеграции [50]. При больших дефектах применяются антипротрузионные устройства с опорой на наружные края вертлужной впадины. Характерен высокий процент хороших результатов (80-90%) при сроках наблюдения 7-10 лет [56].

Таким образом, реконструктивное эндопротезирование является способом, обеспечивающим опороспособность конечности, достаточный объем движений в суставе и позволяющим купировать болевой синдром.

Анализ современной литературы показывает, что лечение больных с последствиями повреждений

вертлужной впадины является ресурсоемкой и сложной задачей. На появление и степень выраженности таких последствий влияют многие факторы. На сегодняшний день предложены различные варианты коррекции, как консервативные, органосохраняющие вмешательства, так и тотальное эндопротезирование. Тем не менее, в проанализированной литературе не удается проследить системный подход к реабилитации таких пациентов, а методы лечения применяются преимущественно посиндромно. В целом проблема оперативного лечения переломов вертлужной впадины, по мнению авторов, применяющих открытую репозицию, является проблемой адекватного доступа. Это объясняется, в том числе, отсутствием комплексной классификации, объединяющей последствия повреждений вертлужной впадины. Характерно отсутствие статистических данных по ряду последствий.

Таким образом, накопление, обработка и классификация статистических данных позволит определить системный и комплексный подход к данной проблеме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артох В.А. Разработка усовершенствованных подходов к хирургическому лечению больных с переломами вертлужной впадины и их последствиями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2007. – 24 с.
2. Бесаев Г.М. Повреждения таза у пострадавших с множественной и сочетанной шокогенной травмой: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб, 2003. – 38 с.
3. Буачидзе О.Ш. и др. Тотальное замещение тазобедренного сустава при тяжелых последствиях его повреждений // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова. – 2004. – №2. – С. 13-17.
4. Гнетецкий С.Ф. Социальное значение и результаты тотального эндопротезирования тазобедренного сустава в старческом возрасте // Рос. мед. журн. – 2013. – №3. – С. 54-56.
5. Гринев М.В. Сочетанная травма: сущность проблемы, пути решения // Оказание помощи при сочетанной травме: Сб. науч. тр. – М., Ярославль, 2005. – С. 15-18.
6. Дятлов М.М. Тяжелая и сочетанная травма таза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Минск, 2004. – 41 с.
7. Загородний Н.В., Бухтин К.М. и др. Метод ревизии вертлужного компонента эндопротеза тазобедренного сустава без удаления ранее установленной чашки // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова. – 2014. – №4. – С. 73-74.
8. Загородний Н.В., Нуждини В.И. и др. Костно-пластическое замещение дефектов вертлужной впадины при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова. – 2013. – №4. – С. 29-33.
9. Кашанский Ю.Б. Лечение повреждений опорно-двигательного аппарата при множественной и сочетанной шокогенной травме: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб, 2004. – 46 с.
10. Краснов А.Ф., Соколов В.А. О состоянии медицинской помощи при дорожно-транспортных травмах // Анналы травматол. и ортопед. – 2005. – №3. – С. 9-16.
11. Кутепов С.М. и др. Лечение переломов таза с повреждением вертлужной впадины // Травматол. и ортопед. России. – 2005. – №3. – С. 13-17.
12. Кутепов С.М., Минеев К.П., Стэльмах К.К., Ткачев В.М. Лечение множественных и сочетанных переломов костей таза аппаратами внешней фиксации // Актуальные проблемы множественных и сочетанных травм: Тез. докл. науч. конф. – СПб, 2002. – С. 110-111.
13. Лазарев А.Ф. Оперативное лечение поврежденного таза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 38 с.
14. Лазарев А.Ф., Солод Э.И. Оперативное лечение застарелых переломов вертлужной впадины // Актуальные проблемы травматологии и ортопедии: Материалы науч.-практ. конф. – Самарканд, 2014. – С. 129-131.
15. Минеев К.П. Клинико-морфологическое обоснование хирургической тактики при тяжелых повреждениях таза, осложненных массивным кровотечением: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Пермь, 2001. – 30 с.
16. Мухаметов У.Ф. и др. Некоторые аспекты ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава. Пластика костных дефектов губчатыми аллоплантами // Гений ортопедии. – 2016. – №4. – С. 29-35.
17. Никитин Г.Д., Грязнухин Э.Г. Множественные переломы и сочетанные повреждения. – Л.: Медицина, 2003. – 296 с.
18. Руководство по эндопротезированию тазобедренного сустава; Под ред. Р.М. Тихилова, В.М. Шаповалова. – СПб, 2008. – 380 с.
19. Стэльмах К.К. Лечение больных с тяжелыми повреждениями костей таза аппаратами внешней фиксации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2013. – 29 с.
20. Трещев В.С. Оперативное лечение больных с переломами костей таза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Куйбышев, 2011. – 35 с.
21. Фролов Г.М. Клинические проблемы лечения переломов и их осложнений при шокогенной травме: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб, 2013. – 47 с.
22. Цибуляк Г.Н. Лечение тяжелых и сочетанных повреждений: Руководство. – СПб: Гиппократ, 2015. – 435 с.
23. Черкес-Заде Д.И., Лазарев А.Ф. Применение аппаратов наружной фиксации для оптимизации условий репаративной регенерации при переломах костей таза // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова. – 2006. – №1. – С. 52-56.
24. Швед С.И., Сысенко Ю.М. Способ лечения тяжелых повреждений таза // Гений ортопедии. – 2008. – №1. – С. 50-54.
25. Шорустамов М.Т. Инновационное лечение повреждение вертлужное впадины // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2012. – №3. – С. 50-51.
26. Шорустамов М.Т., Каримов М.Ю., Абдуллаходжаева М.С. Усовершенствованный хирургический

- ческий доступ при переломовывихах в вертлужной впадине // Журн. теорет. и клин. – 2015. – №1. – С. 93-96.
27. Baumgaertner M.R. Fractures of the Posterior Wall of the Acetabulum // J. Amer. Acad. Orthop. Surg. – 2009. – Vol. 7. – P. 54-65.
28. Brown G.A., Firoozbakhsh K., Willis M., Milner B. Advances of Computer-Assisted Surgery in Complex Acetabular Fracture and Intramedullary Nailing. – Poster PE112, AAOS 68th Annual Meeting, 2001.
29. Brown G.A., Willis M., Firoozbakhsh K., Barmada A. Computed Tomography Image Guided Surgery in Complex Acetabular Fracture // Clin. Orthop. Rel. Res. – 2002. – Vol. 370. – P. 219-226.
30. Brown G.A., Willis M., Firoozbakhsh K., Barmada A. Image-Guided Surgery in Complex Acetabular Fractures and in Percutaneous Placement of Iliosacral Screws Using the View Point System, Syllabus // Comp. Assis. Orthop. Surg. – 2007. – P. 155-161.
31. Browne, B.D., Helfet D.L. Internal Fixation of a Fractured Acetabulum // Strateg. Orthop. Surg. – 2004. – Vol. 10, №2. – P. 1-16.
32. Firoozbakhsh K., Brown G.A., Milner B. Pelvis Image-Guided Surgery Phantom Study. Poster 0974, 47th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society, 2001.
33. Glossop N.D., Hu R.W., Steven D., Randle J. Image Guided Placement of Iliosacral Lag Screws // Comp. Assis. Orthop. Surg. – 2008. – P. 184-186.
34. Hoppenfeld S., Deboer P. Surgical Exposures in Orthopaedics: The Anatomic Approach. – Philadelphia, JB Lippincott Company, 2011. – P. 327-343.
35. Huo M.H., Solberg B.D. Total hip replacement done without cement after acetabular fractures – a 4 to 8 year follow up study // Arthroplasty. – 2008. – Vol. 14, №7. – P. 827-831.
36. Jimenez M.L., Tile M. Total hip replacement after acetabular fracture // Orthop. Clin. North Amer. – 2005. – Vol. 28, №3. – P. 435-446.
37. Kaci G.M., Zanetti M., Amgwerd M. et al. Rapid Prototyping (Stereolithography) in the Management of Intra-Articular Calcaneal Fractures // Europ. Radiol. – 2007. – Vol. 7, №2. – P. 187-191.
38. Kahler D.M. Early Experience with Computer Assisted Technique for Iliosacral Screw Placement in Posterior Pelvic Ring Disruptions // Comp. Assis. Orthop. Surg. – 2008. – Vol. 12. – P. 180-182.
39. Kahler D.M., Zura R. Evaluation of a computer integrated surgical technique for percutaneous fixation of tranverse acetabular fractures // Lect. Notes. Comp. Sci1. – 2006. – Vol. 205. – P. 565-572.
40. Kelly P.J. Volumetric Stereotactic Surgical Resection of Intra-axial Brain Mass Lesions // Mayo Clin. Protocol. – 2001. – Vol. 63. – P. 1186-1198.
41. Keman B.T., Wimsatt J.A. Use of a Stereolithography Model for Accurate Preoperative Adaptation of a Reconstruction Plate // J. Oral. Maxil. Surg. – 2002. – Vol. 58, №3. – P. 349-351.
42. Langlotz F., Stucki M., Bachler et al. The First Twelve Cases of Computer Assisted Periacetabular Osteotomy // Comp. Aid. Surg. – 2005. – №2. – P. 317-326.
43. League D. Interactive image-guided stereotactic neurosurgery systems // AORN J. – 2008. – №5. – P. 360-370.
44. Letournel E. Acetabular fractures: classification and management // Clin. Orthop. – 2004. – Vol. 151. – P. 81-106.
45. Lewallen D.G. Socket fixation after failed acetabular fracture fixation // 32nd Sci. Meet. – San Francisco, 2004. – P. 78-83.
46. MacDonald S.J., Hersche O., Ganz R. Periacetabular Osteotomy in Treatment of Neurogena Acetabular Dysplasia // JBJS. – 2003. – Vol. 81-B. – P. 6.
47. Mears D.C., Velyvis J.H. Primary Total Hip Arthroplasty after Acetabular Fracture // J. Bone Joint Surg. – 2003. – Vol. 82 (A). – P. 1328-1353.
48. Mears D.C., Velyvis J.H. Primary total hip arthroplasty after acetabular fracture // J. Bone Joint Surg. – 2010. – Vol. 82-A, №9. – P. 1328-1354.
49. Migaud H., Cortet B., Assaker et al. A Value of a Synthetic Osseous Model Obtained by Stereolithography for Preoperative Planning. Correction of a Complex Femoral Deformity Caused by Fibrous Dysplasia // Rev. Chir. Orthop. Repract. Appar. Mot. – 2004. – Vol. 83, №2. – P. 156-159.
50. Moed B.R., Gruson K.I. Functional outcomes of acetabular fractures // J. Bone Joint Surg. – 2003. – Vol. 85-A, №10. – P. 1879-1883.
51. Müller M., Allgöwer M., Schneider R., Willenegger H. Manualder Osteosynthese. Berlin; Heidelberg; New York: Springer, 2001.
52. Orthopaedic Trauma Association Committee for Coding and Classification. Fracture and Dislocation Compendium // J. Orthop. Trauma. – 2006. – Vol. 10, №1. – P. 71-75.
53. Pipkin. G Treatment of grade IV fracture – dislocation of the hip // J. Bone Joint Surg. Amer. – 2004. – Vol. 39. – P. 1027-1031.
54. Ranawat A. et al. Total hip arthroplasty for post-traumatic arthritis after acetabular fracture // Arthroplasty. – 2009. – Vol. 24, №5. – P. 759-767.
55. Reinert C.M., Bosse M.J., Poka A. et al. A modified extensile exposure for the treatment of complex or malunited acetabular fractures // J. Bone Joint Surg. Amer. – 2004. – Vol. 70. – P. 329-337.
56. Ridder V.A. Results of 75 consecutive patients with an acetabular fracture // Clin. Orthop. – 2012. – Vol. 305. – P. 53-58.
57. Thomas W., Schuster C., Schuster L. Custommade Knee Endoprosthesis Using Subtraction Data of 3-D CT Scans // New Approach. Orthop. – 2005. – Vol. 29, №7. – P. 641-644.
58. Wright R., Barret K. Acetabular fractures: Long-term follow-up of open reduction and internal fixation // J. Orthop. Trauma. – 2004. – Vol 8, №5. – P. 397-403.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ СТАЦИОНАРНОГО ЭТАПА РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С АМПУТАЦИОННЫМИ КУЛЬТЯМИ

Шокиров М.Х., Хасанов Р.С.

Национальный центр реабилитации и протезирования лиц с инвалидностью

XULOSA

Ushbu maqola amputatsiya stumblari bo'lgan bemorlarni rehabilitatsiya qilishning statsionar bosqichining holati va rivojlanish istiqbollari to'g'risida ma'lumot beradi.

Tadqiqot ob'ekti - ortopedik bemorlarga jarrohlik yordami ko'rsatishda qo'llaniladigan tibbiy texnologiyalar.

Tadqiqot mavzusi - Milliy markazda davolangan ortopedik patologiyasi bo'lgan bemorlarning kontingenti.

Kalit so'zlar: *amputatsiya, stublar, rehabilitatsiya, nogironlik.*

Современное развитие технологических решений, расширяющих возможности повышения медицинской, социальной и экономической эффективности мер по сохранению и укреплению здоровья, постоянное изучение организации реабилитационного процесса вышло на одно из основных мест в системах здравоохранения различных стран мира. Необходимость развития реабилитации в системе здравоохранения Узбекистана обусловлена тем фактом, что болезнь и ее последствия, нарушающие необходимый баланс медико-психологических социальных компонентов, ведут к изменению качества жизни человека, к частичной и полной изоляции человека от общественной жизни, что способствует социальной дезинтеграции. Осуществление реабилитационных мероприятий больных улучшает качество их жизни, приводит к повышению оценки больными своего физического, психологического и социального благополучия.

По данным Минздрава Узбекистана, многие пациенты с ортопедической патологией нуждаются в оперативном лечении. Успех лечения ортопедических больных во многом зависит от послеоперационного периода, который в случае недостаточного к нему внимания чреват негативными последствиями.

Выделяют три класса таких последствий:

- медико-биологические, заключающиеся в отклонениях от нормального морфофункционального статуса;

- снижение трудоспособности или работоспособности в широком смысле этого слова;

- социальная дезадаптация, нарушение связей с семьей и обществом.

Профилактикой негативных последствий послеоперационного периода служит раннее начало реабилитационных мероприятий, их непрерывность,

SUMMARY

This article provides information on the state and development prospects of the inpatient stage of rehabilitation of patients with amputation stumps.

The object of the study was medical technologies used in the process of providing surgical care to orthopedic patients.

The subject of the research is the contingent of patients with orthopedic pathology who received treatment at the National Center.

Key words: *amputation, stumps, rehabilitation, disability.*

этапность и комплексность.

Принято различать следующие этапы реабилитации:

- госпитальная;
- амбулаторно-поликлиническая;
- санаторно-курортная.

Однако на этапе организации и проведения ортопедической медицинской реабилитации существуют различные проблемы. Одна из основных: как и когда больному приступить к реабилитационным мероприятиям, где их проводить и какова их продолжительность.

Поэтому с целью улучшения результатов хирургического лечения больных, особенно после операций на суставах и ампутаций необходимо всестороннее изучение современных аспектов реабилитации больных на всех этапах реабилитационного процесса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились медицинские технологии, применяемые в процессе оказания хирургической помощи ортопедическим больным. Предмет исследования – контингент больных с ортопедической патологией, получивших лечение в Национальном центре.

Под наблюдением были 105 пациентов, в том числе 65 мужчин и 50 женщин. В возрасте от 16 до 60 лет был 81 больной, старше 60 лет – 24.

Информация собрана методом сплошного выбора путем выборки данных из медицинской документации.

При сборе информации были использованы:

- медицинская карта стационарного больного;
- карта больного, лечящегося в физиотерапевтическом отделении;
- карта больного, лечящегося в кабинете лечеб-

ной физкультуры.

В Национальном центре дополнительно осуществлялось непосредственное динамическое наблюдение за реализацией медицинской технологии, целью которого явилось выявление использования отдельных методов реабилитации, которые не были отражены в медицинской документации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было установлено, что медико-социальная реабилитация больных с ортопедической патологией в $75,1 \pm 2\%$ случаев начиналась до оперативного лечения. Предоперационная подготовка ортопедических больных заключалась не только в дообследовании больного с целью диагностики основной и сопутствующей патологии, но и в психологической подготовке больного к операции. Психологическая подготовка включала разъяснение больному и его родственникам возможностей оперативного лечения и особенностей течения послеоперационного периода, исходов и возможных осложнений заболевания, а также подготовки больного к необходимой адаптации или реадaptации в послеоперационном периоде.

То есть медицинская реабилитация в большинстве случаев начиналась с момента обращения больного к ортопеду, поэтому психологическая подготовка больного являлась компетенцией только лечащего врача.

В раннем послеоперационном периоде во время нахождения в лечебном учреждении, круглосуточного пребывания всем больным, наряду с лечебными мероприятиями, направленными на поддержку витальных функций, коррекцию сопутствующей патологии в стадии декомпенсации и субкомпенсации, уменьшение количество раневых и общесоматических осложнений в послеоперационном периоде, стимуляцию репаративных процессов с целью быстрее заживления послеоперационной раны назначали реабилитационные мероприятия, целью которых было восстановление здоровья и трудоспособности. Медико-социальная послеоперационная реабилитация в условиях Национального центра включала медикаментозные и немедикаментозные методы:

- диетотерапию,
- медикаментозную терапию,
- ЛФК,
- дыхательную гимнастику,
- массаж,
- раннюю активизацию больных (кинезотерапия),
- физиолечение.
- психотерапевтические методы,
- обучение родственников специальному уходу за ортопедическими больными, перенесшими оперативное вмешательство.

Уже с первых суток после оперативного лечения $74,2 \pm 0,6\%$ больным назначали режим двигательной активности.

Однако $25,2 \pm 0,3\%$ ортопедических больных в связи с тяжестью состояния в первые сутки после операции не могли заниматься лечебной физкультурой. Тем не менее, уже с первых дней после оперативного лечения всем (100%) больным проводился массаж грудной клетки и спины, поворот больного с боку на бок.

Раннюю двигательную активность, без которой чрезвычайно трудно достичь клинического эффекта, $65,3 \pm 0,7\%$ больных начинали уже в 1-2-е сутки. Ранняя двигательная активность больных являлась составной частью как психологической, так и социальной реабилитации после операции. Особенно это актуально у пациентов после ампутации нижних конечностей, так как возможность передвижения является позитивным фактором социальной адаптации при экспресс-протезировании. Ранняя активация больных, перенесших ампутацию конечности, а также зеркальная терапия, фантомная гимнастика способствовали снижению фантомных болей, формированию нового органа – культи, предупреждению атрофии мышц культи и увеличению мышечной силы, что способствовало подготовке культи к протезированию.

Задачами ЛФК в раннем послеоперационном периоде (от момента окончания операции до 3-7-х сут) являлась профилактика возможных ранних послеоперационных осложнений (гипостатическая пневмония, атония кишечника, тромбозы, тромбозы и т.д.), восстановление нарушенного механизма дыхания, улучшение общего и местного лимфо- и кровообращения, а также повышение психоэмоционального тонуса больного.

При этом тяжелые больные, находящиеся на строгом постельном режиме, упражнения выполняли лежа на спине. В комплекс упражнений были включены дыхательные движения статического характера с использованием приемов откашливания, в обязательном порядке динамические движения для дистальных отделов конечностей. При постельном режиме упражнения выполнялись в положении полусидя, сидя, лежа в боку. При этом использовались упражнения для всех суставов и мышечных групп в сочетании с дыхательными упражнениями (статического и динамического характера). В позднем послеоперационном периоде ЛФК применялась с целью восстановления жизненно важных функций (кровообращения, дыхания, пищеварения, обмена веществ).

Двигательная активность больного заключались в перемещении в пределах палаты и отделения, при этом больной должен был находиться в положении сидя до 50% дневного времени. Использовались активные движения для всех суставов и мышечных групп в сочетании с дыхательными упражнениями (статического и динамического характера) и упражнения для мышц туловища, а также дозированные нагрузки (например, физиотерапевтические нагрузки).

Немаловажным явилось использование физиотерапевтических процедур, которые назначены

43,4% больным с ортопедической патологией. Наиболее часто применялись светолечение МЛТ (34,3%), ультрафиолетовое облучение (28,4%), магнитотерапия (16,4%), редко УВЧ (4,5%), высокочастотная электротерапия, дарсонваль-терапия (1,5%).

Количество процедур физиотерапии на одного пациента варьировало в зависимости от ортопедической патологии и в среднем составляло от $5,0 \pm 1,1$ до $8,6 \pm 0,7$. Что касается психотерапевтических методов реабилитации в стационаре, то обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на высокую потребность в данном методе реабилитационных мероприятий, применение психотерапевтических методов не проводилось вследствие отсутствия штатного психолога. Тем не менее, психотерапия является эффективным инструментом вовлечения в процесс реабилитации самого пациента, активное участие которого необходимо для формирования механизмов самореабилитации как в медицинском, так и в социальном плане.

Поэтому психотерапия проводилась лечащим врачом и была направлена на адаптацию больного к изменившимся вследствие перенесенного оперативного лечения условиям жизни, восстановление физических социальных и психологических ресурсов. Целью психотерапии в послеоперационном периоде являлось социализация пациента и интеграция человека в общество протезом.

Целью использования технических средств реабилитации являлось частичное восстановление социально-бытового благополучия, техническая компенсация ограничения жизнедеятельности.

В Национальном центре перед выпиской больных на амбулаторной этап реабилитации проводили обучение их родственников специальному уходу за протезированным, особенно при необходимости пользования протезом, что позволяло улучшить результаты лечения данной категории больных как с медицинской, так и социальной точки зрения. Таким образом, процесс восстановления функционального статуса и резервов пациентов после протезирования носили системный характер.

Реабилитационные мероприятия при этом были мультимодальными, достаточно интенсивными, регулярными, индивидуально подобранными и дозированными. Однако вопрос о начале реабилитационных мероприятий у протезируемых во всех случаях решали лечащий врач и протезист.

Эффект протезирования и медицинской реабилитации оценивался по общепринятым критериям, таким как степень восстановления нарушений функций организма, то есть изменение общего состояния больного во время динамического наблюдения в стационаре.

Полученные нами данные свидетельствует о том, что существующая система обладает потенциалом для стационарного этапа реабилитационных программ при протезировании.

Вместе с тем существующие сегодня программы не учитывают медико-социальные особенности протезируемого, соответственно не позволяют выявить

конкретные для каждого пациента цели и задачи реабилитации. При оценке эффективности реабилитационных программ не используются современные критерии оценки качества жизни пациентов, связанная со здоровьем шкала адаптации протезируемого.

В связи с этим судить в полной мере о достижении медико-социальных, и социальных целей реабилитации не представляется возможным. Считаем, что дальнейшее развитие службы реабилитации ортопедического профиля при протезировании должно строиться на реализации следующих направлений:

- внедрение методов и методик специализированной подготовки экспресс-протезирования;
- определение конкретных для каждого пациента не только клинических, но и медико-социальных и социальных целей реабилитации;
- внедрение комплексного принципа в реабилитацию с участием лечащего врача, врача-протезиста, техника-протезиста, психолога, физиотерапевта, врача ЛФК, социального работника;
- обучение специалистов, задействованных в реабилитации протезируемых больных.

Результаты нашего исследования показали высокую клиническую эффективность стационарного этапа медико-социальной реабилитации. Улучшение наступило у 86,6%, динамика отсутствовала у 13,4%, ухудшения ни у кого не было.

Существующая система реабилитационных мероприятий имеет потенциал для реализации стационарного этапа реабилитации при экспресс-протезировании. Вместе с тем она не учитывает медико-социальные особенности экспресс-протезирования, а направлена преимущественно на улучшение клинической симптоматики и решение частных вопросов, например, как пользоваться протезом.

Таким образом, в стационаре возможно применение широкого спектра методов и средств реабилитации. Несмотря на высокую эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с ампутированными культями бедра, дальнейшее развитие службы реабилитации должно строиться на реализации методов и методик, включающих протезирование больного, определение клинических медико-социальных и социальных целей реабилитации и применение бригадного метода с обучением специалистов, задействованных в реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калиева Т.Л. Состояние охраны труда и безопасности труда в РФ. Проблемы и перспективы экономики и управления: Материалы международной заочной научной конференции. – СПб: Реноме, 2012. – С. 159-61.
2. Косых Е.П., Шубина О.С., Попова Т.Ф. и др. Психосоматические аспекты хронической боли // Медицина и обр. в Сибири. – 2014. – №1.
3. Медведев А.С. основы медицинский реабилитации. – Минск: Навука, 2010.
4. Jonsson S., Caine-Winterberger K., Branemark R. Osseointegration amputation prostheses on upper

limb: methods, prosthetics and rehabilitation // Prosthet. Orthop. Int. – 2011. – Vol. 35, №2. – P. 190-200.

rehabilitation following amputation. The pioneering Swedish model // Unfall. Chir. – 2017. – Vol. 120. – P. 285-292.

5. Li Y., Branemark R. Osseointegrated prostheses for

УДК: 616.717.2-001.

РЕЗУЛЬТАТЫ СТЕНДОВЫХ ИСПЫТАНИЙ УСТРОЙСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ АКРОМИАЛЬНОГО КОНЦА КЛЮЧИЦЫ СИСТЕМЫ «УСТРОЙСТВО-КОСТЬ»

Шукуров Э.М., Алимов А.П., Кадиров М.Ф., Сапаев З.Э.,
Наматов Я.К., Камалов Б.Х., Акбархонов Ж.Ж.

Республиканский специализированный

научно-практический медицинский центр травматологии и ортопедии

ХУЛОСА

Ўмров суягининг акромиял қисмини синишларида суяк- имплантат тизимида мустақкам режимдаги стандарт остеоинтез шароитида турли оғирликларнинг таъсирида қаттиқлиги ўрганилди. Синган жойини фиксациясини ўрнини ўрганилганда мослама-фиксатор “мослама- суяк” тизимида етарли мустақкам ва турғун эканлиги қайд этилди. Тажрибавий тадқиқотларнинг натижаларини кўрсатишича клиник амалиётда ўмров суяги синган беморларда янги мосламани қўллаш мақсадга ишонarli равишда мувофиқдир.

Калит сўзлар: остеоинтез, ўмров суяк, янги “мослама- суяк” фиксациялаш мосламаси, тажриба.

Переломы ключицы являются частыми травмами опорно-двигательного аппарата, которые, по данным большинства авторов, составляют 10-19,5% от всех переломов костей скелета [2]. Несмотря на то, что к настоящему времени разработан целый ряд новых систем и конструкций для лечения поврежденных ключицы, количество осложнений достигает 12,5-35%.

Оперативная активность в отношении переломов ключицы постоянно увеличивается, соответственно и возрастает и число пациентов с осложнениями после операций. Причиной нарушения остеогенеза является отсутствие надежной фиксации отломков. По мнению Е.А. Распоповой [3], причинами несращения трубчатых костей в 60,4% случаев становится непрочная фиксация отломков. Физиологически необоснованные методы оперативного лечения с применением агрессивных металлических конструкций, а также остеоинтез, выполненный с нарушениями правил биомеханики, угнетают репаративный остеогенез и ведут к развитию псевдоартрозов и несращения [1,5,6].

Биомеханический подход к анализу характера переломов позволяет создать предпосылки к разработке метода оценки степени фиксации отломков при любом способе лечения. Подобная оценка мо-

SUMMARY

The stability under the action of various loads of the bone-implant system under the conditions of standard osteosynthesis in fractures of the acromial end of the clavicle in the elastic mode was studied. The investigated fixator in the “device-bone” system has sufficient strength and stability when fixing the fracture site. The data obtained in the course of the experimental study reliably indicate the advisability of using the new device of the clinic in clinical practice in patients with fractures of the clavicle.

Key words: osteosynthesis, device-bone, fixator.

жет стать методом выбора при проведении сравнительного анализа стабилизирующих возможностей различных фиксаторов по отношению к каждому конкретному случаю [4].

Для определения устойчивой работы фиксаторов различной конструкции при действии нагрузок различной интенсивности, обнаружения их уязвимых мест, а также усовершенствования предлагаемых новых конструкций фиксирующих аппаратов, необходимо проведение лабораторных экспериментальных исследований с использованием современных измерительных приборов и аппаратуры.

На основании проведенных экспериментальных исследований можно оценить работоспособность и устойчивость фиксатора, определить уязвимые части. В результате можно предложить новые усовершенствованные варианты устройств, использование которых обеспечит быстрое сращение кости и уменьшение массы используемого фиксатора.

В рамках прикладного гранта ПЗ-20170928540. Разработка новых способов и устройств для лечения переломов и перелома-вывихов в области тазобедренного и акромиально-ключичного суставов нами разработано устройство для лечения переломов акромиального конца ключицы (FAP: 20180119. От 10.08.18 г.).

Экспериментальное исследование устройства было проведено в лаборатории экспериментальных исследований прочности конструкций и сейсмостойкости сооружений Института механики и сейсмостойкости сооружений АН РУз. Для этого была разработана специальная методика измерений с использованием высокочувствительных тензорезисторов. Мы характеристики использованных приборов

и оборудования, а также изготовленных специальных датчиков для измерения микроперемещений.

Определяли работоспособность и устойчивость при действии различных нагрузок, которому подвергается фиксатор, рабочий диапазон применения предлагаемых фиксаторов и их уязвимых частей, которые в дальнейшем должны быть устранены.

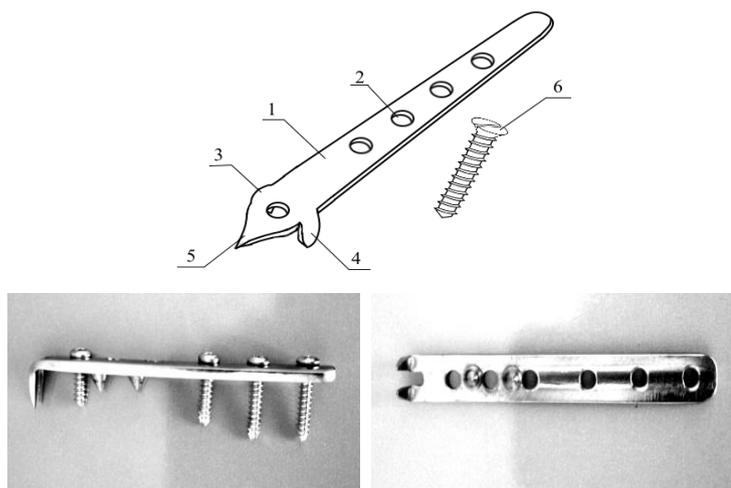


Рис. 1. Устройство для лечения вывихов и переломов акромиального конца ключицы (FAP: 20180119. От 10 .08.18 г.) (Фото и схематическое изображение).

На рис. 1 показано устройство для лечения вывихов и переломов акромиального конца ключицы, с которым проводились лабораторные испытания.

Исследуемое устройство для лечения вывихов и переломов акромиального конца ключицы выполнено в виде пластины 1, с отверстиями 2, причем один конец пластины закруглен, а противоположный конец выполнен с тремя зубцами 3, 4, 5 с заостренными концами, два из которых – выполнены симметрично перпендикулярно оси пластины, а третий выполнен в продольном направлении. Пластина ввинчивается в кость при помощи винтов 6 в количестве пяти штук. Выполнение трех зубцов с заостренными концами, два из которых выполнены перпендикулярно оси пластины, а третий выполнен в продольном направлении, что позволяет увеличить стабилизацию отломков.

Экспериментальные исследования были проведены при действии растягивающих сил различной интенсивности. По полученным результатам испытаний сделаны соответствующие выводы и заключение.

Разработанная методика измерений позволяет определить значение нагрузок, при котором предлагаемый (фиксатор) аппарат работает в упругом режиме, при каком значении нагрузки начинается процесс возникновения остаточной деформации в системе, а также диапазон применения фиксирующего аппарата. Изучение влияния процесса растягивающих нагрузок различной интенсивности позволяет определить целесообразность применения фиксатора.

Изучение принципа работы устройства для лечения вывихов и переломов акромиального конца ключицы

При лечении больных с различными видами переломов в зависимости от характера и места перелома используются различные виды фиксаторов, отличающиеся различными конструктивными особенностями.

Для определения устойчивой работы фиксатора при фиксации мест переломов, обнаружения их уязвимых мест, а также при необходимости усовершенствования конструкций фиксаторов необходимо проведение экспериментальных исследований по определению прочностных характеристик при действии статических нагрузок.

Подготовка электрических схем, изготовление тензометрических датчиков и их тарировка на стенде

Для измерения перемещений на различных участках фиксатора использованы датчики на основе тензорезисторов. Тензометрические методы широко применяются во всех областях технической деятельности человека. Известно использование тензометрии для определения механических свойств материалов. Например, в биомеханике, в ортопедии и травматологии при оценке работы фиксаторов, в медицине при измерении сил и деформаций мышц человека и др. Экспериментальные исследования напряженного состояния фиксаторов при действии статических и динамических нагрузок основаны на тензометрических методах измерений, позволяющих регистрировать величины, изменяющиеся в малом диапазоне.

Тензорезисторы выполняют на основе тонкой проволоки диаметром 2-30 мкм и на основе тонколистовой фольги толщиной 5-10 мкм. В зависимости от назначения и выбранной технологии проводниковые тензорезисторы выполняют на бумажной, пленочной, тканевой или металлической фольговой подложке. В качестве связующего для закрепления чувствительного элемента и выводных проводников на подложке и тензорезисторов на объекте применяют универсальные и специальные клеи, лаки, цементы, а также точечную сварку и пайку. Проволочные тензорезисторы стандартного изготовления имеют базы от 5 до 50 мм. Наиболее часто применяют базы длиной от 10 до 30 мм. Номинальный ряд сопротивлений – от 50 до 800 Ом.

Измерение любого параметра исследуемого образца связано с необходимостью использования измерительных преобразователей. От того, насколько оптимально выбраны параметры измерительных преобразователей и в какой мере их характеристики отвечают задачам эксперимента, зависит достоверность полученных результатов. Важным этапом в подготовке к экспериментам является тарировка измерительных каналов с учетом влияния всех участвующих в процессе комплекс измерительных систем. Здесь вкратце приводим общую информацию о методе механической тарировки измерительных каналов для регистрации деформаций (перемещений), а также результаты тарировки датчиков перемещений, использованных при проведенных экспериментах.

Тарировка тензометрических датчиков перемещений

При подготовке к экспериментам по исследованию напряжено-деформированного состояния образца поверхность исследуемого материала отшлифовывается до нулевой шероховатости и обезжиривается ацетоном. Затем тензорезистор наклеивается специальным клеем на контактной поверхности образца, и далее собирается электроизмерительная схема для проведения испытаний. Для изготовления тензометрических датчиков перемещений подготовлены тонкие упругие стальные пружины типа пластин различной базовой длины и ширины.

Размеры каждого разрабатываемого тензометрического датчика перемещения подбирается индивидуально, учитывая характеристики регистрируемых параметров и места их установки. Одним из основных требований при установке на исследуемый объект датчиков является то, что эти датчики должны работать при нагружениях образца в упругой области, в измеряемом диапазоне, не оказывая дополнительную силовую реакцию на систему. Эти подготовленные специальные тензометрические датчики перемещений, состоящих из упругой

гибкой стальной пластины, имеют толщину $\delta=0,08$ мм, а ширина пластины – $a \leq 3,0-10,0$ мм.

Для изготовления датчиков перемещения поверхность пластины сначала отшлифовывается до нулевой шероховатости и обезжиривается ацетоном. Затем тензорезисторы наклеиваются специальным клеем с двух сторон пластины, а при необходимости могут быть наклеены несколько тензорезисторов с обеих сторон с учетом используемой базовой длины и ширины датчика. Следует отметить, что двусторонняя сборка тензорезисторов по полумостовой схеме позволяет увеличить чувствительность датчика перемещения в два раза.

При изготовлении датчиков перемещений могут быть использованы тензорезисторы с различной рабочей базой и сопротивлением. Базовая длина подбирается в зависимости от места установки датчика в объекте и применяемых типов тензорезисторов индивидуально для каждого датчика перемещения. В зависимости от рабочей базы тензорезистора и конструкции датчика можно увеличить диапазон измеряемых величин в соответствии с постановкой эксперимента. При изготовлении датчиков перемещений использованы тензорезисторы марки 2ФКПА-30-200 ХВ базой 30 мм и сопротивлением 200 Ом. Прежде чем датчики перемещений устанавливаются на исследуемый объект, производится их индивидуальная тарировка на специальном стенде с помощью измерительного комплекса.

Для тарировки датчиков перемещений изготовлен специальный стенд. Тарировочный стенд состоит из неподвижного основания (1), неподвижных стоек (2), на которые закреплены подвижные плечи (3), установлены два индикатора часового типа марки ИЧ10МН с ценой деления 0,01 мм, классом точности 1. Тарлируемый датчик перемещения при помощи винтов с обоих концов закрепляется к подвижным плечам. Также на подвижные плечи с помощью специальных приспособлений закрепляются индикаторы. При помощи проводов датчик перемещения соединяется с измерительным комплексом. Каждый индикатор регулируется с помощью своего подвижного плеча и имеет определенный предел измерений, начиная от 0,01 мм до нескольких сантиметров.

Таким образом, одновременное применение два индикатора увеличивает диапазон тарировки датчиков перемещений и при экспериментальных исследованиях позволяет проводить измерения больших деформаций в образцах. На рисунке 2 приведен общий вид специального стенда для тарировки датчиков: основание установки (1), стойка (2), подвижные плечи (3), индикаторы часового типа ИЧ10МН (4), тарлируемый датчик перемещения (5), соединительные провода к измерительному каналу (6).

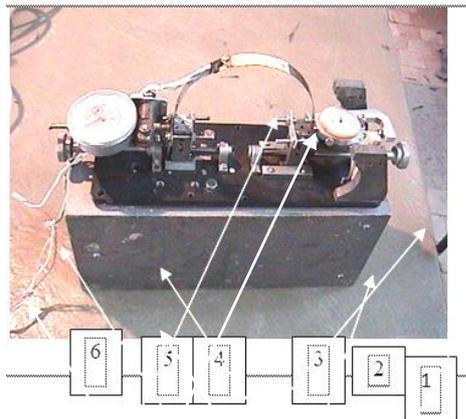


Рис. 2. Специальный стенд для тарировки датчиков.

Измерительная система состоит из персонального компьютера, блока аналогово-цифрового преобразователя и балансировочного сопротивления Р-33. Тензометрические датчики с балансировочными сопротивлениями соединяются с блоком АЦП, оцифрованная информация передается на монитор ПК. При помощи данного измерительного комплекса были произведены тарировочные работы тензометрических датчиков. Измерительный комплекс показан на рис. 3.



Рис. 3. Измерительный комплекс.

Разработка методики проведения экспериментальных исследований и установка измерительных датчиков на устройства

Размеры каждого разработанного тензометрического датчика перемещения подбираются индивидуально, учитывая характеристики регистрируемых параметров и их места установки. Одним из основных требований при установке на исследуемый объект датчиков является то, что эти датчики должны работать при нагружении системы в упругой области и в измеряемом диапазоне не оказывать дополнительную силовую реакцию на объект. Для регистрации перемещения частей системы относительно друг друга при действии различных нагрузок собирается измерительная схема

Принцип работы измерительного комплекса по данной электрической схеме состоит в следующем: сигналы от датчиков поступают на определенные каналы блока АЦП и оцифрованная информация передается на регистрирующий монитор ПК. Измерительные датчики были установлены с учетом изменения перемещений элементов по вертикальным (OZ) направлениям. Для получения полной инфор-

мации во время эксперимента о перемещениях частей кости при нагружениях выбрано место возле имитируемого перелома кости. Датчики установлены параллельно относительно друг друга и дают информацию о перемещениях частей кости в вертикальном направлении. Берется среднее значение перемещения из показания двух датчиков. На рис. 4 показано испытуемое устройство (далее система «устройство-кость») с установленными измерительными датчиками.



Рис. 4. Испытуемый фиксатор (система «устройство-кость») с установленными измерительными датчиками.

Экспериментальные исследования проведены на универсальной испытательной машине УИМ-0,25 с максимальной нагрузкой до 250,0 кг. На рис. 5 показана универсальная испытательная машина УИМ-0,25.



Рис. 5. Универсальная испытательная машина УИМ-0,25, с установленной системой «устройство-кость».

После установления испытуемого фиксатора (далее система «устройство-кость») на универсальной испытательной машине УИМ-0,25 с установленными измерительными датчиками приступаем к экспериментальным исследованиям.

Проведение лабораторных испытаний системы «устройство-кость»

при различных значениях растягивающих нагрузок

В начале испытания система «устройство-кость» подвергалась воздействию статической нагрузки по продольной оси кости на осевое растяжение. Эксперименты проводились при многократном осевом нагружении системы. Изменения относительного перемещения (зазора) на месте имитируемого перелома кости, то есть перемещение верхней и нижней части кости относительно друг друга регистрировались с помощью датчиков. При проведении экспериментов на растяжение, нагрузка подается при помощи прессы, а величина растягивающей нагрузки определяется по показаниям стрелочного цифрового динамометра (рис. 6).



Рис. 6. Момент испытания системы «устройство-кость».

Система «устройство-кость» с закрепленными датчиками перемещений устанавливается на пресс УИМ-50. Затем собирается измерительная система для регистрации перемещений частей системы относительно друг друга в месте имитируемого перелома.

В начале испытания системы растягивающая нагрузка подается минимальная, то есть 5 кгс. Затем эта растягивающая нагрузка увеличивается с каждым разом на 5 кгс, и доводится до критического значения. Когда в системе начинается процесс пластической деформации, то есть после снятия нагрузки значение перемещений в месте имитируемого перелома увеличивается от первоначального значения. Зная значение нагрузки и значение перемещения, определяем область упругой работы системы. На рис. 7 и 8 приведены моменты испытаний системы при значениях растягивающих нагрузок $P=32,0$ и $P=32,0$ кгс.

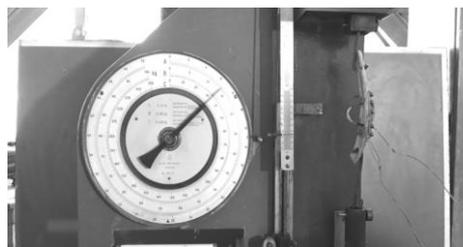


Рис. 7. Момент испытания системы при растягивающей нагрузке $P=32,0$ кгс.

Каждый цикл эксперимента проводится по три раза, по результатам этих испытаний строятся графики зависимости перемещений в месте имитируемого перелома от нагрузки.

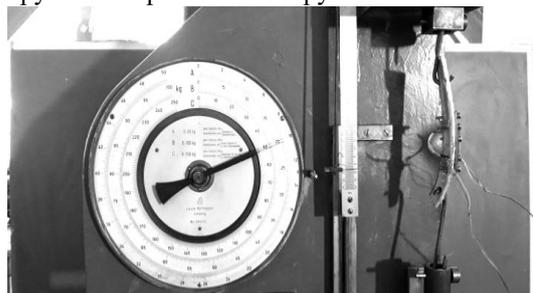


Рис. 8. Момент испытания системы при растягивающей нагрузке $P=50,0$ кгс.

При последующем увеличении силы растягивающей нагрузки и когда значение относительного перемещения в месте имитируемого перелома увеличивается от первоначального значения на 1,5 мм, фиксируем значение нагрузки. Дальнейшее увеличение растягивающей нагрузки может привести к нестабильной работе фиксатора. На рис. 9 приведено изображение на мониторе компьютера результаты испытаний системы по времени. На основании полученных данных построены графики зависимости перемещения от нагрузки в месте имитируемого перелома, где установлено устройство для лечения вывихов и переломов акромиального конца ключицы.



Рис. 9. Изображение на мониторе компьютера результаты испытаний системы.

На основании полученных экспериментальных значений построены графики изменения относительного перемещения в месте имитируемого перелома кости в зависимости от растягивающей силы

(рис. 10).

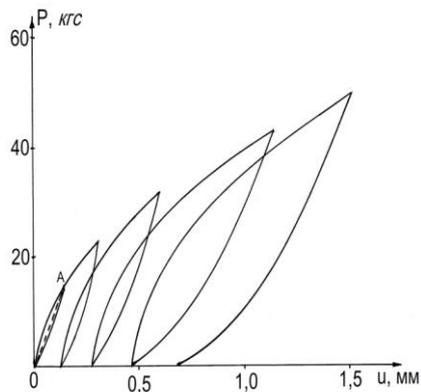


Рис. 10. График испытаний системы «устройство-кость» при действии растягивающих нагрузок различной интенсивности.

Как видно из графика, система «устройство-кость» до нагрузки $P=16,0$ кгс работает в упругом режиме (при этом значение относительного перемещения составляет $U=0,17$ мм), то есть после снятия растягивающей нагрузки, система возвращается в исходное положение, значение остаточного перемещения равно нулю. А с увеличением значения растягивающей нагрузки, в системе появляются остаточные деформации, значение которых увеличиваются с увеличением растягивающих нагрузок.

Например, при растягивающей нагрузке $P=25,0$ кгс значение общей деформации составляет $U=0,25$ мм, а значение остаточной деформации составляет $\Delta U=0,12$ мм; при нагрузке $P=32,0$ кгс значение общей деформации составляет $U=0,58$ мм, а значение остаточной деформации равно $\Delta U=0,3$ мм. С увеличением нагрузки до $P=52,0$ кгс значение общей деформации системы увеличивается до $U=1,52$ мм, а значение остаточной деформации — на $\Delta U=0,68$ мм. Дальнейшее увеличение растягивающей нагрузки приводит к дестабилизации работы фиксатора, поэтому ограничимся этой нагрузкой как предельной для испытываемой системы.

Когда снимаем действующую растягивающую нагрузку в системе «устройство-кость», процесс восстановления системы происходит в течение очень малого времени, далее значение перемещения остается постоянным. Это обстоятельство показывает, что фиксатор обладает достаточной прочностью и устойчивостью при фиксации места перелома.

ВЫВОДЫ:

1. Разработана методика измерений относительных микроперемещений для исследования конструкции системы «устройство-кость» при действии различных статических нагрузок.

2. Разработаны, изготовлены специальные датчики микроперемещений на базе тензорезисторов и

их электроизмерительная система для регистрации относительных перемещений в конструкции системы «устройство-кость» в месте имитируемого перелома.

3. Проведены экспериментальные исследования по определению зоны упругой работы системы «устройство-кость» при действии растягивающих нагрузок.

4. Определены максимальные численные значения нагрузки при котором система работает в упругом режиме, который равен $P=16,0$ кгс. Дальнейшее увеличение нагрузки приводит к появлению остаточной деформации, значение которой увеличивается с ростом действующей нагрузки.

5. Исследованное устройство-фиксатор в системе «устройство-кость» обладает достаточной прочностью и устойчивостью при фиксации место перелома.

6. Систему «устройство-кость» можно использовать при лечении переломов, где значения внешней растягивающей или сжимающей нагрузки не превышает $P=52,0$ кгс.

Данные, полученные в ходе экспериментального исследования, достоверно свидетельствуют о целесообразности использования нового устройства клиники в клинической практике у больных с переломами ключицы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алейник А.В., Плоткин Г.Л., Шатаева Е.В. Стабильно функциональный остеосинтез малых трубчатых костей в амбулаторных условиях фиксаторами с эффектом памяти формы // Амбулаторная хирургия. — 2004. — Т. 16, №4. — С. 159.
2. Мацакян А.М. Лечение переломов ключицы и их последствий на основе биомеханической концепции фиксации отломков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 22 с.
3. Распопова Е.А., Коломиев А.А., Пелеганчук В.А. Планирование остеосинтеза // 6-й съезд травматологов и ортопедов России: Тез. докл. — Нижний Новгород, 1997. — С. 442.
4. Тонин М.С. Биомеханические системы остеосинтеза при лечении переломов ключицы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 2009. — 22 с.
5. Тонких С.А., Коломиец А.А., Соломин Л.Н. Комбинированный напряженный остеосинтез переломов ключицы: сравнительный анализ отдаленных результатов // Травматол. и ортопед. России. — 2004. — №1. — С. 10-13.
6. Harnroongroi T, Tantikul C, Keatkor S. The clavicular fracture: a biomechanical study of the mechanism of clavicular fracture and modes if the fracture // J. Med Assoc Thai. — 2000. — Vol. 83, №6. — P. 663-667.

АКУШЕРСТВО

УДК: 618.514-005.1-089.84

ПРИМЕНЕНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

Гойибов С.С., Юсупбаев Р.Б.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии

ХУЛОСА

Мақолада кесар кесиши йули билан тугдирилган аёлларда қон кетишини жаррохлик гемостази кўллаш тасвирланган. Акушерлик қон кетишида иккита клиник ёндошув тахлил қилинди. Проспектив текширув асосида жаррохлик амалиётидан кейинги жаррохлик гемостазида компрессион чок технологиясидан кўллашнинг ўзига хос хусусиятлари аниқланди.

Калит сўзлари: кесар кесиши, акушерлик қон кетиши, жаррохлик гемостази, компрессион чок технологияси.

Согласно данным ВОЗ, акушерские кровотечения (АК) являются причиной 25-30% всех материнских смертей (WHO, 2005; Абрамченко В.В., 2004) [1,3]. Изучение региональных особенностей частоты, структуры, проблем оказания медицинской помощи при акушерских кровотечениях женщинам позволит найти резервы для снижения материнской смертности. В последние годы появилась тенденция к органосохраняющим операциям, что, в свою очередь, способствует применению различных так называемых компрессионно-сшивных технологий. Основными проблемами оказания помощи при акушерских кровотечениях являются запоздалый гемостаз, неверная инфузионно-трансфузионная тактика, запоздалая акушерская тактика, неверный выбор метода родоразрешения, несвоевременность и неправильный выбор методов хирургического гемостаза и остановки акушерского кровотечения, ошибки профилактики и лечения коагулопатии [5].

В последние годы появилось много работ посвященных проблеме уменьшения случаев кровотечения во время оперативного родоразрешения [1-4,6]. Хирургические методы остановки АК включает наложение различных компрессионных швов, поэтапную деваскуляризацию органов малого таза путем перевязки снабжающих матку артерий, эмболизацию маточных артерий и другие компрессионно-сшивных технологии. Методические подходы разные, что предполагает необходимость дальнейших исследований.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уменьшение объема интраоперационной

SUMMARY

The article describes a surgical hemostasis at bleeding in pregnant women delivery by cesarean section. The two groups analyzed clinical approach to obstetric hemorrhage. A prospective study of the revealed features of postoperative period after surgical hemostasis when using compression-seaming technology.

Key words: Cesarean section, obstetric hemorrhage, surgical hemostasis, compression-seaming technology.

кровопотери с помощью компрессионно-сшивных технологий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью оценки эффективности применения компрессионно-сшивных технологий у 94 беременных группы высокого риска проведено изучение осложнений, связанных с кровотечением при выполнении операции кесарева сечения. В зависимости от метода лечения кровотечения женщины были разделены на две группы. 1-ю группу составили 44 беременных женщин, у которых применяли различные компрессионно-сшивные технологии в виде перевязки маточных сосудов матки, наложения компрессионных швов на матку. Во 2-ю группу вошли 50 женщин, родоразрешенных абдоминально при идентичных показаниях с применением окситоцина для профилактики кровотечения. Исследовали общий анализ крови до и после операции, определяли время свертывания крови по Ли-Уайту в динамике. С целью коррекции свертывающей системы крови проводилось исследование гемостазиологических показателей: определение концентрации фибриногена по Рутбергу; активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ); протромбинового времени (ПВ); растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК); количества тромбоцитов. Кровопотерю измеряли гравиметрическим методом. В каждой группе изучали интра-послеоперационные геморрагические осложнения. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли программой Statistica 6.0 с вычислением критерия Стьюдента. Критерий достоверности – $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наблюдаемые беременные были в возрасте от 17 до 44 лет (средний возраст $27,9 \pm 0,6$ года). Преобладали повторнобеременные повторнородящие 73 (78%). Группы были сопоставимы по паритету беременности и родов. В анамнезе у наблюдаемых беременных была высокая частота акушерской и гинекологической патологии, наличие соматических заболеваний и их сочетаний, осложненное течение предыдущих беременностей, что явилось predisposing фактором к высокому риску кровотечения фактором при операции кесарева сечения (КС). Течение данной беременности также отличалось высокой частотой осложнений беременности, что связано с исходным неблагоприятным фоном.

Сроки выполнения операции колебались от 28 до 42 недель беременности. В плановом порядке операцией кесарева сечения в основной группе были родоразрешены 20 (46,0%) женщин, в экстренном порядке – 24 (54,0%). В группе сравнения – соответственно 22 (45,0%) и 27 (55,0%).

Показания к операции кесарева сечения в группах были почти одинаковыми. Первое место занимала болезнь оперированной матки, которая встречалась у каждой третьей женщины – соответственно у 17 (34,8%) и 19 (38,5%). Тяжелые формы преэклампсии как показание к КС были у 10 (23%) и 12 (24%) беременных. Несовпадение головки плода и

таза, развившееся в родах, было показанием к абдоминальному родоразрешению у 9 (20,4%) и 11 (22,2%) женщин. На четвертом месте показанием к КС было такое осложнение, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, которое сопровождалось нарушением гемостаза – соответственно у 4 (9%) и 3 (6%) беременных. Тяжелая соматическая патология, в основном заболевания сердечно-сосудистой системы с нарушением кровообращения (НК) II-III степени, заболевания дыхательной системы, в основном внебольничные пневмонии с дыхательной недостаточностью и НК, отмечались у 4 (9%) и 5 (10%) женщин.

Уровень гемоглобина до операции у беременных 1-й группы был равен $98,3 \pm 3,6$, 2-й – $97,6 \pm 2,8$, в послеоперационном периоде – составил соответственно $88,6 \pm 5,6$ и $78,2 \pm 3,6$. Средняя величина кровопотери во время операции, определяемая гравиметрическим способом, в 1-й группе $775,0 \pm 14,4$ мл (от 400 до 1600 мл), 1 класс кровопотери (согласно Национальному стандарту лечения геморрагического шока) в 1-й группе отмечался у 31 (70%) беременной, 2 класс – у 13 (30%), во 2-й группе – $970,0 \pm 11,2$ мл (от 400 до 2000 мл), 1 класс кровопотери у 22 (45%), 2 класс – у 25 (50%), 3 класс – у 3 (5%).

Длительность операции в группах также имела статистически значимую разницу (табл. 1).

Таблица 1

Параметры кесарева сечения в группах беременных, $M \pm m$

Группа	Время до извлечения плода, с	Длительность операции, мин	Объем кровопотери, мл
1-я, n=44	$274,0 \pm 17,0^*$	$64,5 \pm 4,0^*$	$775,0 \pm 60,0^*$
2-я, n=50	$195,0 \pm 21,0$	$55,7 \pm 5,0$	$970,0 \pm 15,0$

Примечание. * – $p < 0,05$.

Изучение показателей системы гемостаза у каждой третьей женщины 1-й и 2-й групп выявило достоверные нарушения коагуляционных свойств крови, которое выражалось в виде удлинения ПТВ и АВР, что могло обусловить риск повышенной кровопотери во время КС. При исследовании системы гемостаза в послеоперационном периоде отмечалась общая тенденция к гиперкоагуляции по данным как прокагулянтного, так и сосудисто-тромбоцитарного звена. В 1-й группе уровень фибриногена был равен $4,5 \pm 0,6$ г/л, протромбиновое время составляло $14,2 \pm 0,8$ с, АЧТВ о укорочено до $29,9 \pm 3,6$

с. Кроме того, важным проявлением тромбофилических тенденций служили признаки внутрисосудистой активации свертывания крови: концентрация РФМК варьировала от 6,5 до 10,0.

У пациенток 2-й группы содержание фибриногена составляло $4,0 \pm 0,6$ г/л (по сравнению с 1 группой $p < 0,05$), протромбиновое время равнялось $16,2 \pm 0,8$ с, показатель АЧТВ – $32,2 \pm 3,6$ с, РФМК – $3,5 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$).

Во 2-й группе гистерэктомия встречалась на 2 раза чаще, чем в 1-й, объём и тактику операции выбирали с учетом состояния роженицы (табл. 2).

Таблица 2

Объем оперативного вмешательства в группах беременных, абс. (%)

Вмешательство	1-я группа	2-я группа
Перевязка магистральных маточных сосудов	30 (68,1)	-
Компрессионные швы	10 (22,7)	-
Перевязка внутренней подвздошной артерии	2 (4,5)	-
Гистерэктомия	3 (6,83)	6 (12,0)

Во многих исследованиях было показано, что во время и после операции кесарева сечения показатели гемостаза подвергаются ступенчатообразным изменениям, то есть физиологическая гиперкоагуляция, наблюдаемая во время беременности, к концу

операции сменяется относительной гипокоагуляцией, в последующем кровь вновь приобретает состояние гиперкоагуляции, которая достигает максимума к концу 1-х суток после операции и сохраняется в более поздние сроки послеоперационного периода,

что также подтверждают полученные нами данные.

Нами установлена выраженная гиперкоагуляция с признаками активного внутрисосудистого свертывания крови, обнаружено существенное укорочение АЧТВ, высокая концентрация фибриногена и содержания РФМК, являющихся гемостазиологическими факторами риска развития тромботических осложнений. Проведенные исследования показали, что родоразрешение с применением компрессионно-сшивных технологий является высоким риском тромботических осложнений. Для снижения активации прокоагулянтного звена системы гемостаза и уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови необходимо применение низкомолекулярных гепаринов.

В послеоперационном периоде у рожениц 1-й группы не было раннего послеоперационного кровотечения. Во 2-й группе 7 (14,0%) женщинам для остановки кровотечения понадобилось назначение препаратов крови и других консервативных методов (гемостатики, утеротоники, гемотранфузии). Осложнения в виде субинволюции матки, повышения температуры тела больше наблюдались у 11 (25%) пациенток 1-й группы и у 5 (10%) – 2-й, что, видимо, связано с применением компрессионно-сшивных технологий, которые нарушают макро- и микроциркуляцию в органе.

ВЫВОДЫ:

1. Применение компрессионно-сшивных технологий у женщин группы высокого риска способствует уменьшению кровопотери в интра- и послеоперационном периоде, снижает использование препаратов крови и риск заражения трансмиссивными заболеваниями, уменьшает частоту кровотечений и связанных с ними гистерэктомий в 2 раза.

2. Особенностью течения послеоперационного периода после применения компрессионно-сшивных технологий является выраженная гиперкоагуляция с признаками активного внутрисосудистого свертывания крови, являющиеся гемостазиологическими факторами риска развития тромботических осложнений.

3. Отмечается также достоверное увеличение частоты субинволюции матки, которое требует ведения таких больных как больных с высоким риском тромбоэмболических и септических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронин К.В., Козлов С.В. Перевязка магистральных сосудов матки при акушерских кровотечениях с учетом анатомо-топографических вариантов ее кровоснабжения. – Д.: Наука и образование, 2002. – 162 с.
2. Голяновский А.В., Мехедко В., Кульчицкий Д.В. Комплексная профилактика осложнений в случае повторного кесарева сечения // Педиатр., акуш. и гинекол. – 2011. – Т. 73, №6. – С. 88-91.

3. Зильбер А.П. Кровопотеря и гемотрансфузия. Принципы и методы бескровной хирургии. – Петрозаводск: Изд. ПетрГУ, 1999. – 120 с.
4. Курцер М.А., Лукашина М.В., Панин А.В. Истинное вращение плаценты. Органосохраняющие операции // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2009. – Т. 8, №5. – С. 31-35.
5. Мошков Б. Н. Клиническая анатомия сосудов матки (значение их в оперативной гинекологии). – Киев: Гос. мед. изд-во, 1964.
6. Сырбу П. Функциональная хирургия матки. – Бухарест: Мед. изд-во, 1973. – С. 111-112.
7. AbdRabbo S.A. Stepwise uterine devascularization: a novel technique for management of uncontrolled postpartum hemorrhage with preservation of the uterus // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1994. – Vol. 171, №3. – P. 694-700.
8. Abendstein B., Brenner E., Klingler P., Tscharf J. Spontaneous pregnancy after ligation of the uterine artery // Gynakol. Geburthilfliche Rundsch. – 1997. – Bd. 37, №1. – S. 41-43.
9. Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2000. – Vol. 14, №1. – P. 1-18.
10. Condous G.S., Arulkumaran S. Medical and conservative surgical management of postpartum hemorrhage // J. Obstet. Gynaecol. Canad. – 2003. – Vol. 25, №11. – P. 931-936.
11. Courbiere B., Bretelle F., Porcu G. et al. Conservative treatment of placenta accrete // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod (Paris). – 2003. – Vol. 32, №6. P. 549-554.
12. Djuric M., Knezev B., Ristic P. et al. Cervical pregnancy treated by ligation of the descending branch of the uterine artery // Srp. Arh. Celok. Lek. – 1984. – Vol. 112, №9. – P. 949-953.
13. Li Y.T., Yin C.S., Chen F.M., Chao T.C. A useful technique for the control of severe cesarean hemorrhage: report of three cases // Chang. Gung. Med. J. – 2002. – Vol. 25, №8. – P. 548-552.
14. Lin H., Kung F.T. Combination of laparoscopic bilateral uterine artery ligation and intraamniotic methotrexate injection for conservative management of cervical pregnancy // J. Amer. Assoc. Gynecol. Laparosc. – 2003. – Vol. 10, №2. P. 215-218.
15. Mousa H.A., Walkinshaw S. Major postpartum haemorrhage // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 13, №6. – P. 595-603.
16. Mullins J.H., O'Leary J.A., Aksel S. Uterine artery ligation for postabortal hemorrhage // Obstet. Gynecol. – 1979. – Vol. 54, №3. – P. 383-384.
17. World Health Organization. WHO recommendations for the prevention of postpartum haemorrhage. – Geneva: WHO, 2007.
18. World Health Organization. WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta. – Geneva: WHO, 2009.

ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ИММУНИТЕТА У ПЛОДА С ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ РЕЗУС-ИММУНИЗАЦИИ МАТЕРИ

Жабборов У.У., Расуль-Заде Ю.Г., Исмаилова А.А.
Республиканский перинатальный центр,
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Ushbu maqolada onaning Rh immunizatsiyasi paytida gemolitik kasalligi bo'lgan homilada immunitetning gumoral omillarini o'rganish natijalari keltirilgan.

Kalit so'zlar: Rh-mojaro, immunitet, gemolitik kasallik, immunizatsiya.

Резус-конфликт принято считать гуморальным иммунным ответом резус-отрицательной матери на эритроцитарные антигены резус-положительного плода, при котором у матери образуются антирезусные антитела [1,2]. При попадании в кровь ребёнка через плаценту эти антитела матери вызывают распад (гемолиз) красных кровяных телец (эритроцитов) ребёнка, что приводит к гемолитической желтухе новорождённых [3,7].

Несмотря на изученные патогенетические факторы при резус-конфликте, иммунологический конфликт по резус-фактору по-прежнему остается в центре внимания иммунологов, акушер-гинекологов, неонатологов, так как резус-сенсibilизация неблагоприятно влияет на состояние плода и новорожденного [2,4-6,8]. Наряду с клиническими проявлениями резус-конфликта, формируются иммунопатологические процессы, также неблагоприятно влияющие на иммуногенез плода внутриутробно [9].

В литературе достаточно хорошо описаны клеточные факторы иммунитета плода с гемолитической болезнью. Однако гуморальные факторы, чему посвящены наши исследования, до конца не изучены. Следует отметить, что сам иммунологический процесс есть гуморальное влияние на иммунитет плода. Так, описаны результаты исследования общего пула лимфоцитов [3,6,10], представлены материалы по изучению популяции Т- и В-лимфоцитов, а также факторов комплемента С3 в пуповинной крови плода. Показано достоверное подавление клеточных факторов адаптивного иммунитета – основной пул лимфоцитов и уменьшение компонента С3 системы комплемента, а также повышение содержания В-лимфоцитов с рецептором CD23+ (рецептор к иммуноглобулину Е) у плодов, что свидетельствует об ответной реакции клеточного звена адаптивной иммунной системы до гемотрансфузии повышением сенсibilизации, то есть реактивности иммунитета на резус-фактор, и после гемотрансфузии, снижением уровня В-лимфоцитов. Также установлено, что внутриутробные внутрисосудистые гемотрансфузии

SUMMARY

This article presents the results of studies of humoral factors of immunity in a fetus with hemolytic disease during Rh immunization of the mother.

Key words: Rh-conflict, immunity, hemolytic disease, immunization.

не только повышают уровень гемоглобина у плодов, но и приводят к ответной (иммунной) реакции клеточного звена их адаптивной иммунной системы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка гуморальных факторов иммунитета, таких как иммуноглобулины А, М и G, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) крупных и мелких величин, а также цитокины ИЛ-1 β с ИЛ-8, пуповинной крови плодов с гемолитической болезнью, обусловленной резус-конфликтом у беременных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Иммунологические исследования проведены на 19 сыворотках пуповинной крови плодов с гемолитической болезнью, взятых путем трансабдоминального кордоцентеза у беременных в сроке от 24-х до 33-х недель с резус-иммунизацией, находящихся в Республиканском перинатальном центре в 2019 и 2020 гг.

Иммунологические методы исследования. Уровень основных иммуноглобулинов определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем Human (Германия). Тест-системы основаны на сэндвич-методе твердофазного иммуноферментного анализа с применением в качестве индикаторного фермента пероксидазы хрена.

ЦИК различных величин определяли методом ИФА на анализаторе Stat-Fax (США) с использованием разных концентраций ПЭГ. Низкие концентрации ПЭГ осаждают крупные, с преобладанием антигена, высокие – мелкие ЦИК с преимущественным содержанием антител. Использованные реактивы: 0,1N боратный буфер, рН=8,4; 1,24 г борной кислоты разводят в 100 мл дистиллированной воды; 1,9г буры разводят в 100 мл дистиллированной воды; 4% раствор полиэтиленгликоля (ПЭГ) м.м. 6000 в дистиллированной воде и 3% раствор ПЭГ м.м. 6000 в дистиллированной воде. Размеры ЦИК определяют с использованием разных концентраций ПЭГ. Низкие концентрации ПЭГ осаждают крупные, с преобладанием антигена, высокие-мелкие

ЦИК – с преимущественным содержанием антител [4].

Определение цитокинов. Наборы реагентов представляют собой комплект, основными реагентами которого являются МКАт к исследуемым цитокинам, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета. Наборы предназначены для количественного определения человеческих цитокинов в сыворотке периферической крови и в биологических жидкостях. Измерение оптической плотности в каждой лунке проводили с использованием автоматического фотометра для микропланшета при длине волны 450 нм методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Stat-Fax» (США). Для исследований были использованы наборы иммуноферментные тест-системы Human (Германия, 2020).

Все иммунологические исследования проводили в лаборатории иммуноцитокринов Института иммунологии АН РУз.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы Excel 2018, отражающих зависимость оптической плотности от концентрации для стандартного антигена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среднее содержание IgG в сыворотке пуповинной крови плода с резус-сенсibilизацией достоверно возрастало в 1,63 раза – до 12,98±1,87 г/л (норма 8,04±0,12).

Важно отметить, что максимальное значение IgG в группе составило 26,67 г/л, а минимальное – 3,86 г/л. Как видно, достаточно большой размах значений, очевидно, связан с индивидуальными иммунореактивными особенностями иммунной системы плода. Причем, значения IgG выше нормативных наблюдались в 15 из 19 исследованных проб. Данный факт свидетельствует о том, о том что, чем выше концентрация IgG в пуповинной крови, тем активнее патологический процесс, вызванный резус-иммунизацией. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание основных сывороточных иммуноглобулинов плода (M±m), г/л

Показатель	Наблюдаемые значения	Нормативные значения	p
IgG	12,98±1,87	8,04±0,12	<0,05
IgA	0,87±0,46	1,21±0,16	<0,05
IgM	1,01±0,4	1,08±0,12	>0,05
ЦИК 3%, у.е.	10,41±1,04	6,2±1,12	<0,05
ЦИК 4%, у.е.	20,76±2,02	11,5±1,6	<0,05

Среднее содержание IgM недостоверно отличалось от контрольных значений. Так, у плодов с резус-сенсibilизацией концентрация IgM в пуповинной крови в среднем составляла 1,01±0,4 г/л (контроль 1,08±0,12 г/л). Можно говорить о том, что в группе практически отсутствовали женщины с внутриматочными инфекциями, острыми инфекциями во время беременности. Но при тщательном анализе было выявлено, что максимальное значение IgM в группе составило 6,01 г/л, а минимальное – 0,26 г/л, и было выше нормативных значений только в двух пробах. Полученные данные подтверждают научный потенциал и диктуют необходимость проведения дальнейших более углубленных исследований.

Сывороточная концентрация IgA в сыворотке пуповинной крови плода с резус-сенсibilизацией также достоверно превышала контрольные значения (1,37±0,16 г/л) в 1,57 раза, возрастая до 0,87±0,46 г/л. Важно отметить, что максимальное значение IgA в группе составило 4,96 г/л, а минимальное – 0,013 г/л, то есть наблюдался достаточно большой размах значений внутри группы, что свидетельствует, по-видимому, об индивидуальных особенностях иммунной системы плода, которая развивается в данных условиях. Значения IgA выше нормативных зарегистрированы в 4 из 19 изучаемых проб, но за счет подавления среднее содержание IgA в данной группе было достоверно снижено. Таким образом, сниженные значения IgA свидетельствуют о наличии дефицита одного из звеньев гуморальных фак-

торов иммунитета плода, что, очевидно, вызвано иммунологическим конфликтом, решение которого будет способствовать улучшению гуморального иммунитета плода.

Как известно, ЦИК крупных и мелких размеров имеют важное диагностическое и прогностическое значение. Так, содержание ЦИК крупных величин у плодов в среднем составляло 10,41±1,04 у.е., что было достоверно нормативных данных. При этом содержание ЦИК крупных величин в крови плода по сравнению с контролем возрастало в 1,7 раза. Следует также отметить, что максимальное значение ЦИК крупных величин в группе составило 20 у.е., а минимальное – 4 у.е., и при этом у 13 пациенток выявлены повышенные значения.

Содержание ЦИК мелких величин в среднем составляло 20,76±2,02 у.е., что также достоверно превышало нормативные значения. По сравнению с контролем этот показатель был выше в 1,8 раза. Как видно, результаты оказались достаточно диагностическими, что может в дальнейшем послужить для создания алгоритмов и протоколов иммунодиагностики тяжести и прогноза иммунологического резус-конфликта. Следует также отметить, что максимальное значение ЦИК мелких величин составило 34 у.е., а минимальное – 10 у.е., при этом в 17 пробах выявлены повышенные значения.

Анализ сывороточной концентрации интерлейкина ИЛ-1β показал, что у плода в среднем она составляла 14,65±2,91 пг/мл, а в контроле 3,35±0,12 пг/мл (различия достоверны), то есть увеличивалась

в 4,4 раза. Если проанализировать максимальные значения, выявленные в целом в группе, то можно обратить внимание на тот факт, что максимальное значение составляло 44,15 пг/мл, а минимальное 3,29 пг/мл, что свидетельствует о наличии проб с повышенными значениями, которые повлияли на среднюю концентрацию. Эта ситуация абсолютна

правильна со стороны статистики, и еще раз подтверждает, что иммунореактивность как плода, так и взрослого человека абсолютно индивидуальна и неоднородна. Повышенные значения ИЛ-1 β выявлены в 15 из 17 проб, что говорит о наличии иммунной реакции, сформировавшейся в ответ на антиген. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Содержание основных сывороточных цитокинов плода (M \pm m), пг/л

Показатель	Наблюдаемые значения	Нормативные значения	p
ИЛ-1 β	14,65 \pm 2,91	3,35 \pm 0,12	<0,05
ИЛ-8	37,30 \pm 7,03	62,4 \pm 2,12	<0,05

Сывороточная концентрация интерлейкина ИЛ-8 у плода в среднем составила 37,30 \pm 5,03 пг/мл (в контроле 62,4 \pm 2,12 пг/мл, разница достоверна). При этом регистрировалось достоверное подавление продукции ИЛ-8, который является мощным хемокиновым цитокином, способствующим формированию адаптационных механизмов плода после рождения. Подавление ИЛ-8 при сравнении с контролем в 1,7 раза. В группе максимальное значение этого показателя было равно 129,37 пг/мл, а минимальное – 7,33 пг/мл. Причем, подавление ИЛ-8 выявлено также в 15 пробах из 17, что свидетельствует об иммуносупрессии.

ВЫВОДЫ:

1. При реус-конфликте увеличивается синтез иммуноглобулинов плодом, прежде всего, за счет IgG и IgA, что, естественно, способствует увеличению количества ЦИК, которые являются результатом иммунологического ответа плода. Повышение уровня IgG и длительная циркуляция антигена способствовали образованию иммунных комплексов, которые и повреждают ткани.

2. Высокие показатели ЦИК, как крупных, так и мелких величин, являются доказательством того, что в организме плодов имеется избыток антигенов, которые проникли в их организм во внутриутробном периоде, в ответ на которые разыгрывается иммунологическая реакция, как было сказано выше, цитотоксический тип иммунного ответа. Причем, мелкие ЦИК обладают выраженным патологическим потенциалом.

3. Повышенные значения ИЛ-1 β у плодов с гемолитической болезнью свидетельствуют о наличии выраженного иммунного ответа, связанного с иммунной реактивностью на антиген матери, что способствует активации врожденных компонентов иммунитета, тем самым активируя провоспалительный каскад цитокинов.

4. Снижение содержания ИЛ-8 является маркером дефицита хемокиновой активации клеток врожденного иммунитета. Выявленное двукратное подавление продукции ИЛ-8 свидетельствует о подавлении процессов созревания и активации нейтрофилов, апоптоза и миграции нейтрофильных лейкоци-

тов, а также гипоксии у плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабик Р.К., Никушкина К.В., Бабик Т.М. Оценка уровня цитокинов у детей с манифестными и латентными внутриутробными герпетическими инфекциями // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, №1. – С. 34-36.
2. Белуга М.В. Диагностика и внутриутробная коррекция анемии при гемолитической болезни плода // Гродненский гос. мед. ун-т. – 2012. – Т. 38, №2. – С. 37-40.
3. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Цитокины – общая система гомеостатической регуляции клеточных функций // Цитология. – 2001. – №12. – С. 1101-1109.
4. Карапетян Т.Э., Антонов А.Г. Значение оппортунистической инфекции влагалища в развитии внутриутробной инфекции плода и новорожденного (ретроспективное исследование) // Акуш. и гин. – 2010. – №4. – С. 59-63.
5. Румянцев А.Г., Румянцев С.А. Пуповинная кровь как источник информации о состоянии плода // Педиатрия. – 2012. – №3. – С. 76-91.
6. Савельева М.М., Конопляников А.Г., Курцер М.А. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 144 с.
7. Чистякова Г.Н. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у детей, перенесших гемолитическую болезнь новорожденного // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2015. – Т. 4, №5. – С. 22-26.
8. Шейбак Л.Н. Современные представления об особенностях гемолитической болезни плода и новорожденного // Гродненский гос. мед. ун-т. – 2015. – Т. 49, №1. – С. 134-138.
9. Broxmeyer H.E. Cord Blood: biology, immunology, banking, and clinical transplantation // Amer. Assoc. Blood Banks Bethesda (Maryland), 2004. – 455 с.
10. Litvinova L.S., Gutsol A.A., Sokhonevich N.A. et al. The main functional surface markers of T-lymphocytes // Мед. иммунол. – 2014. – Т. 16, №1. – С. 7-26.

УДК: 618.15-008.8-022.7-07-085-092

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ВЛАГАЛИЩНЫМИ ВЫДЕЛЕНИЯМИ

Иноятова Н.М., Артикходжаева Г.Ш.

Ташкентский институт усовершенствования врачей

ХУЛОСА

Қиндан оқмаларга шикоятлари бўлган 18 - 50 ёшгача бўлган 50 нафар аёл текширувдан ўтказилди: 38% - бактериял вагиноз аниқланди, 14%-да - вульвагинитли кандидоз, 26%-да - специфик бўлмаган вагинит ва 22%-да аралаш флорали инфекция аниқланди. Кўриниб турибдики, ҳар 4 аёлда ажралмалари шикоятларнинг сабаби аралаш инфекция бўлиб чиқди. Ҳамма беморларга 7 кун давомида Клометрил дори воситаси қинга - маҳаллий даволаш усули билан юборилди. Даволаш натижалари: 90,3% аёлларга самарали ёрдам кўрсатди.

Калит сўзлари: қиндан патологик оқмалар, текширув алгоритмлари, аралаш инфекция, бирлаштирилган вагинал препарат.

Самой частой причиной обращения женщин к врачам-гинекологам являются патологические выделения из половых путей. Согласно стандартам ведения заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями, относятся вульвовагинальные инфекции (бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, неспецифический вульвовагинит); инфекции, передаваемые половым путем; воспалительные заболевания органов малого таза [6]. В структуре гинекологической заболеваемости основные позиции занимают вульвовагинальные инфекции и среди них наиболее часто встречаются различные ассоциации микроорганизмов (так называемые микст-инфекции) [3].

Общеизвестно, что барометром женского здоровья является нормальное состояние вагинального биоценоза, которое представлено гормональным равновесием (эстроген/гестаген), достаточной концентрацией гликогена и молочной кислоты, рН менее 4,5, поддерживаемые лактобактериями с высокой перекисной активностью. Все это приводит к подавлению активности условно-патогенной флоры (представляет 4-5% флоры влагалища) и патогенных микроорганизмов. Нарушение соотношения между лактобактериями и условно-патогенной флоры приводит к состоянию, именуемому бактериальный вагиноз. В структуре вульвовагинальных инфекций бактериальный вагиноз встречается у 50-60% пациенток с патологическими выделениями, у 16-30% имеется вульвовагинальный кандидоз, у 5-25% – трихомонадный кольпит. Частота встречаемости микст-инфекций, по разным данным, составляет 30% [3,4]. Смешанные вагинальные инфекции несут большой риск гинекологических и акушерских осложнений, являясь кофактором развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий, прежде-

SUMMARY

We examined 50 women with complaints of pathological discharge from the genital tract at the age of 18 to 50 years. 38% of patients were diagnosed with bacterial vaginosis, 14% - vulvovaginal candidiasis, 26% - nonspecific vaginitis. In 22% of patients mixed flora was observed, i.e. every fourth patient with complaints of pathological discharge had a mixed infection. All patients were prescribed Clometril topically for 7 days. The results of the therapy showed efficacy in 90.3% of women.

Key words: pathological discharge from the genital tract, survey algorithm, mixed infection, combined vaginal preparation.

временных родов, синдрома ограничения роста плода [2,8].

Клинические рекомендации Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDCP) и Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (International Union against Sexually Transmitted Infections – IUSTI) предлагают следующий алгоритм обследования женщин с жалобами на выделения из половых путей [6]:

Оценка жалоб:

- характер и длительность выделений,
- наличие зуда, запаха, болей,
- связь выделений с менструальным циклом, половой активностью, возрастом, соматическими и гинекологическими заболеваниями.

Осмотр в зеркалах:

- определение источника выделений (из влагалища или шейки матки),
- характеристика выделений,
- состояние кожи и слизистой наружных половых органов, влагалища и шейки матки,
- 3. рН-метрия вагинальных выделений,
- 4. Микроскопия вагинального мазка (нативного и/или окрашенного по Граму),
- 5. ПЦР-тест из цервикального канала на ИППП,
- 6. Бимануальное исследование органов малого таза.

Учитывая, что смешанные вагинальные инфекции отличаются более тяжелым и длительным течением, частым рецидивированием и хронизацией процесса, иногда слабой эффективностью лечения, нами было решено проанализировать действие комбинированного комплексного препарата у пациенток с вульвовагинальными инфекциями.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности комбинированного препарата клотририл у пациенток с жалобами на патологические выделения из половых путей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Препарат клотририл (вагинальные пессарии фармкомпании Фармаприм) в каждой вагинальной таблетке содержит метронидазол 500 мг – производное 5-нитроимидазола для местного применения, активный в отношении облигатных, факультативных анаэробных бактерий (в том числе *Gardnerella vaginalis*) и трихомонад; хлорамфеникол 200 мг – антибиотик широкого спектра действия, эффективный в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий; натамицин 100 мг – полиеновый противогрибковый антибиотик, подавляющий рост грибов рода *Candida*; гидрокортизон ацетат 15 мг – кортикостероид, оказывающий противовоспалительное и десенсибилизирующее действие.

В сентябре 2019 году на кафедре акушерства и гинекологии, и перинатальной медицины ТашИУВ начато исследование эффективности вагинального препарата клотририл. В исследование включено 50 женщин в возрасте от 18 до 50 лет, средний возраст – 30,14±3,2 года. Женщин беспокоили жалобы на патологические выделения из половых путей, у некоторых из них наблюдались дополнительные симптомы (зуд, жжение, дискомфорт, диспареуния). Из исследования были исключены женщины с любыми признаками или симптомами, указывающими на ВЗОМТ; любыми признаками или симптомами, указывающие на гипо-

эстрогенный фон, атрофический вагинит и ИППП, а также беременные и лактирующие женщины.

Вагинальный осмотр и осмотр с помощью зеркал проводились для определения/исключения признаков вагинита и/или цервицита. Вагинальный микробиоценоз оценивали посредством микроскопии мазков из 3-х точек, окрашенных по Граму, и культурального исследования (на питательных средах) до и после лечения.

51% женщин использовали контрацептивы (отдавая предпочтение ВМС, РИ, ДХС). Бесплодие было у 35% женщин, в том числе первичное у 69%, бесплодие – у 31%. Из соматических заболеваний чаще регистрировались заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, АИТ, ДНТЗ) – у 74%. Из факторов риска возникновения вагинитов наиболее часто регистрировался прием антибиотиков в течение 2019 года, который составил 1,6 (0-4) курса на каждую пациентку. У 67% обследованных наблюдался дисбактериоз кишечника. 12 (24%) пациенток с теми же жалобами получали лечение вагинальными формами метронидазола, клиндамицина фосфата в раздельном виде в течение последних 3-6 месяцев с временным эффектом.

До лечения обильные выделения имели место у 14 (28%) женщин, умеренные – у 27 (54%), скудные – у 9 (18%); зуд был – у 36 (72%), жжение – у 22 (44%). При объективном осмотре отек слизистой выявлен у 28 (56%) обследованных, обильные и умеренные вагинальные выделения – у 41 (82%), скудные – у 9 (18%) (табл.).

Таблица

Характеристика клинических параметров, абс. (%)

Анализируемый параметр	До лечения	После лечения
Выделения обильные	14 (28)	1 (2)
Выделения умеренные	27 (54)	3 (6)
Выделения скудные	9 (18)	1 (2)
Зуд	36 (72)	-
Жжение	22 (44)	-

Анализ мазка по Граму показал наличие лейкоцитарной реакции у 62%, обильная кокковая и палочковая флора обнаружена у 96% пациенток. Таким образом, у 38% женщин диагностирован бактериальный вагиноз, у 14% – вульвовагинальный кан-

дидоз, у 26% – неспецифический вагинит. У 22% пациенток высеяна смешанная флора, то есть каждая четвертая пациентка с жалобами на патологические выделения имела микст-инфекцию.

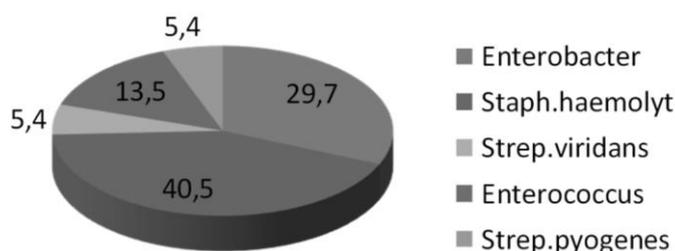


Рис. 1. Бакпосев влагалищных выделений, %.

Анализ культурального анализа выявил следующие штаммы микроорганизмов (рис. 1), выделенных из влагалища женщин с патологическими выделениями: *Staphylococcus haemolyticus* – у 21 (40,5%),

Enterobacter – у 15 (30%), *Enterococcus* – у 7 (13,5%), *Str. viridans* – у 3 (5,5%), *Str. pyogenes* – у 3 (5,5%). Комбинация различных штаммов микроорганизмов (рис. 2) среди обследованных выявлена у 11 (22%),

из них *Candida* в сочетании с условно-патогенной флорой встречалась у 8 (72,7%) женщин, сочетание

Streptococcus и *Enterococcus* – у 2 (18,2%), со *Staphylococcus* – у 1 (9,1%).

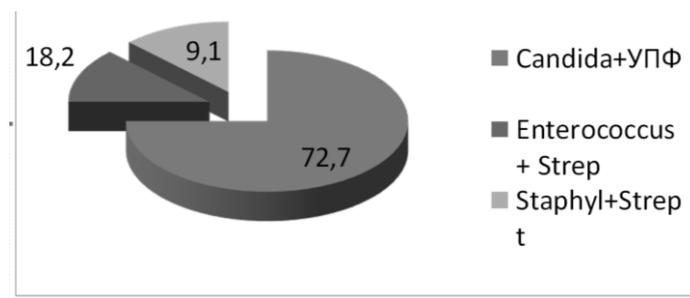


Рис. 2. Бакпосев влагалищных выделений, %.

Определение чувствительности микроорганизмов к компонентам препарата показала следующее: чувствительность к метронидазолу (5-НИМЗ) составила 83,8%, к хлорамфениколу – 81,1%, к антибиотикам полиенового ряда – 88,2%. Дальнейший анализ чувствительности возбудителей к антибиотикам показал, что антибиотикорезистентность в 35,5% отмечалась к β-лактамным пенициллинам, к амоксицилину в комбинации с клавулановой кислотой достигала 86,5%, в 48,2% – к цефалоспориновым антибиотикам, в 37,5% – к тетрациклиновым антибактериальным препаратам. Резистентность к хинолонам, уросептикам, макролидам, карбопенемам составила соответственно 15,6, 12,5, 6,3 и 6,3%. Проведенный анализ выявил наличие резистентности к наиболее часто используемым антибактериальным препаратам (защищенным пенициллинам и цефалоспорином) и практически отсутствие резистентности к компонентам используемого препарата, что диктует правильность выбранной нами тактики ведения пациенток.

В рамках ежегодной Всемирной недели осведомленности об антибиотиках (WAAW 18-24 ноября), отмечаемой правительствами, медицинскими учреждениями, школами и сообществами по всему миру, поднимается вопрос дальнейшего просвещения среди широкой общественности, работников здравоохранения и политиков, чтобы помочь остановить дальнейшее возникновение и распространение устойчивости к антибиотикам [5]. Поэтому решение проблемы с помощью антибактериальных препаратов не даст ожидаемых результатов и усложнит ситуацию: с одной стороны, из-за большого количества резистентных штаммов, с другой стороны, – увеличится частота развития дисбактериоза влагалища и кишечника. В свою очередь, развитие дисбактериоза приведет к уменьшению количества лактобактерий, снижению кислотности влагалищной среды, нарушению физиологических механизмов защиты и как результат – к резкому увеличению числа рецидивов заболеваний [1,7].

Учитывая все вышеперечисленное, перед нами стояла задача по выбору эффективного препарата для лечения вагинитов, который обладал бы бактерицидным, трихомонацидным и противогрибковым действием, не сильно при этом подавляя микробиом

кишечника и влагалища. Всем пациенткам был назначен препарат Клометрил местно (на первом этапе лечения), который вводился глубоко во влагалище без предварительной санации в течение 7 дней. Полового партнера при необходимости терапии консультировал уролога. Эффективность проводимой терапии оценивалась по динамике симптомов, результатов гинекологического осмотра и данных лабораторных исследований вагинальных выделений через 10 дней. Пациентка находилась под наблюдением до 21-го дня.

На фоне проводимого лечения интенсивность объективных и субъективных симптомов уменьшалась на 3-4-е сутки. Лечение вагинитов привело к регрессу симптомов у 90,3% женщин.

Таким образом, полученные нами данные указывают на целесообразность и эффективность местной терапии смешанных вульвовагинальных инфекций комбинированным препаратом Клометрил.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусак Ю.К., Рищук С.В., Тарасов В.Н., Гусак В.Н. Инфекционные заболевания влагалища. Поиск оптимального решения в их терапии. Защита или нападение? (обзор литературы) // Вестн. новых мед. технологий. – 2019. – №4.
2. Заславский Д.В., Дойникова Е.Д., Рейштейн М.И., Пономаренко П.С. Современные аспекты лечения неспецифического вагинита у женщин на этапе предгравидарной подготовки // Соврем. пробл. науки и обр. – 2018. – №1.
3. Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Охлопков В.А., Набока М.В. Современные подходы к диагностике и терапии вагинальных инфекций // Мать и дитя в Кузбассе. – 2017. – №3.
4. Савичева А.М., Спасибова Е.В. Действие комбинированного препарата Тержинан на микроорганизмы, выделенные из урогенитального тракта женщин. Опыт in vitro // Журн. акуш. и жен. бол. – 2017. – Т. LXVI, вып. 5. – С. 21-26.
5. Устойчивость к противомикробным препаратам. Основные факты 2018 г. Всемирная Организация Здравоохранения.
6. CDC. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR. 2015.
7. Lamont R., Sobel J., Akins R. et al. The Vaginal microbiome: new information about genital tract

flora using molecular based techniques // Brit. J. Obstet. Gynaec. – 2011. – Vol. 118. – P. 533-549.
8. Renzo G.C., Cabero R., Facchinetti F. et al. Preterm

labor and birth management recommendations from the European Association of Perinatal medicine // J. Matern. Fetal. Neonatal Med. – 2017.

УДК: 618.14.006.36

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ

Исанбаева Л.М., Мусаходжаева Д.А., Ешимбетова Г.З., Шаикрамова Н.Х.
Ташкентский институт усовершенствования врачей,
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Гинекологик касалликлар орасида бачадон миомаси жинсий аъзоларнинг яллигланишидан кейин иккинчи ўринда туради ва унинг салмоги 40% га етади. Изланишимизнинг мақсади бачадон миомаси бор репродуктив ешдаги аёлларда яллигланиш олди цитокинларининг (IL-1 β , IL-2, TFG- β 2 ва MCP-1) сатҳини ўрганишлик бўлди.

123 нафар миомаси бор аёллар миомани ўлчами ва ўсиш тезлиги бўйича 2 гуруҳга ажратилди. 1-гуруҳни 65 нафар кичик ўлчамли оддий миомаси бор аёллар ташкил қилди. 2- гуруҳга 58 нафар тез ўсувчи миомали аёллар киритилди. Гуруҳларда тўлиқ клиник-лаборатор текширувлар ўтказилди ва қон зардобиди цитокинларнинг кўрсаткичлари (IL-1 β , IL-2, TFG β 2, MCP-1) ИФА услубида ўрганилди. Изланишлар шуни кўрсатдики, миомаси бор репродуктив ешдаги аёлларда ИЛ-1 β , TFG β 2 ва MCP-1 миқдори кутарилади. Тез усувчи миома ҳолларида эса бу ўзгаришлар чуқурлашади. IL-2 концентрацияси эса бачадон миомасининг хусусиятлари ва тарифидан қатъиназар пасаяди.

Калит сўзлар: Репродуктив еш, бачадон миомаси, цитокинлар.

В настоящее время наиболее распространенной доброкачественной опухолью у женщин является миома матки (ММ). Патология затрагивает 25-80% женщин, данные варьируют в зависимости от расы и наличия факторов риска в тех или иных географических, социальных условиях.

Миома матки – доброкачественная моноклональная опухоль, которая развивается из одной аномальной гладкомышечной клетки миометрия, имеющей в результате мутации способность к нерегулируемому росту [1,2]. К распространенным симптомам заболевания относятся дискомфорт или боль в области таза, чрезмерные маточные кровотечения, вторичная анемия, бесплодие, дисфункция кишечника и мочевого пузыря [2,3]. Миома матки способно негативно влиять на общее состояние женщины, вызывая гормональные, вегетососудистые и психоэмоциональные расстройства [2]. При этом около 80% пациенток с миомой матки подвергаются радикальному оперативному лечению [3]. Механизмы

SUMMARY

In the structure of gynecological diseases, uterine fibroids occupy an "honorable" second place after inflammatory processes of the genital organs, and its share reaches 40%. The aim of the study was to study the serum levels of some pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-2, TFG β 2, and MCP-1) in women of reproductive age with uterine myoma, depending on the analysis of the results of examination of 123 women size of the tumor. The article presents a comparative with uterine fibroids, which were divided into 2 groups: group 1 of 65 women with simple MM and group 2 - 58 women with fast-growing MM. The survey included a comprehensive clinical and laboratory study. The level of cytokines (IL-1 β , IL-2, TFG β 2, MCP-1) in the blood serum was assessed by ELISA. It was found that in patients of reproductive age with uterine myoma, there is an increase in the level of IL-1 β , TFG β 2 and MCP-1. In women with fast-growing MM, these changes are more pronounced. The concentration of IL-2 is reduced in all women with MM, regardless of the size and nature of tumor growth..

Key words: reproductive age, uterine fibroids, cytokines.

развития и роста этой доброкачественной опухоли окончательно не установлены и остаются дискуссионными [10,11]. В настоящее время обсуждается роль в патогенезе миомы иммунных нарушений [5-7]. Доказано, что рост миомы сопровождается ослаблением иммунной защиты [4,8,9,13,14] на фоне повышения уровня провоспалительных цитокинов [8], которые являются регуляторами процессов пролиферации и апоптоза, медиаторами действия половых стероидов [2].

Межклеточная сигнализация в иммунной системе осуществляется путем непосредственного контактного взаимодействия клеток или с помощью медиаторов межклеточных взаимодействий. При изучении дифференцировки иммунокомпетентных и гемопоэтических клеток, а также механизмов межклеточного взаимодействия, формирующих иммунный ответ, и была открыта большая и разнообразная группа растворимых медиаторов белковой природы – молекул-посредников ("белков связи"), участвующих

щих в межклеточной передаче сигналов – цитокинов [3,5,6,8]. Определение концентрации цитокинов при различных вариантах миоматозных узлов позволит уточнить особенности патогенеза миомы и, возможно, разработать дополнительные патогенетически обоснованные методы ее профилактики и лечения [12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение сывороточных уровней некоторых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-2, TGFβ2 и MCP-1) у женщин репродуктивного возраста с миомой матки в зависимости от темпа роста опухоли.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 123 женщины репродуктивного возраста (31,3±0,51 года) с ММ. У 65 из них была простая миома матки, у 58 – быстрорастущая ММ. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин сопоставимого возраста (29,7±0,42 года). Критерии включения: репродуктивный возраст, миома матки малых и больших размеров. Критерии исключения: сопутствующая гинекологическая патология, соматическая патология в стадии субкомпенсации и декомпенсации,

аутоиммунные, эндокринные заболевания, а также прием каких-либо препаратов последние 3 месяца.

Для исследования взяты образцы сыворотки периферической крови. Уровни ИЛ-1β, ИЛ-2, TGFβ2 и MCP-1 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем. Для статистической обработки полученных данных применяли программу InStat 2.0. Достоверными считались результаты, удовлетворяющие p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы 1, у обследованных нами женщин наблюдался дисбаланс уровня изученных цитокинов в зависимости от темпа роста ММ.

Для пациенток с простой ММ было характерно повышение уровня ИЛ-1β в 3 раза – в среднем до 83,4±3,2 пг/мл (p<0,001) (рис. 1). У женщин с быстрорастущей миомой матки этот показатель превышал контрольные цифры в 1,73 раза (46,5±2,6 пг/мл) (p<0,01). Необходимо отметить, что уровень ИЛ-1β у женщин с простой миомой был достоверно выше, чем у пациенток с быстрорастущей ММ (p<0,05).

Таблица 1

Уровень цитокинов у обследованных женщин, М±m

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа	Простая ММ	Быстрорастущая ММ
ИЛ-1β	26,9±1,6	83,6±3,2 ^a	46,5±2,6 ^{ab}
ИЛ-2	7,9±0,8	4,1±0,5 ^a	4,3±0,3 ^a
MCP-1	178,5±23,4	446,3±34,2 ^a	589,7±29,8 ^{ab}
TGF-β2	654,7±41,2	1073,5±48,6 ^a	1247,4±51,4 ^a

Примечание. p<0,05-0,001: а – по сравнению с контролем, б – по сравнению с данными при простой ММ.

Как известно, ИЛ-1β является индуцибельным белком, синтез которого начинается в ответ на внедрение микроорганизмов либо повреждения тканей и необходим для развития местного воспаления и осуществления всего комплекса защитных реакций [5,6]. Основными клетками продуцентами и главными источниками ИЛ-1β в организме являются

моноциты и макрофаги, а также клетки, имеющие с макрофагами общее происхождение. Вследствие своих плейотропных свойств и стимуляции практически всех сторон развития воспалительной реакции эти цитокины имеют важное значение в инициации роста опухолей [3].

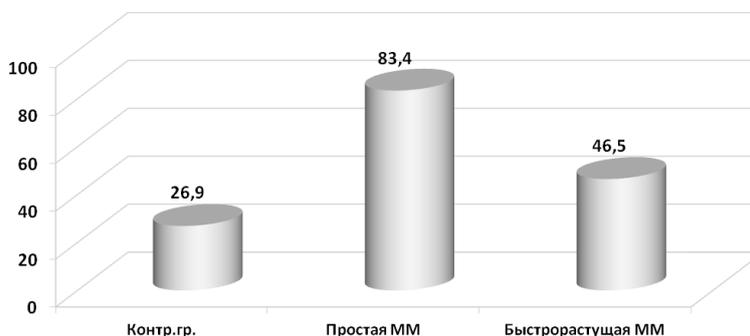


Рис. 1. Уровень ИЛ-1β у обследованных женщин, мг/мл.

Было установлено, что в сыворотке крови пациенток с миомой матки содержание ИЛ-2 снижалось независимо от темпа роста миомы: 4,1±0,5 пг/мл у женщин с простой ММ и 4,3±0,3 пг/мл – у женщин с быстрорастущей ММ (рис. 2).

Взаимодействие клеток иммунной системы между собой осуществляется как за счет непосредственных межклеточных контактов, так и путем секреции множества растворимых белковых факторов, называемых лимфокинами. Одним из наиболее

важных и хорошо изученных лимфокинов, участвующих в процессе развития и усиления иммунного ответа, является интерлейкин-2 (ИЛ-2). Учитывая тот факт, что при миоме матки на системном уровне возрастает количество лимфоцитов, находящихся на ранних стадиях активации, недостаточная системная продукция ИЛ-2 может вести к нарушению процессов созревания и дифференцировки активированных клеток и развитию у них состояния анергии (Ярилин А.А., 1999).

Одним из основных факторов роста, обнаруженных как в нормальной миометрии, так и в миоматозном узле, является трансформирующий фактор

роста – белок, который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток [3,5]. Дисрегуляция факторов роста является одним из ведущих молекулярных механизмов возникновения и роста миомы матки [5,6,8]. В наших исследованиях у женщин с простой миомой матки сывороточный уровень TGF-β2 был в 1,6 раза достоверно выше контроля: $1073,5 \pm 48,6$ пг/мл ($p < 0,01$). У женщин с быстрорастущей миомой матки уровень данного цитокина был в 1,9 раза выше контроля ($p < 0,001$) и в 1,2 раза выше, чем у женщин с простой ММ ($p < 0,05$) (рис. 3).

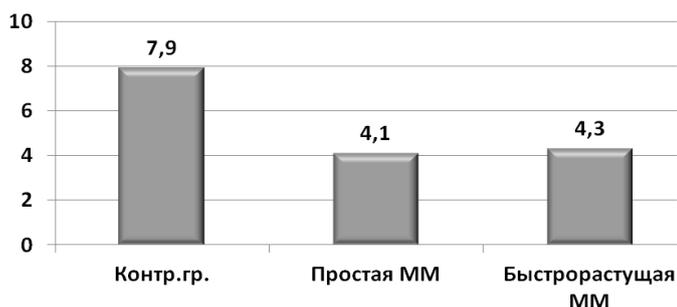


Рис. 2. Уровень ИЛ-2 у обследованных женщин, пг/мл.

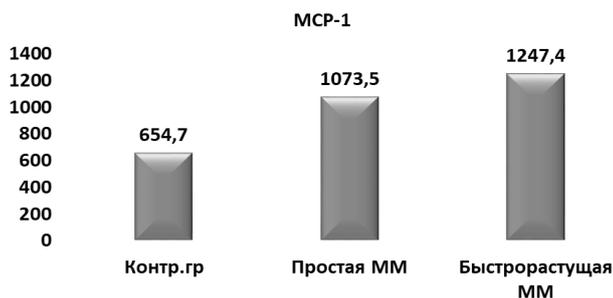


Рис. 3. Уровень трансформирующего фактора роста-β2, пг/мл.

Таким образом, у всех больных с миомой матки содержание ИЛ-2 на системном уровне снижалось независимо от темпа роста ММ, при этом наблюдалось повышение уровня TGF-β2, причем более выраженное при быстрорастущей ММ. Высокое сывороточное содержание фактора роста TGF-β2, по-видимому, связано с усилением системных реакций иммуносупрессии, опосредованных регуляторными Т-лимфоцитами [3,6].

Моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) – в основном экспрессируется макрофагами в ответ на широкий спектр цитокинов, таких как ИЛ-6, TNF-α и ИЛ-1β, но при стимуляции может также продуцироваться и другими клетками и тканями, та-

кими как фибробласты, эндотелиальные клетки или клетки различных типов опухолей. Из-за его направленной клеточной специфичности было постулировано, что MCP-1 играет патогенную роль при множестве различных заболеваний, характеризующихся инфильтрацией мононуклеарных клеток [5,6]. В наших исследованиях было выявлено, что уровень MCP-1 у женщин с простой миомой матки в 2,5 раза контрольных цифр ($p < 0,01$) и в 3,3 раза выше, чем у женщин с быстрорастущей ММ ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что уровень MCP-1 у женщин с быстрорастущей миомой матки достоверно выше, чем у пациентов с простой ММ ($p < 0,05$) (рис. 4).

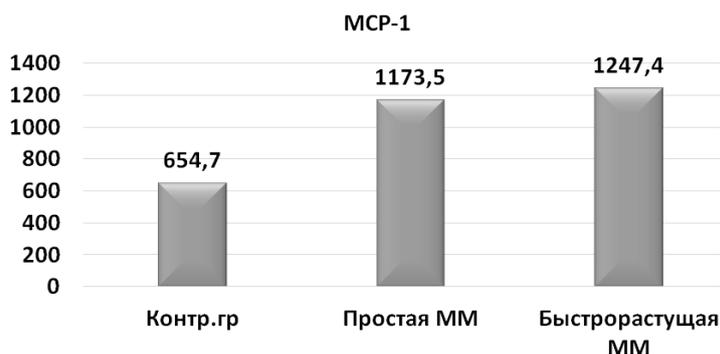


Рис. 4. Уровень МСР-1 у обследованных женщин, пг/мл.

Было выявлено, что одной из основных функций данного хемокина является способность активировать направленную миграцию моноцитов в зону воспаления [3,5] (рис. 4).

Таким образом, нами установлено, что увеличение размеров миоматозных узлов сопровождается нарастанием иммунного дисбаланса: отмечается повышение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , TFG β 2, МСР-1) на фоне сниженного содержания лимфокина ИЛ-2, что было расценено нами как возможные звенья патогенеза миомы матки. Выраженный дефицит ИЛ-2 в сыворотке крови на фоне резкого повышения концентрации TFG β 2 и МСР-1 в крови женщин с миомой матки может рассматриваться как отрицательный критерий при прогнозе прогрессии заболевания и использоваться в качестве дополнительного прогностического маркера опухолевого роста.

ВЫВОДЫ:

1. В сыворотке периферической крови пациенток репродуктивного возраста с миомой матки наблюдается повышение уровня ИЛ-1 β , TFG β 2 и МСР-1. Эти изменения более выражены у женщин с быстрорастущей ММ.

2. Концентрация ИЛ-2 у женщин с ММ независимо от размеров и характера роста опухоли достоверно снижалась.

ЛИТЕРАТУРА

2. Буянова С.Н., Юдина Н.В., Гукасян С.А. Современные аспекты роста миомы матки // Рос. вестн. акуш.-гин. – 2012. – Т. 12, №4. – С. 42-48.
3. Каторкина Е.С., Шатунова Е.П. Современные аспекты этиологии и патогенеза миомы матки // Наука и инновации в медицине. – 2017. – №1 (5). – С. 6-12.
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб: Фолиант, 2008. – 552 с.
5. Лицова А.О., Малышкина А.И., Воронин Д.Н. Особенности системной и локальной продукции цитокинов у женщин с миомой матки различных темпов роста // Рос. иммунол. журн. – 2012. – Т. 14, №2 (1). – С. 105-106.

6. Озолина Л.А., Лапина И.А. Оптимизация оперативного лечения больных миомой матки в репродуктивном периоде // Гинекология. – 2013. – №1. – С. 56-59.
7. Соснина А.Е., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С. и др. Взаимосвязь особенностей цитокинового профиля фагоцитарных клеток при миоме матки с темпом и типом роста опухоли // Мед. иммунол. – 2007. – Т. 9, №2-3. – С. 263.
8. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Миома матки. – М.: Мед. информ. агентство, 2006. – 176 с.
9. Хворостухина Н.Ф., Островская А.Е., Новичков Д.А., Степанова Н.Н. Цитокиновый профиль при осложнениях гормонотерапии миомы матки // Мед. иммунол. – 2017. – Т. 19, №6. – С. 739-748.
10. Ярилин А.А. Иммунология: Учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
11. Ciarmela P., Islam M.S., Reis F.M. et al. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications // Hum. Reprod. Update. – 2011. – Vol. 17, №6. – P. 772-790.
12. Ciavattini A., Di Giuseppe J., Stortoni P. et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction // Obstet. Gynecol. Int. – 2013. – Vol. 2013. – P. 173-184.
13. Di Tommaso S., Massari S., Malvasi A. et al. Gene expression analysis reveals an angiogenic profile in uterine leiomyoma pseudocapsule // Mol. Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 19, №6. – P. 380-387.
14. Veljkovic M., Veljkovic S. The risk of breast cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users // Med. Pregled. – 2010. – Vol. 63, №9-10. – P. 657-661.
15. Wu S.M., Patel D.D., Pizzo S.V. Oxidized alpha2-macroglobulin (alpha 2M) differentially regulates receptor binding by cytokines/ growth factors: implications for tissue injury and repair mechanisms in inflammation // J. Immunol. – 1998. – Vol. 161, №8. – P. 4356-4365.

ЭКСТРАКОРПОРАЛ УРУҒЛАНТИРИШДАН (ЭКУ) СЎНГ ҲОМИЛАДОРЛИКНИНГ ЮЗАГА КЕЛИШИ МУМКИН БЎЛГАН АСОРАТЛАРИ

Мирзаева Д.Б.
Тошкент Тиббиёт Академияси

ХУЛОСА

ЭКУдан кейинги ҳомиладорлик акушерлик ва перинатал асоратлар учун юқори хавф гуруҳидир. Ушбу тадқиқотнинг мақсади ЭКУдан кейин ҳомиладорлик хусусиятларини ўрганиш ҳисобланди. Шунга мувофиқ, биз ЭКУдан кейин 62 аёлни таҳлил қилдик. Олинган маълумотларга асосланиб, ҳомиладор аёлларнинг ушбу гуруҳидаги акушерлик асоратларининг хусусиятлари тўғрисида хулосалар чиқарилди.

Калит сўзлар: ҳомиладорлик, экстракорпорал уруғлантириш, акушерлик асоратлар.

ЭКУ дан кейинги ҳомиладорликни кечиш масаласи ҳар йили бепушт жуфтликлар сонининг кўпайиши ва замонавий репродуктив технологияларнинг изчил ривожланиши туфайли тобора долзарб бўлиб келмоқда [3, 6]. Замонавий репродуктив технологиялар оилавий жуфтликлар учун бепуштлиқ муаммосини тобора кўпроқ ҳал қилишга қодир, аммо уларнинг ёрдамига муҳтож аёлларнинг аксарияти асоратланган соматик анамнези, репродуктив функцияни бузилиши, популяцияга нисбатан 3-5 ёшдан ошган кўрсаткични намоён қилган биринчи туғиш ёшига эга [1, 2]. Ушбу гуруҳ аёлларида кўп ҳомиладорликни частотаси юқорилиги билан бир қаторда, акушерлик ва перинатал асоратларнинг ривожланиш хавфи ҳам юқори, бу эса махсус акушерлик ёндашувини талаб қилади. Турли манбаларга кўра, ЭКУ дан ҳомиладорликни кўтара олмаслик умумий хавфи 18,5% дан 21,8% гача ташкил этади [7]. Айниқса ҳомиладорликни кўтара олмаслик 35 ёшдан ошган аёллар гуруҳида алоҳида хавф туғдиради. Турли адабиётларга кўра, гестацион қандли диабет билан касалланиш даражаси 5,4% дан 6,8% гача [5], гипертензив бузилишлар 9,4% дан 20% гача [2], йўлдош олдинда жойлашиши 2,1% дан 3,6% гача [8], нормал жойлашган йўлдошнинг барвақт кўчиши 1,8–2% [5], муддатдан олдин туғиш хавфи бир ҳомиладорликда 11,4% дан 12,1% гача [9], кўп ҳомиладорликда 43,9 дан 67,9% гача [4] ни ташкил этади. Шундай қилиб, ЭКУ дан кейин ҳомиладорликнинг кечиш хусусиятларини ўрганиш бугунги кунда долзарб муаммо ҳисобланади.

ТАДҚИҚОТНИНГ МАҚСАДИ

ЭКУ дан сўнг ҳомиладорларда соматик ва гинекологик анамнезнинг, ҳомиладорлик кечишининг хусусиятларини ўрганиш.

МАТЕРИАЛЛАР ВА УСУЛЛАР

Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда биз ЭКУ

SUMMARY

Pregnancy after IVF is a high risk group for obstetric and perinatal complications. The aim of this research was to study the features of course of pregnancy after IVF. In this regard, we conducted an analysis in 62 women after IVF. Based on the data obtained, conclusions are drawn about the features of obstetric complications of pregnant women in this group.

Key words: pregnancy, in vitro fertilization, obstetric complications.

дан сўнг 62 нафар аёлда ҳомиладорликнинг кечиш ҳолатларини ўргандик. Ушбу ҳомиладорларнинг ҳолатини таҳлили 2017 йилдан 2019 йилгача РПМ да кузатилган.

ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ

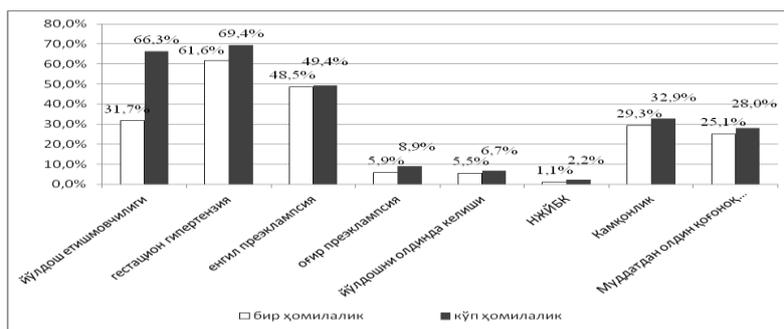
Ўтказилган тадқиқотлар натижасида аёлларнинг ўртача ёши $34,25 \pm 5,99$ ёшни (28 ёшдан 49 ёшгача) ташкил этди, бунда кўпчилик аёлларни ёши (40,6%) 30 ёшдан 35 ёшгача бўлган ораликни кўрсатди. Ҳомиладорлик кечишини прогностлашда ҳомиладорлар ёши катта аҳамиятни касб этади, бу эса айниқса биринчи туғувчиларда (80,5%) катта аҳамиятга эга. Текширувда аёлларнинг соматик анамнези ўрганилди. 26,5% ҳолларда сийдик йўлларидаги сурункали касалликлари, 18,36% сурункали пиелонефрит билан кузатилган. Қалқонсимон без касалликлари 20,3% аёлларда кузатилган, бу, албатта, ҳомиладорларнинг ҳолатига таъсир этмай қолмайди. 17,8% аёлларда варикоз томирлари кенгайиши учради. Жигар ва ўт йўллари сурункали касалликларининг юқори фоизда қайд этилди (12,8%).

Гинекологик анамнез маълумотларида 42,97% ҳолларда сурункали урогенитал инфекциянинг учраши эътиборни тортди. Шу жумладан, аёлларнинг 20,31%да сурункали сальпингоофорит, 5,46%да лапароскопияга кўра, корин бўшлиғининг битишмалари учради. Бошқа гинекологик касалликлари орасида эндометриоз (23,04%) ва бачадон миомаси (19,92%) кенг тарқалган эди. Асоратланган гинекологик ва соматик анамнез ҳомиладорлик даврида касалхонага ётиб даволаниш сонига ҳам таъсир кўрсатди ва ҳар бир аёл ҳомиладорлиги учун $2,04 \pm 1,66$ ни ташкил этди. Касалхонага ётқизиш учун кўрсатмалар орасида биринчи навбатда муддатдан олдин туғиш хавфи етакчи ўринни эгаллади ва учраш частотаси ҳар ҳомиладорлик учун $1,67 \pm 1,59$ ни кўрсатди. Айниқса ҳомиладорликни

кўтара олмаслик ҳолати ҳомиладорликнинг I три-местрида яққол намоён бўлди. Шунингдек, истми-коцервикал етишмовчилик ҳам юқори кўрсаткичда (16,4%) бўлиб, 12,3% ҳолларда бачадон бўйнига чок кўйиш, 23,6% ҳолларда акушерлик пессарийсини кўйиш билан якунланди.

Ҳомиладорликнинг асоратлари орасида, биринчи навбатда, сурункали йўлдош етишмовчилиги учраб, бу перинатал асоратлар ривожланишида энг муҳим кўрсаткичдир. Бизнинг маълумотларимизга кўра, ҳомиладорлик даврида сурункали йўлдош етишмовчилиги ҳомиладорларнинг 29,3% да аниқланди. Кузатувда йўлдош етишмовчилигини клиник белгилари жуда эрта қайд этилди. Бунда

йўлдош етишмовчилигини аниқлаш даври бир ҳомилаликда ҳомиладорликнинг ўртача 33,16±2,94 ҳафтасида, кўп ҳомиладорликда эса 32,51±2,94 ҳафтада бўлди. Гистологик маълумотларга кўра, йўлдош етишмовчилиги учраш даражаси 43,75% ни ташкил этиб, бу эса деярли 2 барабар юқори кўрсаткични намоён қилди. Гипертензив касалликларнинг учраш частотаси ҳам аҳамиятлироқ бўлиб, улар кўп ва бир ҳомилаликда деярли тенг миқдорда учради ва ўртача 64,4% ни ташкил қилди, бу эса популяцияда учраш даражасига нисбатан 3 барабар кўпдир. 7% ҳолларда оғир преэклампсия кузатилиб, интенсив даволанишни талаб қилди (1-расм).



1-расм. Ҳомиладорликнинг кечишини асоратлари

Ҳомиладорлар анемия билан касалланиш даражаси популяцияда учраш даражаси билан деярли бир хил бўлди (31,6%). Шунингдек, ҳомиладорликнинг бошқа асоратларидан йўлдошни олдинда келиши 4,6% ҳолларда аниқланди, баъзи эҳтимолларга кўра бу ҳомиладорликнинг эрта даврларида муддатдан олдин тушиш хавфи кўп учраганлиги ва ҳомиланинг кўчиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Муддатдан олдин қоғонок пардасининг ёрилиши 26,1% ҳолларда кузатилди.

ХУЛОСА:

Шундай қилиб, ЭКУдан кейин ҳомиладорлик ҳомиладорликни кўтара олмаслик бўйича юқори хавф гуруҳига киради, ҳомиладорлик асоратлари кўп учраб, бу эса ўз навбатида перинатал асоратларга олиб келади. Бунинг асосий сабаби ҳомиладорликни қандай юзага келиши эмас, балки ҳомиладор аёлнинг асоратланган соматик ва гинекологик анамнезидир.

Турли хил асоратларнинг бундай учраш даражасини ҳисобга олган ҳолда, ушбу гуруҳ аёллар шифокорлар томонидан юзага келиши мумкин бўлган асоратларни эрта аниқлаш ва олдини олиш чора-тадбирларини қўллаб кузатиши керак.

АДАБИЁТЛАР:

1. Comparison of obstetric outcomes in twin pregnancies after in vitro fertilization, ovarian stimulation and spontaneous conception / Putterman S. [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. — 2013. — Vol.14, N4. — P.237–240.
2. Factors determining early pregnancy loss in singleton and multiple implantations / Lambers M. J. //

Human Reproduction. — 2007. — Vol.22, N1. — P.275–279.

3. Impact of assisted reproduction on obstetrics and neonatology / Bohlmann M. K. [et al.] Z // Geburtshilfe Neonatol. — 2018. — Bd.213, N6. — S.221–227.
4. Obstetric and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancies according to methods of conception: spontaneous versus in vitro fertilization / Yang H. [et al.] // Twin Res. Hum. Genet. — 2011. — Vol.14, N1. — P.98–103.
5. Perinatal outcome of preterm infants Donald S. D. [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Can. — 2015. — Vol.27, N5. — P.449–459.
6. Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization / Nassar A. H. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2013. — Vol.189. — P.513–518.
7. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses / McDonald S. D. [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2009. — Vol.146, N2. — P.138–148.
8. Risk factors for adverse outcomes versus assisted conception twin pregnancies / Luke B. [et al.] // Fertil. Steril. — 2014. — Vol.81. — P.315–319.
9. Wisborg K., Ingerslev H. J., Henriksen T. B. In vitro fertilization and preterm delivery, low birth weight, and admission to the neonatal intensive care unit: a prospective follow-up study // Fertil. Steril. — 2010. — Vol. 94, N 6. — P. 2102–2106.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

Муминова З.А., Джуманиязов Д.Д., Солиева У.Х.

Ташкентская медицинская академия

ХУЛОСА

Қогоноқ парданинг муддатидан олдин ёрилиши замонавий акушерликда жиддий муаммо ҳисолланади. Қогоноқ парданинг муддатдан олдин ёрилиши ҳомиладорлик ва туғруқнинг нормал кечишига тўсқинлик қилади ва оқибатда неонатал касаллини ва ўлимга сабаб бўлиши мумкин. Шу сабабли, қогоноқ парданинг муддатдан олдин ёрилиши этиологияси ва патогенези муаммоси замонавий акушерликда жуда муҳим ҳисобланади. Тадқиқот давомида қогоноқ парданинг муддатидан олдин ёрилишида клиник маълумотлар ҳарактеристикаси ва туғруқнинг кечиши жиҳатларини ўргандик.

Калит сўзлар: ҳомиладорлик, қогоноқ парданинг муддатдан олдин ёрилиши, қогоноқ парданинг туғруқдан олдин ёрилиши.

За последние десятилетия взгляды на проблемы родовспоможения претерпели значительные изменения. В связи с этим для улучшения здоровья матери и ребенка большинство исследователей разрабатывают рациональные программы тактики ведения больных с различной акушерской и перинатальной патологией [2-4]. В этом направлении преждевременный разрыв плодных оболочек представляет собой сложную акушерскую проблему, многие аспекты которой в значительной степени остаются неразрешенными в связи с отсутствием единого мнения относительно исхода беременности для матери и плода [5]. Частота преждевременного разрыва плодных оболочек до начала родовой деятельности, по разным данным, колеблется в широких пределах – от 1 до 19,8% [1]. Роды на фоне преждевременного разрыва плодных оболочек часто сопровождаются аномалиями родовой деятельности [5,6], гипо- и атоническими кровотечениями [7], высокими показателями травматизма мягких тканей родовых путей, нарушением маточно-плацентарного кровообращения и развитием гипоксии плода [3].

У 30-56% женщин преждевременные роды начинаются с преждевременного излития околоплодных вод [7]. По данным П.С. Бабкина (1996), частота начала родов с родового излития околоплодных вод за последние десятилетия увеличилась в 1,5-2 раза. Несмотря на многочисленные исследования в этом направлении, дискуссионным остается вопрос о влиянии безводного промежутка на состояние беременной и плода, родильницы и новорожденного. Многие вопросы прогнозирования, оценки клинической значимости лабораторных и морфологических исследований при данном осложнении до настоящего времени до конца не изучены.

SUMMARY

Premature rupture of the membranes is a serious problem of modern obstetrics. Premature rupture of the membranes disturbs the normal course of pregnancy, childbirth and contributes to an increase in neonatal morbidity and mortality. In this connection, the etiology and pathogenesis of premature rupture of the membranes are actual problems of modern obstetrics. Based on our studies, we identified the characteristics of the clinical facts and outcome of delivery during premature rupture of the membranes.

Key words: pregnancy, prenatal discharge of amniotic fluid, premature rupture of the membranes.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка клинических данных и изучение клинического течения родов у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основную группу составили 60 женщин, у которых беременность осложнилась разрывом плодного пузыря до начала родовой деятельности. В зависимости от сроков гестации пациентки разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 32 женщин с доношенной беременностью (37-40 нед.) с родовым излитием околоплодных вод. Средняя продолжительность безводного периода составила $20,4 \pm 0,7$ ч. Во 2-ю группу включены 28 беременных со срочными родами (37-40 нед.), средняя продолжительность безводного периода составила $5,8 \pm 0,4$ ч. Контрольную группу составили 20 беременных со своевременным излитием околоплодных вод.

У всех пациенток тщательно изучены данные анамнеза, течение и осложнение настоящей беременности, родов и послеродового периода, а также состояние здоровья новорожденных в неонатальном периоде.

Диагноз «родового излития околоплодных вод» устанавливали на основании осмотра шейки матки с помощью влажных зеркал, обнаруживая вытекающую из цервикального канала амниотическую жидкость и подтверждая обнаружением чешуек плода в мазке из заднего свода влагалища. В сомнительных случаях применялся Actim PROM-тест, основанный на обнаружении амниотической жидкости в вагинальном секрете беременной.

При достижении 18-часового безводного периода всем женщинам проводилась антибиотикопрофилактика (цефтриаксон 1 г в/м каждые 12 ч), подсчет

количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы в периферической крови (каждые 24 ч), контроль за температурой тела, гемодинамическими показателями, сократительной активностью матки, частотой сердечных сокращений плода, наблюдение за количеством и качеством подтекающих околоплодных вод (каждые 4 ч).

Среди беременных основной и контрольной групп (соответственно 60 и 20 женщин) проанализированы результаты бактериоскопического исследования мазка из заднего свода влагалища.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдаемые нами беременные были в возрасте от 18 лет до 41 года. В основной группе 15 женщин были в возрасте от 21 года до 30 лет, соответственно 46,9 и 34,4% – от 31 года до 40 лет. Моложе 20 лет в основной группе было 12,5% пациенток, 2 (6,2%) женщины были старше 40 лет. В контрольной группе женщин в возрасте 21 года до 30 лет и от 31 года до 40 лет было соответственно 9 (45%) и 7 (35%), 3 (15%) были в возрасте до 20 лет, 1 – старше 40 лет.

Из инфекционных заболеваний более половины женщин в каждой группе имели хронический тонзиллит – 15 (46,9), 12 (42,8%) и 6 (30%). Были и практически здоровые женщины: соответственно 5 (15,6%), 3 (10,7%) и 7 (35%). Из соматической патологии чаще встречался хронический пиелонефрит: соответственно у 17 (53,1%), 9 (32,1%) и 5 обследованных (25%). У 11 (34,4%) женщин основной группы, 7 (25%) группы сравнения и 4 (20%) контрольной группы имелось ожирение. Различия между группами по соматическим заболеваниям были статистически не значимыми ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии существенного влияния данных факторов на преждевременное излитие околоплодных вод.

Изучение акушерско-гинекологического анамнеза показало, что в основной, группе сравнения и в контрольной группе половую жизнь в возрасте старше 20 лет начали более половины женщин: соответственно 27 (84,4%) и 24 (85,7%) и 16 (80%). Все женщины состояли в браке. У большинства женщин из группы с преждевременным, ранним разрывом плодных оболочек и у пациенток со своевременным излитием околоплодных вод менархе наступило своевременно, менструальная функция установилась сразу, только у 5 (15,6 %) женщин основной группы, у 6 (21,4%) группы сравнения и у 2 (10%) контрольной группы первая менструация наступила после 15 лет. У 25% женщин основной группы и у 10% обследованных контрольной группы имелось нарушение менструального цикла по типу альгодисменореи.

Из гинекологических заболеваний женщины страдали воспалительными заболеваниями органов малого таза: в основной и группе сравнения – 22 (68,8%) и 19 (67,8), в контрольной – 9 (45%). Одинаковое число женщин в этих группах имели в анамнезе бесплодие: 9,4% в основной, 3 (10,7%) женщины в группе сравнения и 2 (10%) в контрольной

группе. Не имели гинекологических заболеваний только по 2 женщины в каждой группе.

Более половины всех женщин из каждой группы имелиотяженный акушерский анамнез. Как показал анализ предшествующих беременностей, у 7 (21,9%) пациенток основной группы, у 6 (21,4%) группы сравнения и у 4 (20%) контрольной группы в анамнезе было искусственное прерывание беременности. Кроме того, в группе женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек было 12,5% пациенток, имеющих в анамнезе самопроизвольные выкидыши в различные сроки беременности, в группе сравнения этот показатель был равен 10,7%. В контрольной группе таких пациенток с самопроизвольными выкидышами в анамнезе не было. В каждой группе имелись также пациентки с неотяженным акушерским анамнезом: в основной группе таких было 9 (28,1%), в группе сравнения – 6 (21,4%), в контрольной – 5 (25%).

Что касается паритета беременности, то во всех и группах преобладали первородящие женщины; в основной группе таких было 17 (53,1%). 7 (21,8%) были повторнородящими, имеющими в анамнезе до двух родов. В группе сравнения первородящих было 16 (57,1%) женщин, повторнородящих, имеющих до двух родов, 7 (25%). В контрольной группе было одинаковое число первородящих и повторнородящих – соответственно 13 (65%) и 35%. У всех повторнородящих предыдущие роды были срочными. Различия между группами по акушерско-гинекологическому анамнезу не достоверны ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии значимого влияния данных факторов на дородовое излитие околоплодных вод.

Среди факторов, влияющих на характер течения родов, значимое место занимают осложнения и заболевания, перенесенные в процессе данной беременности. В период гестации пациентки всех трёх групп перенесли обострение хронического пиелонефрита: в основной – 11 (34,4%), в группе сравнения – 9 (32,1%). В контрольной группе у 5 (25%) пациенток было обострение хронического пиелонефрита. У 25% женщин основной группы, у 17,9% пациенток группы сравнения и у 10% женщин контрольной группы была анемия I-II степени. В разных триместрах беременности женщины перенесли острую респираторную инфекцию: в основной группе – 7 (21,8%), в группе сравнения – 7 (25%), в контрольной – 15%. В группе женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек у 11 (34,4%) и у 7 (25%) пациенток с ранним излитием околоплодных вод во время беременности перенесли инфекции генитального тракта. В контрольной группе таких женщин было 10%.

Среди осложнений данной беременности только в основной группе встречались женщины с преэклампсией – 5 (15,6%). Одинаковое число пациенток имели хроническую фетоплацентарную недостаточность: в основной группе – 6 (18,8%), в группе сравнения – 4 (14,3%) в контрольной группе – 3 (15%). Половина пациенток перенесли угрозу прерывания

беременности: в основной группе – 15 (46,9%), в группе с незначительным безводным промежутком – 11 (39,3%), в контрольной группе – 4 (20%). Угроза прерывания беременности до 22 недель и после в двух группах встречалась с одинаковой частотой.

У всех пациенток была одноплодная беременность и головное предлежание плода. Различия между группами в особенностях течения беременности не достоверны ($p>0,05$), что свидетельствует об отсутствии существенного влияния данных факторов на преждевременное излитие околоплодных вод при их изолированном учёте. Но обращают на себя внимание выделенный нами ряд факторов, имеющих различия в абсолютных процентных показателях между группой женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек и группой женщин без дородового излития околоплодных вод. К ним были отнесены воспалительные заболевания органов малого таза, наличие самопроизвольных выкидышей в анамнезе, перенесенные при беременности инфекции генитального тракта и анемии. Различия между группами по совокупности этих факторов существенны ($p<0,05$), что свидетельствует о значительном влиянии этих факторов на дородовое излитие околоплодных вод, при одновременном их учёте.

Таким образом, после проведения традиционного однофакторного сравнительного анализа по медико-социальным, медицинским факторам, данным акушерско-гинекологического анамнеза, особенностям течения беременности женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек и женщин без дородового излития околоплодных вод значимых различий между группами не выявлено. На основании проведённого исследования можно заключить, что вклад факторов риска в развитии данного осложнения беременности при их изолированном учёте не выявлен. При проведении группировки и комплексного учёта факторов возникновения преждевременного разрыва плодных оболочек значимыми оказались сочетания следующих факторов: воспалительные заболевания органов малого таза, наличие самопроизвольных выкидышей в анамнезе, перенесенные при беременности инфекции генитального тракта и анемии. Полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости учитывать воздействие не отдельных факторов риска на дородовое излитие околоплодных вод, а их одновременное влияние на развитие данного осложнения.

Ведущими факторами риска развития дородового излития околоплодных вод при беременности являются воспалительные заболевания органов ма-

лого таза в анамнезе, перенесенные аборт, а также острые респираторные заболевания, обострение хронического пиелонефрита и вагиниты при настоящей беременности

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Фармакотерапия преждевременных родов. – Москва: МедЭк-спертПресс; Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. – Т. 1. – 106 с.
2. Болотских В.М. Новые подходы к ведению беременности и родов, осложнённых преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке // Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии: Материалы Всерос. науч.-практ. семинара. – М.: Медиабюро Status Praesens, 2010. – 32 с.
3. Болотских В.М. Опыт применения мифепристона при преждевременном излитии околоплодных вод // Рос. вестн. акуш.-гин. – 2010. – №3. – С. 32-33.1.
4. Дворянский С.А., Арасланова С.Н. Преждевременные роды. – Москва: Мед. книга; Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2002. – 93 с.
5. Довжикова И.В. Дегидроэпиандростерон и кортизол в плаценте при обострении герпетической инфекции // Дальневосточный мед. журн. – 2009. – №1. – С. 52-54.
6. Каттаходжаева М.Х. Течение родов и морфологическая характеристика плодовых оболочек при несвоевременном излитии околоплодных вод // Структурные вопросы процессов фолликуляции: Сб. науч. ст. – Ташкент, 2007. – С. 68-69.
7. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. Преждевременные роды. – М.: Медицина, 2002. – 176 с.
8. Мальцева Л.И., Чернов В.М., Мальцева Е.С. и др. Клиническое значение микоплазменной инфекции у женщин с отягощенным акушерским анамнезом // Казанский мед. журн. – 2012. – Т. 78, №5. – С. 345-347.
9. Пиганова Н.Л., Голубев В.А. Хориоамнионит // Акуш. и гин. – 2009. – №2. – С. 9-12.
10. Wang H.L, Zhou C Zhang Y.Z. Role of matrix metalloproteinase-2,9 and their inhibitors in premature rupture of membranes // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2013. – Vol. 40, №1. – P. 29-33.
11. Yonemoto H., Young C.B., Ross J.T. Changes in Matrix Metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in the Fetal Amnion and Chorion During Gestation and at Term and Preterm Labor // Placenta. – 2012. – Vol. 27, №6-7. – P. 669-677.

УДК: 618.2:616.94-037-084-085-07

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ПРИ СМЕШАННЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Муминова Н.Х., Захидова К.Ш., Рахимова Г.Н.
Ташкентский институт усовершенствования врачей

ХУЛОСА

Тадқиқотнинг вазифасини қиннинг биоценозини текшириб, бирламчи еки иккиламчи бепуштлиги бўлган аелларда жинсий аъзоларнинг яллиғланишини даволашдир.

165 нафар бемор аелни икки гуруҳга ажратиб, улардан 93 нафари бирламчи, 72 нафари иккиламчи турли генездеги бепуштлиги бўлган инфекцияли аеллар ташиқил қилди.

Инфекция аниклангандан сунг, гормонал препаратлар билан бирга замбуруғга қарши Фуцис 200 мг-дан 4 марта кун ора ва бир марта қинга 7,5 г-ли Кандидо крем билан даволандилар.

Носпецифик бактериял вульвовагинит билан 95%, аралаш ва кандидали вульвовагинит билан 93,7% беморда инфекциянинг тугатилиши кузатилди.

Калит сўзлар: бактериял вагиноз, бактериял кандидоз, бепуштлиқ, флуконазол, клотримазол.

В настоящее время наблюдается тенденция к ежегодному росту заболеваемости воспалительными заболеваниями женских половых органов, нередко имеющими длительное рецидивирующее течение с хронизацией воспалительного процесса, что в дальнейшем часто становится причиной бесплодия.

Наряду с ростом заболеваемости, отмечается развитие лекарственной устойчивости к антибиотикам [1,2]. Отмечено, что до 80% женщин, обращающихся в женскую консультацию с различными видами вульвовагинитов, цервицитов и уретритов, имеют смешанную бактериально-грибково-трихомонадную инфекцию [3,4]. По данным А.С. Ходжаевой, смешанные инфекции или инфекции, развивавшиеся на фоне нарушения биоценоза влагалища, особенно у бесплодных пар, наблюдаются в 20-30% случаев клинически выраженных вульвовагинитов [3]. Бактериальные вагинозы (БВ) с высеванием гарднереллы и другой условно-патогенной флоры составляют до 28-35%, кандидозное поражение женских половых органов встречается в 40% и т.д. [3].

Смешанные инфекции характеризуются более длительным течением, клинически протекают тяжелее, часто рецидивируют, на их фоне нередко возникают различные осложнения со стороны репродуктивной системы (воспалительные заболевания органов малого таза, бесплодие и др.). Кроме того, при смешанной инфекции, особенно при хрониче-

SUMMARY

The aim of this study was to study the vaginal bio-cenosis, followed by therapy for the prevention of inflammatory processes of the female genital area during the treatment of primary or secondary infertility

In this connection, an analysis of the medical history of 165 women was carried out, which were divided into 2 groups. Group 1 included 93 women with primary infertility of mixed genesis.

The second group consisted of 72 patients with primary infertility and a high infectious risk.

After verification of the infection, along with hormonal preparations, antifungal agents were prescribed, such as Fucis 200 mg every other day 4 times and Candido cream once or repeatedly 7.5 g, where in patients with nonspecific (bacterial) vulvovaginitis, 95% recovered, with mixed bacterial and candidal vulvovaginitis in 93.7% of patients.

Key words: bacterial vaginosis, bacterial candidiasis, infertility, fluconazole, clotrimazole.

ском течении заболевания, при лечении применяется целый ряд антибиотиков, после которых часто развивается кандидозное поражение органов [3].

Влагалищная среда представляет собой строго сбалансированную систему, в которой все ее составляющие (микроорганизмы, эпителиальные клетки, транссудат, белки, сахара) стремятся к состоянию равновесия. В норме лактобактерии составляют 95-98% от общего пула микроорганизмов влагалища и обеспечивают так называемую колонизационную резистентность [2,5]. Колонизационная резистентность подразумевает совокупность механизмов, обеспечивающих стабильность количественного и видового состава нормальной микрофлоры, и предотвращает заселение влагалища патогенными микроорганизмами или чрезмерное размножение условно-патогенной микрофлоры, входящей в состав нормального микроценоза. В условиях, негативно сказывающихся на размножении и жизнеспособности лактобактерий, экосистема влагалища нарушается, что позволяет условно-патогенным или патогенным микроорганизмам бесконтрольно размножаться, колонизируя слизистую оболочку влагалища. Все это приводит к различным воспалительным заболеваниям, а также снижает резистентность к ВИЧ и инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение биоценоза влагалища с последующей

терапией для профилактики воспалительных процессов женских половых сферы в процессе лечения первичного, либо вторичного бесплодия.

Научной новизной статьи является то, что включение в состав комплексной терапии эндокринного бесплодия вследствие того или иного вида гиперандрогении противовоспалительных препаратов для лечения смешанных инфекций повышает эффективность результатов лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами был проведен анализ историй болезни 165 женщин, которых разделили на 2 группы. В 1-ю группу включены 93 женщины с вторичным бесплодием смешанного генеза. 2-ю группу составили 72 пациентки с первичным бесплодием и с высоким инфекционным риском.

На основании анамнеза в 1-й группе изучен исход предыдущих беременностей. В основной группе акушерские осложнения, такие как неразвивающаяся беременность, встречались у 21 женщины, самопроизвольные выкидыши в сроках 4-16 недель – у 39, угроза выкидыша была у 63, ИМТ – у 47, преждевременные разрыв плодных оболочек – у 49, преждевременные роды в сроках до 34 недель – у 28, до 37 недель – у 31. В родах аномалии родовой деятельности встречались у 17 пациенток, ручное обследование по поводу задержки плаценты – у 24, гипотония матки – у 16; в послеродовом периоде ССВР отмечались у 12 женщин, эндометриты – у 13, инфицирование швов и заживление раны вторичным натяжением – у 15, ИМТ – у 14.

Пациентки 2-й группы состояли на учете у эндокринолога и гинеколога с диагнозом «бесплодие».

До начала лечения все 72 (100%) пациентки предъявляли жалобы на обильные выделения из половых путей; зуд и жжение отмечали 56 (77,7%) обследованных, дискомфорт при половом контакте – 39 (54,1%), дизурические расстройства – 47 (65,2%). Рецидивы после коротких курсов антимикотическими препаратами наступили у 13 из 72 женщин.

При гинекологическом осмотре и расширенной кольпоскопии у всех женщин были выявлены гиперемия и отек слизистой оболочки влагалища, шейки матки и вульвы той или иной степени выраженности. При проведении пробы Шиллера поверхность слизистой шейки матки окрашивалась неравномерно, пестро, с характерной крапчатостью йодопозитивных, йоднегативных участков, отмечались расширенные субэпителиальные сосуды.

Для верификации возбудителя использовали результаты бактериоскопического и бактериологического анализа микроэкологии гениталий (были высеяны грибы рода *Candida* и гарднерелла со смешанной микрофлорой).

Возраст пациенток в двух группах колебался в пределах от 17-до 29 (средний возраст $21,8 \pm 1,3$ года). Длительность заболевания – от 3-х до 7 суток. Возраст менархе у пациенток двух групп был примерно одинаковым: соответственно $12,8 \pm 1,6$ и

$12,6 \pm 2,3$ года. Возраст начала половой жизни так же не имел отличий ($p > 0,05$) и в среднем составлял соответственно $22,7 \pm 4,1$ и $21,6 \pm 3,4$ года.

Давность бесплодия эндокринной этиологии в среднем колебалась от 2-х до 8 лет.

При изучении частоты встречаемости инфекционно-воспалительной патологии половых путей неспецифический вульвовагинит был диагностирован соответственно у 43 (31,39%) и 17 обследованных, инфекции, передаваемые половым путем, – у 20 (14,6%) и 26.

Нормоценоз влагалища в 1-й группе выявлен в 29,04% случаев, во 2-й группе – в 34,7%. Промежуточный тип биоценоза влагалища отмечался соответственно у 23 (24,73%) и 14 (10,22%) пациенток ($p < 0,05$).

Сравнение частоты встречаемости бактериального вагиноза показало, что достоверной разницы в частоте БВ у пациенток двух групп не было: в 1-й группе таких больных было 25 (26,9%), во 2-й – 34 (24,8%) ($p \geq 0,001$).

Аналогичные результаты были получены и при анализе частоты встречаемости вульвовагинального кандидоза, который встречался соответственно у 19,4 и 18,98% больных ($p \geq 0,001$).

На основе проведенного исследования можно сделать вывод, что инфекционно-воспалительная патология половых путей у пациенток с бесплодием является одним из факторов риска в случае наступления беременности с развитием неблагоприятных осложнений для беременной и плода.

Для предотвращения ожидаемых осложнений всем гинекологическим больным с бактериальной инфекцией и ИППП заранее была проведена комплексная антибактериальная терапия с включением антимикотических препаратов.

По данным литературы [2,4,5], флуконазол – один из самых широко применяемых препаратов для лечения кольпитов, возникающих самостоятельно или на фоне антибактериальной терапии. Он относится к новому классу триазольных соединений. Он угнетает биосинтез стеролов мембраны грибов, связывает группу гем цитохрома P-450, снижая активность фермента цитохром P-450-зависимой ланостерол-14-деметилазы грибковой клетки, нарушает синтез эргостерола, в результате чего ингибирует рост грибов. Препарат избирательно действует на клетку гриба и, в отличие от других антимикотических средств, не оказывает влияния на метаболизм гормонов, не изменяет концентрацию содержания стероидов у женщин, что исключает развитие таких побочных реакций, как гинекомастия, импотенция, гипокалиемия и др. [5]. В настоящее время флуконазол является препаратом выбора для лечения острого и/или хронического рецидивирующего вульвовагинального вагиноза и кандидоза и профилактики развития данных инфекций у пациенток высокого риска.

Для лечения и профилактики БВ на фоне ИППП больным назначали препарат фуцис-200 (Kusum

Healthkare, Индия) по 1 таб. 1 раз в сутки через день, №4, либо по 100 мг 1 раз в сутки ежедневно 7 дней.

Преимуществами Фуциса для комплексного лечения явилось отсутствие системного воздействия на организм; минимальный риск развития побочных реакций; простота и удобство применения (однократный прием в сут); отсутствие противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости препарата и во время беременности); возможность применения у больных с экстрагенитальной патологией (особенно при локализованных формах инфекционного процесса, таких как острые вульвиты, вагиниты, цервициты или обострения хронических процессов влагалища или шейки матки); быстрое попадание в очаг инфекции и быстрое действие [3,5]. Немаловажно, что препарат экономически доступен и, как показали проведенные исследования, не уступает брендовым препаратам (дифлюкан).

Эффективность терапии оценивали по таким параметрам, как общее состояние и самочувствие пациенток; клинические данные (анамнез и гинекологический осмотр); результаты лабораторных бактериоскопических исследований.

Результаты обследования и лечения показали общее улучшение состояния и купирование симптомов воспаления у абсолютного большинства (92%) пациенток. Отмечено изменение клинической картины и субъективных ощущений (изменение характера белей, уменьшение раздражения, зуда, жжения). По данным гинекологического осмотра, у пациенток улучшилось состояние слизистой влагалища (уменьшились отечность и гиперемия). Отмечен положительный бактериологический эффект препарата – у большинства пациенток выявлено подавление патогенной микрофлоры, в том числе и грибов рода *Candida* (по данным бактериоскопии). Побочных реакций на препарат фуцис не было.

Кроме общей терапии, мы назначили также местно крем на основе клотримазола Кандиго, интравагинально специальным шприцем-аппликатором один раз, но при высоком риске рецидивов – два раза. Крем обладает противогрибковым действием и является производным имидазола и триазола.

Таким образом, высокая эффективность, отсутствие системного влияния на организм и необходимости в назначении антимикотических средств с целью профилактики бактериального вагиноза и кандидоза, особенно после проводимой комплексной антибактериальной терапии, а также удобство применения позволяют считать препарат комплексного действия, в частности флуконазол (фуцис), с одновременным местным назначением эффективным средством для лечения смешанных инфекций нижнего отдела половых путей.

Нами проводилась оценка эффективности терапии препаратом фуцис в комплексе с кремом Кандиго при комплексном лечении пациенток с бесплоди-

ем со смешанной инфекцией и ИППП, во избежание присоединения кандидоза. Опрос женщин после комплексной терапии показал, что только у 5 из них после проведенной антибактериальной терапии появились признаки бактериального кандидоза (значительные выделения из половых путей, зуд и жжение). Это объяснялось тем, что эти больные не до конца принимали фуцис либо принимали его малыми дозами (фуцис-150 однократно), в связи с чем пациенткам был назначено повторный курс фуциса с пробиотиками.

В отдаленные сроки после курса гормональной и противовоспалительной терапии гинекологические осложнения в виде неразвивающейся беременности отмечались у 4, самопроизвольные выкидыши – у 7, то есть их количество уменьшилось в 5-6 раза, угроза выкидыша в ранних сроках (9) также уменьшилась в 7 раз, а в результате комплексного лечения случаев наступления беременности в целом увеличилось на 83,6%.

Результаты клинико-лабораторных исследований показали, что комплексное лечение эндокринного бесплодия, отягощенного инфекционно-воспалительными процессами, с использованием препарата фуцис сокращает длительность курсов комплексного лечения, повышает шансы на оплодотворение и вынашивание беременности при бесплодии в бактериальном (бактериальном) вульвовагините до 95%, а при смешанном бактериальном и кандидозном вульвовагините – до 93,7%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бенюк В.А., Винярский Я.М., Усевич И.А. Сохранение репродуктивного потенциала после лапароскопических операций // Репрод. медицина. – 2015. – №3-4. – С. 70-75.
2. Рахматулина М.Р., Плахова К.И., Васильева М.Ю. и др. Анализ показателей заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, воспалительными заболеваниями органов малого таза и бесплодием в Российской Федерации и в ее субъектах // Соврем. пробл. дерматовенерол., иммунол. и врач. косметол. – 2012. – №1. – С. 37-44.
3. Сухих Г.Т., Назаренко Т.А. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: Руководство. – 2-е изд. испр. И доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 327 с.
4. Ходжава А.С. Modern oportuinites in treatment of teenage girls with ecurrent uterine bleedings // Europ. Sci. Rev. – 2017. – Vol. 11-12. – P. 77-79.
5. Guschin A., Unemo M. Evaluation of the new AmpliSens multiplex real-time PCR assay for simultaneous detection of *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, and *Trichomonas vaginalis* // Acta Pathol., Microbiol. Immunol. Scand. – 2015. – Vol. 123, №10. – P. 879-886.

ТУҒРУҚ ЙЎЛЛАРИНИ ЖАРОҲАТЛАРИ БАЧАДОН БЎЙНИНИ ПАТОЛОГИЯЛАРИГА ОЛИБ КЕЛУВЧИ ХАВФ ОМИЛИ СИФАТИДА

Рузметова Ф.А., Матякубова С.А.
Хоразм вилояти пренатал маркази

ХУЛОСА

Бачадон бўйнининг акушерлик жароҳатлари - эктропион, атипик лейкоплакия, цервикал интраэпителиал неоплазия каби бачадон бўйнининг фон ҳолатларига олиб келиб, бачадон бўйнини саратон касаллигини ривожланишида юқори хавф омили ҳисобланади. Шу сабабли туғруқ жараёнида бачадон бўйнини жароҳатларига олиб келувчи омилларни ўрганиши, шунингдек, цервикал канал онкологик ўзгаришларига олиб келувчи фон касалликларининг профилактикаси учун долзарб бўлиб қолмоқда.

Калит сўзлар: бачадон бўйни, туғруқ жароҳатлари, эктропион, саратон олди ҳолатлари: атипик лейкоплакия, цервикал интраэпителиал неоплазия.

Бачадон бўйнининг кўпчилик яхши сифатли ва саратон олди касалликларининг ривожланишида туғруқ вақтида орттирилган бачадон бўйнини жароҳатлари муҳим аҳамиятга эга. Бачадон бўйни жароҳатларининг сабаблари турлича бўлиб, механик сабабларига йирик ҳомила, муддатдан ўтган туғруқлар, ҳомилани бошининг ёзилиб келиши, туғруқ йўллари юмшоқ тўқималарининг чандикли ўзгаришлари ва яллиғланиш касалликлари киради [3, 12, 31, 34].

Бачадон бўйни жароҳатлари кўп ҳолларда биринчи туғувчи аёлларда кузатилиб, қатор муаллифларнинг маълумотларига кўра, 17-28% ни ташкил қилади [22, 9, 12]. Бачадон бўйнининг йиртилиши 30 ёшдан ошган биринчи туғувчи аёлларда ёш туғувчи аёлларга нисбатан икки баробар кўп учрайди [12, 3, 19, 26, 32]. Бу туғруқ асоратларини баъзи муаллифлар бачадон бўйнини тўқимасини коллоид структурасининг ўзгариши, яъни фиброз тўқимани ўсиши ва мушак хужайралар ҳажмининг камайиши, натижада бачадон бўйни чўзилувчанлиги пасайиб, ригидлиги ошиб бориши билан тушунтирилади [3, 10, 19, 21, 24, 27].

Туғруқ жараёнида бачадон бўйнини йиртилишининг содир бўлиш хавфи шиддатли туғруқларда, шунингдек чўзилган туғруқларда, туғруқ фаолиятини аномалияларида ошиб боради [3, 6, 10, 33, 34]. Биринчи туғруқларда бачадон бўйнини йиртилишининг хавф омилларига туғруқ фаолияти аномалиялари, амниотомия, йирик ҳомила, яллиғланиш касалликлари, анамнезида бачадон бўйнида диатермокоагуляция амалиёти ўтказганлиги, туғувчи аёлларнинг ёши 30 ошганлиги, ҳомиладорлик вақтида кам ҳаракатчанлик кабилар киради [7, 8, 27, 28].

Шунингдек, туғруқ жараёнидаги сувсиз даврининг давомийлиги ҳам бачадон бўйнини йиртили-

РЕЗЮМЕ

Акушерские травмы шейки матки, являются фоновым состоянием, приводящим к такой патологии шейки матки как эктропион, атипическая лейкоплакия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, представляющие высокий риск возникновения рака шейки матки. Что остается актуальным к дальнейшему изучению факторов, приводящих к травме шейки матки в родах, для профилактики фоновых заболеваний, приводящих к онкологическим преобразованиям цервикального канала.

Ключевые слова: шейка матки, родовой травматизм, эктропиона, предраковые состояния: атипическая лейкоплакия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

шининг кузатилишида муҳим омил ҳисобланади. Сувсизлик вақтининг 24 соатдан ошиб бориши бачадон бўйнини йиртилиш хавфини икки мартага оширади. Бу асосан сув кетиб, бачадон бўшлиғи ҳажмининг кичрайиши ва бачадон бўйни ретракциясининг кучайиши, ҳомила олдинда келувчи қисми етилмаган ички зевга босимли таъсир қилиши билан боғлиқ [2, 18].

Баъзи адабиётларда туғруқ билан боғлиқ бачадон бўйнини йиртилишларида экстрагенитал касалликларнинг ўрни ҳақида маълумотлар келтирилган. Масалан, камқонликда бачадон бўйнининг қон билан таъминланишини камайиши кўрсатилган. Юрак патологияларида бачадон бўйнини эрта етилиши ва туғруқнинг шиддатли кечиши айтиб ўтилган [3, 2, 19, 27].

Жароҳатланишнинг ўлчами ва чуқурлигига кўра бачадон бўйни йиртилишининг 3 даражаси ажратилади.

- I даража – йиртилиш бир ёки икки томонда кузатилиб, узунлиги 2 см гача;

- II даража – йиртилишнинг узунлиги 2 см дан ошиб, қин гумбазигача етмайди;

- III даража – йиртилиш қин гумбазига етиб, қиннинг усти қисмига ҳам ўтади.

Шунингдек асоратланмаган ва асоратланган бачадон бўйни йиртилишларига ажратилади:

1. Асоратланмаган бачадон бўйни йиртилишлари бу – I ва II даражали йиртилишлар.

2. Асоратланган бачадон бўйни йиртилишлари:

- қин гумбазигача йиртилиш;

- қин гумбазига усти қисмида йиртилиш;

- йиртилиш цервикал канал бўйлаб кўтарилиб, бачадон ички бўғзига етади;

- йиртилиш қорин парда ёки параметрийни эгаллайди [3].

Амалиёт давомида бачадон бўйни йиртилиши кузатилган аёлларга бирламчи жарроҳия ёрдам кўрсатилганда бир қатор техник хатоликларга йўл қўйилади. Таниқли муаллифлар маълумотига кўра, 25% ҳолларда бачадон бўйнини йиртилиши умуман тикилмайди, 40-60% ҳолларда туғруқдан кейинги бачадон бўйнини йиртилишлари ноадекват тикилиши натижасида чокларни очилиши кузатилади [4,5,6,25]. Бачадон бўйнини йиртилиши тикилганда асосий диккат гемостатик ҳаракатларни ўтказишга қаратилиб, жароҳатланган бачадон бўйнини чегаралари кўпол олинди, чандикни ҳосил бўлишига олиб келади. Ўлчами 1 см дан кам бўлган бачадон бўйнини йиртилишларида, жадал қон кетиши кузатилмас, бачадон бўйни одатда тикилмайди [6, 13, 14, 19]. Бачадон бўйнини йиртилишларида архитектоникасининг бузилиши, бачадон бўйни бириктирувчи тўқима мушак толаларининг, нерв охирилариининг, тўқима ганглияларининг жароҳатланиши билан кечиб, бачадон бўйнини тўқимасининг трофикасини бузилишига, регенерация жараёнининг нормал кечмаслигига, қўшилган яллиғланиш жараёнининг узок чўзилишига олиб келади [23, 24, 27, 34].

Бачадон бўйнининг акушерлик жароҳатларини иккиламчи тикланиши чандикли деформацияга, эктропионни ҳосил бўлишига, саратон олди ҳолатларига (атипик лейкоплакия, цервикал интраэпителиал неоплазия) олиб келиб, бачадон бўйнининг саратонини келтириб чиқарувчи муҳим омил деб ҳисобланади [12, 27, 28, 29]. Аёллар ўртасида 40% дан кўп ҳолларда бачадон бўйни дисплазиясининг чандикли деформация фониди ривожланиши ҳақида маълумотлар мавжуд [15, 16, 20, 31]. Фон касалликлари орасида бачадон бўйнининг чандикли деформациялари алоҳида ўринни эгаллаб, қатор муаллифларнинг фикрича тахминан 15,3%-54,9% ни ташкил қилади, репродуктив ёшдаги аёллар ўртасида эса 70% гача етиши мумкин. Бачадон бўйнининг чандикли деформацияларида цервикал каналини анатомик бутунлигининг бузилиши, шиллик ишлаб чиқарилишининг йўқолишига, тўсиқ функциясининг пасайишига, бунинг натижасида эса инфекция омилларининг ривожланишига шароит яратилиб, ўткир ва сурункали яллиғланиш касалликларини авж олишига олиб келади.

Ф.Ф. Бадретдинова (2014 й.) маълумотларига кўра, бачадон бўйнининг чандикли деформациялари 4 та даражага ажратилади:

- Чандикли деформацияни I даражаси – узунлиги 2 см гача бўлган битта ёки кўплаб бачадон бўйнининг эски йиртилишлари. Цервикал канал қисман сақланган, конуссимон шаклга эга. Бачадон бўйни каналининг пастки қисмини ағдарилиши.

- Чандикли деформация II даражаси – қин гумбазигача етадиган бир ёки икки томонлама бачадон бўйни эски йиртилишлари. Цервикал каналини бутунлиги бузилган, эндоцервиксининг қинга ағдарилиши, бачадон бўйни лабларидан бирининг гипертрофияси.

- Чандикли деформация III даражаси – қин гумбазининг устки қисмида эски йиртилишлар, бачадон

бўйни лабларидан бирининг ассимметрик гипертрофияси, дистопияси, дисплазия билан қўшилиб келиши.

- Чандикли деформация IV даражаси – қин гумбазини устки қисмида эски йиртилишлар, чаноқ тубининг етишмовчилиги билан [4].

Бачадон бўйнини чандикли деформацияси фониди ривожланган бачадон бўйни патологияларини даволашда жарроҳлик – эксцизион ва деструктив усуллардан фойдаланилади [30, 39, 45, 46]. Биринчи гуруҳ усулларга ўткир ва лазерли конизация, қовулоқли электроэксцизия, бачадон бўйнини комбинирланган конизацияси қиради, чандикли ўзгаришга эга бўлган тўқима резекция қилиниб, деярли ташқи зев олиб ташланади.

Клиник амалиётнинг кўп ҳолларида қуйидаги жарроҳлик амалиётлари қўлланилади:

1) Шредер бўйича бачадон бўйнини понасимон ампутацияси;

2) Штурмдорф бўйича бачадон бўйнини конуссимон ампутацияси;

3) Бачадон бўйнини юқори ампутацияси;

4) Эммета операцияси;

5) Ельцов-Стрелков бўйича бачадон бўйнини пластик амалиёти.

Амалиётлар орасида Ельцов-Стрелков бўйича бачадон бўйни пластик амалиётида бачадон бўйни узунлигини сақлаб қолиб, бачадон бўйнини чандикли деформацияларинг барча турларида қўллаш ва муваффақиятларга эришиш мумкин [1, 2, 11, 17].

Иккинчи гуруҳ усулларга (деструктив ёки аблацион) криодеструкция, лазерли вапоризация, бачадон бўйнини электрокоагуляцияси қиради [30]. Бачадон бўйнининг чандикли деформацияларида аблацион усулларни қўллаш анатомо-физиологик бузилишларни чуқурлашишига олиб келиши мумкин.

Бачадон бўйни йиртилишларини даволашнинг асосий дақиқаларидан бўлиб, туғруқдан кейинги даврда бачадон бўйнининг нормал анатомо-функционал тузилишини ўз вақтида тиклашдан иборат. Туғруқ жараёнида бачадон бўйнининг акушерлик жароҳатларини, асосан биринчи туғувчи аёлларда қамайтириш ва олдини олиш учун, янги ва замонавий технологиялардан фойдаланилиб эришиш мумкин, ва улар тизимли, кўп этапли ёндошувни талаб қилади.

Бачадон бўйнининг йиртилишини олдини олувчи профилактик чора-тадбирларга қуйидагиларни киритишимиз мумкин:

- ҳомиладорликни режалаштириш ва ҳомиладорликка тайёрлаш (сурункали касалликларни ҳомиладорликгача аниқлаш ва даволаш, исталмаган ҳомиладорликни олдини олиш);

- ҳомиладор аёлларнинг рационал овқатланиши (ёғли, қовурилган, иссиқ, ўткир овқатлардан тийилиш);

- меъеридан ортиқ жисмоний ва психоэмоционал зўриқишлардан сақланиш;

- туғруқ даврини рационал олиб бориш: табиий туғруқ йўлини устун кўриш ёки кесар кесиш амали-

ёти орқали туғишга кўрсатма ва қарши кўрсатмани баҳолаш, туғруқни ўз вақтида оғриксизлантириб олиб бориш, утеротоникларни адекват қўллаш, бачадон бўйнини қислини қолишини вақтида аниқлаш (бачадон бўйнининг узоқ вақт ҳомила боши ва чанок суяклари орасида босилиб қолиши), туғдирувчи амалиётларни (акушерлик қисқичлари, ҳомила вакуум-экстракцияси) эҳтиётлик ва кўрсатма билан қўллаш.

Демак, бачадон бўйнининг акушерлик жароҳатлари эктропион, атипик лейкоплакия, цервикал интраэпителиал неоплазия каби бачадон бўйнининг фон ҳолатларига олиб келиб, бачадон бўйни саратонини ривожланишида юқори хавф омиллари деб ҳисобланади. Шу сабабли туғруқ жараёнида бачадон бўйнининг жароҳатларига олиб келувчи омилларни ўрганиш, шунингдек, цервикал канал онкологик ўзгаришларига олиб келувчи фон касалликларининг профилактикаси учун долзарб бўлиб қолмоқда.

АДАБИЁТЛАР:

1. Аветисян Т.Г. Репродуктивная функция женщин после оперативного лечения заболеваний шейки матки. Автореф. дисс. ... на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2008. 26 с.
2. Айламазян Э.К. «Акушерство: национальное руководство». – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2013.
3. Бадретдинова Ф.Ф., Трубина Т.Б., Хасанов А.Г., Магафуров Р.Ф. Некоторые аспекты профилактики и лечения последствий акушерской травмы шейки матки. Лечение и профилактика. № 2(14)2015 С. 5-10.
4. Бадретдинова Ф.Ф., Хасанов А.Г., Трубин В.Б. Некоторые аспекты классификации рубцовой деформации шейки матки. //Акушерство, гинекология и репродукция. 2014. - № 3. - С. 41-44.
5. Бадретдинова Ф.Ф., Трубин В.Б., Додонов А.Н. Акушерские травмы шейки матки при первых родах-фактор риска развития фоновых и предраковых заболеваний шейки матки. Пермский медицинский журнал 2013 № 1 (30) С. 40-45.
6. Гилязутдинова З.Ш., М.К. Махайлова. Онкогинекология – М., 2000. – 316 с.
7. Иванова М.Н., Минаев Н.Н. Особенности течения беременности у женщин, перенесших хирургическую коррекцию посттравматического эктропиона шейки матки. //Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. Т. 4, № 2. – С. 378-384.
8. Кижаяев Ю.Е. Комплексное лечение больных с рубцовой деформацией шейки матки. Автореф. ... дисс. к.м.н. Москва 2009 г 23 стр.
9. Кулаков В.И. «Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии» – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007 г.
10. Короткова Л.А. Реабилитация женщин с разрывами шейки матки в первых родах: автореф.дис. ...к.м.н. Уфа, 2003. – 26 с.
11. Кондриков Н.И. Экзо- и эндоцервицит: морфологические аспекты. В кн.: Поликлиническая гинекология. Под ред. проф. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 624 е., ил. – с. 47-56.
12. Кузнецова Л.Э. Особенности состояния шейки матки у женщин перименопаузального периода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Душанбе, 2004. – 24 с.
13. Кузнецова Н.А., Т.Б. Трубина, В.Б. Трубин Дифференцированный подход к выбору метода лечения дисплазий шейки матки. //Новые технологии в акушерстве, гинекологии и перинатологии: Сб. тезисов. -М., 2000. – С. 210-212.
14. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 1056 с.
15. Пустовалов Д.А. Социально-гигиенические и клинические аспекты совершенствования медицинской помощи больным с патологией шейки матки. Автореф.дис....к.м.н. Москва 2003. – 27 с.
16. Клиническая гинекология (избранные клинические лекции) / Под ред. проф. В.Н. Прилепской. – М., 2008 – 480 с
17. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011. – 688 с.
18. Костава М.Н. Лечение заболеваний шейки матки, обусловленных или сочетающихся с воспалительными процессами нижнего отдела генитального тракта. //Гинекология. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 34-37.
19. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика: Справ, пособие – Минск, 2000. – 368 с.
20. Савельева Г.М. Акушерство – М.: Медицина, 2000. – 784 с.
21. Сашкина А.Е., Попков С.А., Демичева Н.В., Пустовалов Д.А., Булгакова С.А. Ошибки при выборе тактики лечения больных по поводу патологии шейки матки на фоне её деформации. Сборник трудов научной конференции «Актуальные вопросы клинической медицины». – Москва, 2005, С. 129-131.
22. Трубина Т.Б., Трубин В.Б., Глебова Н.Н. Акушерские травмы шейки матки – факторы риска фоновых и предраковых заболеваний. В кн: Материалы I Российского Конгресса «Генитальные инфекции и патология шейки матки». – М., 2004. – 220 с. – с. 80-81)].
23. Терещенко С.Ю. Факторы риска фоновых и предраковых заболеваний шейки матки. //Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии: тезисы международного конгресса. М.: 2006. – С. 179.
24. Фролова И.И., Бабиченко И.И., Местергази Г.М. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и дискератозы шейки матки. - М.: Династия, 2004. – 88 с.
25. Ячменев Н.П. Состояние шейки матки после ее разрыва в родах автореф.дис. ...к.м.н. Москва, 2008 г.
26. Herbert A. Why CIN3 and CIN2 should be distin-

- guished on histological reports. /A.Herbert, M.Arbyn, Bergeron C. //Cytopathology.- 2008.- Vol.19.- P. 63-64.
27. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. V.Dalstein [et al.]. Basel: Karger. 2006. P. 103-119.
28. Knebel Doeberitz M. Biomarkers in screening of cervical cancer. Emerging issues on HPV infections: from science to practice. Basel: Karger. 2006. P. 1-19.
29. Kocjan G. BSCC, Bethesda or other. Terminology in cervical cytology European panel discussion. /G.Kocjan, B.C.Priollet, M.Desai [et al.] // Cytopathology.- 2005.- Vol.16.- P.113-119.
30. Obzut B., Skret O., Tisi G. et al. Discrepancies between clinical and surgical-pathological starting of cervical carcinoma. //Gynekol.Pol. – 2006. – V. 77(7). – P. 510-515.
31. Parikh R. Cervical lacerations: some surprising facts/ Parikh R., Brotzman S., Anasti J.N. Am. J. Obstet. Gynecol. 2007 May; 196(5): e17-8.
32. Pudney J., Quayle A.J., Anderson D.J. Immunological microenvironments in the human vagina and cervix: mediators of cellular immunity are concentrated in the cervical transformation zone. //Biol Reprod. – 2005. – Dec. – P. 1253-63.
33. Wright T.C., Massad L.S., Dunton C.J. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. J Low Genit Tract Dis 2007; 11:4:201–222.
34. Young B. Rupture of the posterior culdesac during spontaneous labor. /B.Young, T.Takoudes, K.H.Lim, S.Rana. //Obstetrics and Gynecology.- 2010.- Vol. 115, part 2, №. 2.- P. 414–417.

УРОЛОГИЯ

УДК: 616.697 -092:577.2

РАЗЛИЧНЫЕ АСПЕКТЫ БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН (обзор литературы)

Арипова Т.У., Мусаходжаева Д.А., Файзуллаева Н.Я., Ярмухамедов А.С.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Шарҳда эркакларда бепуитликнинг баъзи омиллари тўғрисидаги маълумотлар келтирилган. Эркаклардаги бепуитлик танадаги турли патологик жараёнлар натижасида юзага келади. Эркакларнинг бепуитлиги полиэтиологиклиги сабабли, касаллик патогенезининг мураккаблиги, шунингдек жинсий соҳанинг барча тизимлар ва аъзолар билан функционал алоқаси кенглиги туфайли, даволаш усуллари етарли даражада ишлаб чиқишда катта қийинчилик туғдиради. Сперматогенезда кўп генлар иштирок этишини ҳисобга олган ҳолда, бу жараёнда иштирок этувчи номзод-генлар полиморфизми ёки мутацияси сперматогенез бузилишининг аксарият идиопатик бепуитлик шакллари остида ётади деб тахмин қилиш мумкин.

Калит сўзлар: эркаклар бепуитлиги, муковисцидоз, номзод-генлар.

Процессы депопуляции, характеризующие современное общество, ставят проблему бесплодия в ряд наиболее важных в медицине. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), бесплодие – это отсутствие беременности у женщины в течение 1-го года и более в сексуально актив-

SUMMARY

The review presents data on some factors of male infertility. Infertility in men occurs as a result of various pathological processes in the body. The polyethiology of male infertility, the complexity of the pathogenesis of the disease, as well as the functional relationship of the sexual sphere with all systems and organs create great difficulties in the development of adequate treatment methods. Considering that a large number of putative genes are involved in spermatogenesis, it can be assumed that mutations or polymorphisms in candidate genes regulating spermatogenesis underlie most idiopathic forms of spermatogenesis disorders.

Key words: male infertility, cystic fibrosis, candidate genes.

ной паре репродуктивного возраста, не использующей контрацептивы [6]. Женский фактор является причиной бесплодия в браке примерно в 45% случаев, мужской – в 40%, сочетанный – в 15% [7]. По данным ряда авторов, 8% пар остаются бездетными в течение всей жизни, и в половине случаев причи-

ной является мужской фактор [20,26,27]. Социальное значение проблемы, связанное с отсутствием детей в браке, трудно переоценить ввиду ее многообразия, включающего в себя неустойчивость семейных отношений, возникновение комплексов неполноценности у супругов, снижение их социальной активности [2,5,10,12-14,26].

В последние годы нарушение репродуктивной функции у мужчин приобрело особую медицинскую и социальную значимость. Бесплодие у мужчин возникает в результате разнообразных патологических процессов в организме. Полиэтиологичность мужского бесплодия, сложность патогенеза заболевания, а также функциональная взаимосвязь половой сферы со всеми системами и органами создают большие трудности в разработке адекватных методов лечения. Низкая эффективность терапии также обусловлена недостатком знаний о причинах инфертильности [20,25]. Мужское бесплодие – это многофакторный синдром, включающий широкий спектр нарушений, симптом множества различных патологических состояний, затрагивающих как половую, так и другие системы организма: эндокринную, нервную, кровеносную, иммунную [1,11,13].

Согласно рекомендациям ВОЗ [20], выделяют 16 основных нозологий, каждая из которых включает

до нескольких десятков конкретных патогенетических факторов; 4 из 16 диагнозов описательные, без указания истинной причины: идиопатическая олиго-, астено-, терато- и азооспермия.

Одной из причин мужского бесплодия считают аутоиммунные реакции против сперматозоидов, которые сопровождаются выработкой антиспермальных антител/АСАТ [1,2,5]. Более 40 лет «иммунное бесплодие» было выделено в отдельную нозологию. В то же время значение АСАТ в развитии бесплодия, многие вопросы диагностики, этиологии, патогенеза, профилактики и лечения данного заболевания остаются спорными.

Известно, что аутоиммунные реакции против сперматозоидов не всегда приводят к бесплодию, и АСАТ могут быть обнаружены в значимых количествах и у фертильных мужчин [13,39]. Недавно представлены данные о наличии т.н. «холодовых» АСАТ, которые при использовании метода проточной цитофлюорометрии (ПЦМ) выявлялись в значительных количествах на сперматозоидах фертильных мужчин. Некоторые урологи и специалисты в области ЭКО не учитывают данный фактор, считая его клинически мало значимым [14,30,31].



Скептицизм относительно роли аутоиммунных реакций в развитии бесплодия, в немалой степени вызван существованием большого числа различных методов определения АСАТ, результаты которых слабо коррелируют друг с другом [4,6,15,36].

Нет единой точки зрения о том, каким образом АСАТ влияют на фертильность. Имеются данные, что АСАТ способны нарушать сперматогенез и приводить к патоспермии, препятствовать проникновению через цервикальную слизь (ЦС) и оплодотворению яйцеклетки [3,25,29]. Остается недостаточно изученным этиопатогенез данного заболевания. Показано, что к выработке АСАТ могут приводить многие воздействия: непроходимость семявынося-

щих путей, инфекции репродуктивного тракта (ИРТ), орхиты, простатиты, варикоцеле, крипторхизм, перекрут яичка и др. [7,25,32]. Имеется ассоциация системных аутоиммунных заболеваний у мужчин с появлением АСАТ [10,31]. Возможно, существует наследственная предрасположенность к развитию аутоиммунных реакций против сперматозоидов, связанная с комплексом HLA [31,33]. Показана роль гематотестикулярного барьера (ГТБ) в предотвращении аутоиммунного процесса в яичках [2,8,21]. Однако абсолютный и относительный риск развития бесплодия при действии различных повреждающих факторов остаются неизвестными. Некоторые исследователи ставят под сомнение суще-

ствование причинно-следственной связи между продукцией АСАТ и такими потенциально повреждающими факторами, как хронические урогенитальные воспалительные заболевания [7,25] и варикоцеле [3,7,17].

Большая часть «идиопатических» форм на самом деле генетически обусловлена и связана с мутациями и полиморфизмом многих генов – развитие сперматозоидов регулируют более 2000 генов, только несколько десятков из них находятся в Y-хромосоме [9,27]. Довольно широк перечень факторов внешней среды [1,11,13]. Значительную долю случаев составляют нарушения качества спермы, формально соответствующей «нормозооспермии» [22,33].

Генетические факторы бесплодия у мужчин являются чаще, чем у женщин. Существует два ведущих сценария мужского бесплодия: нарушение сперматогенеза (выработка сперматозоидов) и обтурационные причины (препятствие движению сперматозоидов). И в том, и в другом случае базовой причиной (при отсутствии иной) может являться та или иная аномалия в генетическом материале.

Известно три основных варианта генетических аномалий при мужском генетическом бесплодии:

- изменения генетического аппарата на уровне хромосом (изменение численности хромосом, различные структурные дефекты отдельных хромосом, например, потеря участка хромосомы, или напротив, удвоение хромосомного материала, иные структурные перестройки хромосом);

- мутации на уровне гена или группы генов;

- изменения на уровне тотальной ДНК сперматозоида, как, например, фрагментация ДНК-сперматозоидов (разрушение нуклеиновых цепей в ДНК сперматозоида).

Сперматогенез, который представляет собой довольно сложный биологический процесс, контролируется целым каскадом активации и деактивации определенных генов. Результатом работы этих генов является процесс созревания сперматозоидов до их функциональной способности оплодотворять. Сбой в работе этой группы генов приводит к различной степени выраженности количественно-качественных показателей спермы. Вот почему, помимо комплекса биохимических и морфологических исследований эякулята, применяются цитогенетические и молекулярно-генетические методы обследования.

Наиболее частые генетические факторы мужского бесплодия:

- аномалии AZF локуса в половой Y-хромосоме в виде делеции (потери) одного или нескольких участков Y-хромосомы. Проявляются необструктивной азооспермией (отсутствие в эякуляте сперматозоидов) или тяжелой олигоспермией (уменьшение общего количества спермы, выделяющейся во время эякуляции);

- мутации и полиморфизмы в гене муковисцидоза (CFTR). Приводят к синдрому врожденной двусторонней аплазии (отсутствие) семявыносящих протоков, обструктивной форме азооспермии;

- полиморфизмы в гене андрогенового рецептора. Могут вызывать нарушения сперматогенеза на уровне его гормональной регуляции;

- присутствие в кариотипе мужчины одной лишней X хромосомы (синдром Клайнфельтера). Патологический кариотип выглядит как кариотип 47,XXY, в норме – 46, XY.

Как известно, муковисцидоз относится к числу наиболее распространенных моногенных заболеваний в европейской популяции и в среднем встречается с частотой 1 больной ребенок на каждые 2500 новорожденных. Примерно 1 из 25 человек является гетерозиготным носителем мутации в гене *CFTR*. Мутации в гене *CFTR* приводят к нарушениям сперматогенеза различной степени тяжести, часто без манифестации других признаков муковисцидоза. Клинические проявления обычной формы муковисцидоза достаточно характерны. Избыточное выделение хлоридов приводит к гиперсекреции густой слизи в клетках эндокринной части поджелудочной железы, эпителия бронхов, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Обструктивную азооспермию находят более чем у 95% мужчин с муковисцидозом. У большинства имеется двусторонняя врожденная непроходимость проксимального отдела семявыносящего канала или придатка яичка. Тело и хвост придатков яичек, как правило, гипоплазированы, головки придатков обычно сохранены и заметно расширены. Семенные пузырьки аплазированы или гипоплазированы, характерны окклюзия, расширение и кистозная дегенерация. Характерно уменьшение объема эякулята. Тестикулярная гистология обычно показывает сохраненный сперматогенез. Фертильность сохраняется лишь у немногих мужчин с муковисцидозом. Методом выбора в лечении бесплодия у этих пациентов является ИКСИ.

Таким образом, бесплодие диагностируют у 5-7% мужчин в общей популяции [20]. Нарушение репродуктивной функции может быть вызвано генетическими, средовыми факторами, а также их сочетанием. К генетическим факторам нарушения фертильности относят хромосомные и генные мутации, эпигенетические изменения. Хромосомными аномалиями, обуславливающими нарушения фертильности у мужчин, являются числовые аномалии половых хромосом (синдром Клайнфельтера, гоносомный мозаицизм, сбалансированные структурные перестройки хромосом и несбалансированные перестройки хромосом, вариации числа копий (copy number variation)) [25].

Частыми генетическими нарушениями, которые связаны с мужским бесплодием, считаются синдром Клайнфельтера, микроделеции Y-хромосомы, мутации и полиморфизмы в гене муковисцидоза (CFTR) и в гене андрогенового рецептора (AR/HUMARA) [9]. Наиболее изученные микроструктурные хромосомные перестройки при мужском бесплодии – микроделеции длинного плеча Y-хромосомы. Их обнаруживают с частотой примерно 1 на 1000 мужчин [27]. AZF-делеции могут быть полными, то есть

целиком удаляющими один или более регион локуса AZF (AZFa, AZFb или AZFc), и частичными, не полностью захватывающими какой-либо из AZF-регионов. Почти все полные AZF-делеции являются мутациями de novo и приводят к секреторной азооспермии или олигозооспермии тяжелой степени. Влияние частичных AZF-делеций на сперматогенез и фертильность мужчин может быть негативным, а может отсутствовать [6]. Мутации гена CFTR достаточно часто встречаются у мужчин с нарушением фертильности. Они вызывают муковисцидоз, синдром врожденной двусторонней аплазии семявыносящих протоков (congenital bilateral aplasia of vas deferens, CBAVD), обструктивную форму азооспермии [7,13].

У мужчин с нарушением фертильности наблюдаются различные варианты CAG-полиморфизма в экзоне 1 гена AR/HUMARA. Нарушение сперматогенеза у носителей «длинных» (27 и более) CAG-аллелей выявляется чаще, чем у фертильных мужчин [1,9].

Анализ научных публикаций свидетельствует о том, что, несмотря на большое количество исследований, четкой классификации генетических причин мужского бесплодия, которая учитывала бы все формы и фенотипические проявления, до сих пор не существует. Мало или фрагментарно изучены сочетания различных генетических факторов, снижающих фертильность, их клинические последствия и фенотипические эффекты. Дальнейшее изучение данного вопроса очень важно как для понимания причин мужского бесплодия, выбора адекватной тактики лечения, в том числе с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, так и для планирования профилактики генетических нарушений у потомства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г. Сохранение и укрепление здоровья подростков – залог стабильного развития общества и государства (состояние проблемы) // Вестн. РАМН. – 2014. – №5-6. – С. 65-70.
2. Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.Я. Причины оксидативного стресса // Пробл. репрод. – 2008. – №3 (14). – С. 63.
3. Божедомов В.А., Николаева М.А. Ушакова И.В. и др. Способ прогнозирования нормализации репродуктивной функции мужчин после варикоцелэктомии: Патент на изобретение № 2519185, приоритет от 13.12.2012, зарегистрирован в Госреестре изобретений 11.04.2014.
4. Витязева И.И., Боголюбов С.В., Дедов И.И. Современные технологии в лечении азооспермии методом микродиссекции ТЕСЕ в программе ЭКО-ИКСИ. Ч. 1 // Пробл. эндокринологии. – 2012. – Т. 58, №5. – С. 66-74.
5. Галимова Э.Ф. Характеристика метаболизма глутатиона при идиопатическом бесплодии у мужчин // Пробл. репрод. – 2013. – №3. – С. 51-53.

6. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Винаров А.З. и др. Применение ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа в реабилитации пациентов с хроническим простатитом // Эффект. фармакотерапия. – 2013. – Т. 53. – С. 30-35.
7. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Чалый М.Е. и др. Бесплодие и патозооспермия после оперативного лечения варикоцеле // Фарматека. – 2013. – №3 (256). – С. 35-37.
8. Гончарова Н.Н., Мартышкина Е.Ю., Казначеева Т.В. и др. Медико-генетические аспекты бесплодия // Акуш., гинекол., репрод. – 2012. – №2. – С. 35-40.
9. Данилова Т.И., Тихомирова В.Ю., Мельникова Е.А., Хлудеев В.Н. Крипторхизм и современный подход к профилактике мужского бесплодия // Тихоокеанский мед. журн. – 2006. – №4. – С. 59-60.
10. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю.; ред. Муковисцидоз. (Современные достижения и актуальные проблемы): Метод. рекомендации. – 3-е изд. – М.: ООО "4TE Арт", 2008.
11. Клещев М.А., Осадчук Л.В., Гуторова Н.В. и др. Анализ сперматогенной функции у мужского населения г. Архангельска // Андрол. и генитальная хирургия. – 2011. – №2. – С. 56-60.
12. Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Первушина О.А. Этногенетические маркеры антиоксидантной системы // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – №4 (92). – С. 166-171.
13. Колесникова Л.И., Власов Б.Я., Неронова Н.А. и др. Состояние репродуктивной функции, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у мужчин с хронической монотрихомонадной инфекцией // Фундамент. иссл. – 2011. – №1.
14. Красовский С.А. Эпидемия Burkholderia cenocepacia среди взрослых больных муковисцидозом в России. Результаты // 22-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сб. тр. – М.: Дизайн Пресс, 2012. – 139 с.
15. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Самойленко В.А. и др. Закономерности распределения мутаций муковисцидоза среди больных Москвы и Московской области // Актуальные вопросы респираторной медицины: Тез. докл. 5-й науч.-практ. конф. – М., 2013. – С. 20-21.
16. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Муковисцидоз взрослых: увеличение выживаемости больных в Москве и Московской области // Тер. арх. – 2012. – №3. – С. 54-58.
17. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Роль регистра Московского региона в ведении больных муковисцидозом // Пульмонология. – 2013. – №2. – С. 27-32.
18. Красовский С.А., Петрова Н.В., Степанова А.А. и др. Клиническое течение заболевания у взрослых больных муковисцидозом – носителей "мягких" мутаций // Пульмонология. – 2012. – №6. – С. 5-11.
19. Лабыгина А.В., Загарских Е.Ю., Сутурина Л.В.,

- Курашова Н.А. Репродуктивное здоровье подростков основных этносов Восточной Сибири, проживающих в сельской местности // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – №4 (92). – С. 36-40.
20. Одинокова О.Н. Молекулярная диагностика муковисцидоза в Сибирском регионе: поиск мутаций гена CFTR // Муковисцидоз у детей и взрослых: сб. ст. и тез. 10-го юбил. нац. конгресса. – Ярославль. – 2011. – С. 60.
21. Осадчук Л.В., Еркович А.А., Татару Д.А. и др. Уровень фрагментации ДНК в сперматозоидах человека при варикоцеле и простатите // Урология. – 2014. – №3. – С. 37-43.
22. Осадчук Л.В., Клещев М.А., Темников Н.Д. и др. Высокая частота субоптимального качества спермы у жителей Сибирского региона (на примере г. Новосибирска) // Андрол. и генитальная хирургия. – 2010. – №3. – С. 52-55.
23. Петрова Н.В. Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2009.
24. Сергиенко Д.Ф. Особенности фенотипа больных с мутацией 3849+10kbC>T // Муковисцидоз у детей и взрослых. Взгляд в будущее: Сб. тез. 11-го нац. конгресса. – М., 2013. – С. 78-79.
25. Сухих Г.Т., Божедомов В.А. Мужское бесплодие: Практ. руководство для урологов и гинекологов. – М.: Эксмо, 2009. – 240 с.
26. Тюзиков И.А. Метаболический синдром и мужское бесплодие (обзор литературы) // Андрол. и генитальная хирургия. – 2013. – №2. – С. 5-9.
27. Шантанова Л.Н., Осадчук Л.В., Дашиев Б.Г. и др. Оценка репродуктивного здоровья у молодых мужчин Республики Бурятия // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – №6 (88). – С. 44-46.
28. Alshahrani S., McGill J., Agarwal A. Prostatitis and male infertility // J. Reprod. Immunol. – 2013. – Vol. 100, №1. – P. 30-36.
29. Belloc S., Benkhalifa M., Cohen-Bacrie M. et al. Sperm deoxyribonucleic acid damage in normozoospermic men is related to age and sperm progressive motility // Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 101, №6. – P. 1588-1593.
30. Camargo M., Intasqui P., Bertolla R.P. Proteomic profile of seminal plasma in adolescents and adults with treated and untreated varicocele // Asian J. Androl. – 2015. – Vol. 4.
31. Caseiro A.L., Regalo A., Pereira E. et al. Implication of sperm chromosomal abnormalities in recurrent abortion and multiple implantation failure // Reprod. Biomed. Online. – 2015. – Vol. 31, №4. – P. 481-485.
32. Esteves S.C., Chan P. A systematic review of recent clinical practice guidelines and best practice statements for the evaluation of the infertile male // Int. Urol. Nephrol. – 2015. – Vol. 47, №9. – P. 1441-1456.
33. Garg H., Kumar R. Empirical Drug Therapy for Idiopathic Male Infertility: What is the New Evidence? // Urology. – 2015. – Vol. 5.
34. Gashti N.G., Salehi Z., Madani A.H., Dalivandan S.T. 4977-bp mitochondrial DNA deletion in infertile patients with varicocele // Andrologia. – 2014. – Vol. 46, №3. – P. 258-262.
35. Gleicher N., Kushnir V.A., Barad D.H. Preimplantation geneticscreening (PGS) still in search of a clinical application: a systematic review // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2014. – Vol. 12. – P. 22.
36. Hou D., Zhou X., Zhong X. et al. Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men // Fertil. Steril. – 2013. – Vol. 100, №5. – P. 1261-1269.
37. Krausz C., Escamilla A.R., Chianese C. Genetics of male infertility: from research to clinic // Reproduction. – 2015. – Vol. 150, №5. – P. 159-174.
38. Kupka M., Calhaz-Jorge C., CastillaAlcala J.A. et al. Assistedreproductive technology in Europe: results generated from Europeanregisters by ESHRE. Preliminary results // Hum Reprod. – Abstracts ofthe 30th Annual Meeting of the ESHRE. – 2014. – P. 54-55.
39. Snow-Lisy D., SabaneghE.Jr. What does the clinician need from anandrology laboratory? // Front Biosci (Elite Ed). – 2013. – Vol. 5. – P. 289-304.
40. Wang Y.J., Zhang R.Q., Lin Y.J. et al. Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis // Reprod. Biomed. Online. – 2012. – Vol. 25, №3. – P. 307-314.
-

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У МУЖЧИН С НАРУШЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТЬЮ

Мусаходжаева Д.А., Ярмухамедов А.С.,
Файзуллаева Н.Я., Азизова З.Ш., Рузыбакиева М.Р.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Сперматогенезда ва эркакларнинг репродуктив тизимини шаклланишида қатнашувчи CFTR генининг мутациялари кўп ҳолларда эркакларнинг фертиллигини бузилишини сабабчиси ҳисобланади. Эркакларнинг бепуштлигида иммунологик реактивлигини хусусиятлари нафақат назарий ва шу билан бирга амалий қизиқишга эгадир. Бепуштлиги бўлган 135 нафар эркаклар кузатилди, улар икки гуруҳга бўлинди: CFTR генининг мутациясиз гуруҳи ва ушбу генининг мутацияли эркаклар гуруҳи. Эякулятининг таркибида яллиғланишни чақирувчи цитокинларни - IL-2, IL-6 ва TNF α миқдори текширилди. CFTR генининг мутацияси бор эркакларда цитокинларнинг даражаси ушбу генининг мутациясиз бепуш эркакларниқига нисбатан ишонарли равишда фарқланиши аниқланди.

Калим сўзлар: эркаклар бепуштлиги, генетик тадқиқотлар, муковисцидоз, цитокинлар.

На сегодня установлено, что причины мужского бесплодия очень разнообразны. В числе причин мужского бесплодия рассматриваются эякуляторные, сексуальные, анатомические изменения в строении половых органов, эндокринные расстройства, воспалительные процессы, иммунологический фактор, различные нарушения сперматогенеза, факторы внешней среды и многое другое. В структуре причин бесплодного брака мужское бесплодие занимает до 40%, и ему нужно уделять такое же пристальное внимание, как и женскому [1,3,8,10].

Известно, что генетические факторы обуславливают, по крайней мере, 30-50% всех случаев тяжелых форм бесплодия у мужчин. Сперматогенез является сложным биологическим процессом, который зависит от точно контролируемого каскада активации и деактивации определенных генов. Результатом работы этих генов является процесс созревания сперматозоидов из клеток-предшественников (сперматогониев). У человека в этот процесс вовлечено более 2 тыс. генов. Из-за генетических нарушений могут возникнуть разные по своей этиологии и степени тяжести формы бесплодия: от незначительных нарушений сперматогенеза до полной дисфункции гонад [2-4,6,7].

Обструктивная и необструктивная форма азооспермии могут быть вызваны разными внешними причинами (травмы, инфекции, вазэктомия) или генетическими факторами. Среди генных факторов,

SUMMARY

Mutations in the CFTR gene, which are involved in spermatogenesis or the formation of the male reproductive system, in many cases cause impaired male fertility. The features of immunological reactivity in male infertility are of not only expressed theoretical but also practical interest. The study involved 135 men with infertility, who were divided into 2 groups: a group of men without CFTR gene mutations and a group with CFTR gene mutations. In the ejaculate, the level of pro-inflammatory cytokines - IL-2, IL-6 and TNF α - was determined. It was revealed that in men with the presence of CFTR gene polymorphism, the levels of the studied cytokines in the seminal fluid significantly differ from those in men with infertility who do not have mutations in the CFTR gene

Key words: male infertility, genetic research, cystic fibrosis, cytokines.

связанных с азооспермией, наиболее частыми являются мутации/варианты гена CFTR [11]. Они могут вызывать муковисцидоз (МВ) и синдром СВАВД (congenital bilateral atretia of vas deferens), приводя к двусторонней аплазии и непроходимости семявыносящих протоков.

МВ – одно из наиболее частых моногенных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, частота которого в Российской Федерации в среднем составляет 1 на 10 тыс. населения. МВ характеризуется прогрессирующим течением и поражением органов дыхательной и пищеварительной системы. Более чем у 95% мужчин с МВ и у всех пациентов с синдромом СВАВД имеется бесплодие вследствие обструктивной азооспермии. У 88% мужчин с МВ отмечают двустороннюю обструкцию семявыносящих путей на уровне эпидидимиса и/или семявыносящих протоков (vas deferens), аплазию семенных пузырьков [9]. Характерными сперматологическими признаками этих нарушений являются азооспермия, олигоспермия, pH <7,0 и низкий уровень фруктозы и α -гликозидазы в эякуляте [7].

Для решения проблемы деторождения мужчинам с МВ и синдромом СВАВД необходимо выполнение биопсии тестикул (которая эффективна в 85-90% случаев) с последующим проведением процедуры ЭКО/ICSI. Перед проведением программ вспомогательных репродуктивных технологий данным пациентам и их супругам необходимо пройти

медико-генетическое обследование и консультирование. В случае выявления патогенных вариантов гена CFTR у супруга данным парам необходимо проведение преимплантационного генетического тестирования эмбрионов на МВ [8,9,10,12,16].

Мутации гена CFTR. Трансмембранный регулятор муковисцидоза (англ. CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) – это белок, участвующий в транспорте ионов хлора через мембрану клетки. Такое же название имеет ген, кодирующий этот белок. Наличие мутаций в обеих копиях гена CFTR ведет, как правило, к развитию самого распространенного наследственного аутосомно-рецессивного моногенного заболевания – муковисцидоза, а также может быть причиной мужского бесплодия [12,15]. Ген CFTR человека расположен на длинном плече хромосомы 7 в области q31. На данный момент известно более 900 видов различных мутаций гена CFTR. Около 70% случаев заболевания муковисцидозом обусловлено делецией трех пар оснований, кодирующих аминокислоту фенилаланин в 508-м положении трансмембранного регуляторного белка – delF508. Помимо этого, наблюдаемая у мужчин обструктивная азооспермия в 25% случаев является следствием одностороннего или двустороннего врожденного отсутствия семьявыносящих протоков, которое возникло вследствие мутаций в гене CFTR.

Изучение особенностей иммунологической реактивности при мужском бесплодии имеет не только выраженный теоретический, но и практический интерес. Особо следует подчеркнуть отсутствие сведений о состоянии цитокинового профиля и его взаимосвязи с параметрами иммунитета при бесплодии у мужчин, а также влияния этих нарушений на процессы сперматогенеза [4,9,11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей иммуногенетических факторов и их сочетаний, влияющих на мужскую репродуктивную функцию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе кафедры урологии и андрологии ТаШИУВ были обследованы 135 мужчин в возрасте от 28 до 45 лет с нарушенной фертильностью. Проводили стандартное спермиологическое, молекулярно-

генетическое (полиморфизмов гена CFTR) и иммунологическое (уровни ИЛ-2, ИЛ-6 и TNF-α) исследование. По результатам иммуногенетических исследований по определению полиморфизма гена CFTR было сформировано 2 группы: 1-я группа – 117 мужчин, у которых не был выявлен полиморфизм гена CFTR, 2-я группа – 18 мужчин, имеющих мутации гена CFTR (F508del, CFTRdele2,3 (21kb), 2143delT, 2184insA, G542X, W1282X, N1303K, 3849+10kbC>T). Молекулярно-генетическое исследование выполняли на ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови спиртово-солевой обработки по Миллеру. Ген CFTR анализировали на наличие 8 наиболее часто встречающихся мутаций (F508del, CFTRdele2,3 (21kb), 2143delT, 2184insA, G542X, W1282X, N1303K, 3849+10kbC>T) аллель специфическим методом ПСР при помощи тест-систем «Муковисцидоз» (НПО Литех, Россия).

Концентрацию провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6 и TNF-α) определяли в эякуляте методом ИФА с использованием тест наборов «АО Вектор-Бест» (СПб, Россия). Контрольную группу составили 20 практически здоровых мужчин, состоящих в браке и имеющих детей.

Статистический анализ проводили с помощью программы Excel из пакета программ Microsoft Office 2013, используя точный критерий χ² Пирсона. Значимыми считали различия при уровне вероятности p<0,05, использовали стандартные программы (MS Excel 2002, Statistica 6,0). Степень достоверности различия между группами оценивали по критерию Фишера – Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при p<0,05; p<0,01; p<0,001.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических данных показал, что доля пациентов с первичным бесплодием составила 79,4%, с вторичным – 19,8%. Продолжительность бесплодия – 4,9±3,7 года (min – 1 год, max – 10 лет). При изучении возрастного анамнеза было выявлено, что в среднем возраст мужчин составил 32,8±6,1 года. Более подробный анализ представлен в таблице 1. Как видно из таблицы, средний возраст в зависимости от групп различается. Минимальный возраст у мужчин 1-й группы был в пределах 22 лет, максимальный – 35 лет.

Таблица 1

Возрастная характеристика обследованных мужчин

Возраст, лет	Мужчины с бесплодием, n=135	
	1-я группа	2-я группа
Средний	29,6±2,3	35,8±2,6
Минимальный	22	26
Максимальный	35	42

У мужчин 2-й группы минимальный возраст составил 26 лет, максимальный – 42 года.

В структуре патозооспермии у мужчин обеих групп преобладала астенозооспермия, далее следовали: олигозооспермия, астенотератозооспермия, тератозооспермия и азооспермия (табл. 2).

Ранее нами был проведен популяционный срав-

нительный анализ 4 основных полиморфизмов гена CFTR: F508del; G542X; N1303K; W1282X. Результаты исследований показали, что практическое значение в узбекской популяции имеет полиморфизм F508del в экзоне 10.

При проведении сравнения узбекской популяции с представителями немецкой, румынской, вен-

герской, еврейской, бразильской, колумбийской, турецкой популяций по распространенности рискового аллеля данного полиморфизма выявлены ста-

статически значимые различия со всеми, кроме евреев ашкенази и турок [14].

Таблица 2

Распределение обследованных мужчин в зависимости от формы патозооспермии, %

Форма патологии	Мужчины с бесплодием, n=135	
	1-я группа	2-я группа
Астенозооспермия	34	29
Олигозооспермия	23	22
Астенотератозооспермия	17	21
Тератозооспермия	11	9
Азооспермия	15	19

С целью изучения особенностей генетического вклада гена CFTR в развитие бесплодия у мужчин в данном исследовании было проанализировано 8 наиболее частых мутаций гена CFTR, ассоциированных с муковисцидозом. При проведении молекулярно-генетических исследований у 18 (13,3%) мужчин были выявлены тяжелые мутации гена CFTR – F508del, W1282X и N1303K в гетерозиготном состоянии.

Мутации в гене CFTR может быть причиной некоторых форм азооспермии или олигозооспермии и передаваться по наследству. Известно, что среди мужчин с бесплодием мутации гена CFTR (кодирует специальный трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза) и W1282X вариант гена CFTR приводит к замене нуклеотида в 20 экзоне, приводящий к образованию стоп-кодона, а N1303K приводит к замене аспаргина на лизин. Частота носительства для отдельных мутаций гена муковисцидоза у мужчин с бесплодием составляет 12% [8]. У мужчин нами были выявлены мутации в гене CFTR delF508, W1282X, N1303K, которые встречались в 6,9% случаев.

Были проанализированы уровни провоспалительных цитокинов – ИЛ-2, ИЛ-6 и TNF-α в семенной жидкости. Обнаруженные изменения изученных цитокинов проявлялись повышенным их содержанием как в 1-й, так и во 2-й группе (рисунок). По результатам ИФА было установлено, что уровень ИЛ-2 в 1-й группе варьировал в пределах от 20 до 55 пг/мл со средним значением 49,6±2,3 пг/мл. Во 2-й группе этот показатель был в 2,3 раза контроля и в среднем составил 56,8±2,6 пг/мл (p<0,001) с разбросом данных от 35 до 65 пг/мл.

По данным ряда авторов, ИЛ-6 обеспечивает быстрое увеличение количества сперматогониев и дифференцировку зародышевых клеток и клеток Сертоли [5,13]. В наших исследованиях уровень ИЛ-6 у пациентов 1-й группы варьировал от 15 до 30 пг/мл, среднее значение концентрации ИЛ-6 по группе составило 27,4±1,2 пг/мл, что было в 1,4 раза ниже контроля (p<0,01). Во 2-й группе этот показатель варьировал в пределах от 0 до 40,0 пг/мл при среднем значении 18,6±1,0 пг/мл, что было в 2 раза ниже контрольных значений (p<0,001).

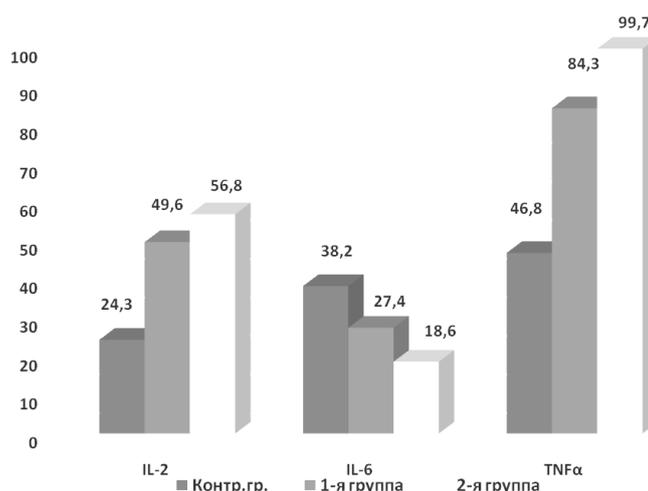


Рис. Уровень цитокинов в семенной жидкости обследованных мужчин, пг/мл.

Наконец, уровень TNF-α у пациентов 1-й группы варьировал в пределах от 35 до 120 пг/мл. При этом среднее значение концентрации TNF-α составило 84,3±2,2 пг/мл, что в 1,8 раза превышало контрольные значения (p<0,01). Во 2-й группе этот по-

казатель варьировал от 50 до 135 пг/мл при среднем значении 99,7±2,4 пг/мл, что было в 2,1 раза выше контроля (p<0,001).

Таким образом, у мужчин с наличием полиморфизма гена CFTR уровень изученных цитокинов в

семенной жидкости достоверно отличается от такового у мужчин с бесплодием, не имеющих мутаций в гене CFTR.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетические факторы являются частой причиной аномалий формирования пола и тяжелых форм бесплодия. В мультифакторной патологии репродукции они играют роль предрасполагающих к нарушению фертильности факторов, определяют генетический фон репродуктивного здоровья. Несмотря на значимость генетических факторов в репродукции, медико-генетическое обследование пациентов с проблемами деторождения проводится недостаточно тщательно.

В настоящее время использование геномных технологий только входит в практику обследования пациентов и супружеских пар с нарушением репродукции. Перспективы их широкого применения несомненны. Новые знания о природе генетически обусловленных нарушений репродукции позволят повысить эффективность диагностики, выбрать тактику решения проблем репродукции и профилактики генетических заболеваний. Учитывая высокую частоту генетических нарушений, особенно у мужчин с тяжелыми формами нарушений репродукции, всем пациентам с бесплодием необходимо рекомендовать медико-генетическое обследование и консультирование. Из результатов проведенного исследования также следует, что определение уровней провоспалительных цитокинов целесообразно именно в комплексе, так как любой из выше приведенных факторов поодиночке не дает полного представления о характере происходящих процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винник Ю.Ю., Борисов В.В. Диагностика мужского бесплодия: современное состояние проблемы: Клиническая лекция // *Consilium Medicum*. – 2017. – Т. 19, №7. – С. 65-69.
2. Гончарова Н.Н., Мартышкина Е.Ю., Казначеева Т.В. и др. Медико-генетические аспекты бесплодия // *Акуш., гинекол., репрод.* – 2012. – №2. – С. 35-40.
3. Гончарова Н.Н., Мартышкина Е.Ю., Казначеева Т.В. и др. Медико-генетические аспекты бесплодия // *Акуш., гинекол., репрод.* – 2012. – Т. 6, №2. – С. 35-40.
4. Доценко А.А., Полевщиков А.В. Значение комплексной оценки уровней антимюллеровского гормона, интерлейкина-8 и с3 компонента комплемента в семенной плазме для прогнозирования способности сперматозоидов к оплодотворению // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – №5.
5. Зинченко Ю.С. Осложнения муковисцидоза у пациентов взрослого возраста: европейский и отечественный опыт // *ТубИнформ*. – 2017. – Т. 1, №2. – С. 5-14.
6. Клиническая иммунология; Под ред. А.М. Земскова, В.М. Земскова, А.В. Караулова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 167 с.
7. Корнеева И.Е. Общая концепция диагностики и классификации форм бесплодия. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: Руководство; Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. – 2-е изд. испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 21-52.
8. Курило Л.Ф., Сорокина Т.М., Черных В.Б. и др. Структура генетически обусловленных заболеваний органов репродуктивной системы // *Андрол. и генитальная хирургия*. – 2011. – №3. – С. 17-26.
9. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // *Цитокины и воспаление*. – 2004. – Т. 3, №2. – С. 16-21.
10. Тарасова М.Н. Иммунологические аспекты нарушения сперматогенеза у мужчин с бесплодием: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2009. – 25 с.
11. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой регуляции // *Иммунология*. – 2001. – №5. – С. 4-15.
12. Черных В.Б., Курило Л.Ф. Комплексное молекулярно-генетическое обследование мужчин с бесплодием // *Мужское здоровье и долголетие: Сб. материалов 5-го Рос. научн. форума*. – М., 2007. – С. 96.
13. Черных В.Б., Соловова О.А. Мужское бесплодие: взгляд генетика на актуальную проблему // *Consilium Medicum*. – 2019. – Т. 21, №7. – С. 19-24.
14. Fayzullayeva N.Ya., Musakhodjaeva D.A., Azizova Z.Sh. Comparative analysis of polymorphism of the CFTR gene in uzbek population // *Europ. J. Pharmac. Med. Res.* – 2019. – Vol. 1. – P. 118-120.
15. Safarinejad M., Shafiei N., Safarinejad S. Relationship between genetic polymorphisms of methylenetetra-hydrofolate reductase (C677T, A1298C, and G1793A) as risk factors for idiopathic male infertility // *Reprod. Sc.* – 2011. – Vol. 3. – P. 304-315.
16. Wang W., Lu N., Xia Y. et al. FAS and FASLG polymorphisms and susceptibility to idiopathic azoospermia or severe oligozoospermia // *Reprod. Biomed. Online*. – 2009. – Vol. 1. – P. 141-147.

УДК: 616.155.294-07-08

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TNF- α (rs1800629) В РАЗВИТИИ ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Абдулахатов Б.Ш., Каримов Х.Я., Маткаримова Д.С., Бобоев К.Т.
Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр гематологии,
Ташкентская медицинская академия

XULOSA

Tadqiqotning maqsadi. Trombotsitopatiyaning (TP) rivojlanishi bilan TNF- α genining polimorfik variantini (rs1800629) nojo'ya genotiplarini tashish o'rtasidagi mumkin bo'lgan assosiasiyalarni o'rganish.

Materiallar va usullar: Tadqiqotga trombotsitopatiya bilan kasallangan 69 nafar bemor (18 yoshdan 23 yoshgacha) va taqqoslanadigan yoshdagi gemostatik tizimi patologiyasiz 73 nafar shartli sog'lom shaxslar kiritildi. TNF- α genining (rs1800629) polimorfizmi SNP-PCR usuli bilan aniqlandi.

Natijalar va ularni muhokama qilish. TNF- α genining rs1800629 polimorfizmining G/A genotipik variantini yalliglanishni chaqiruvchi sitokinni produksiyasini faollanishi va kasallikni rivojlanishi hamda klinik okimini belgilab berishligi bilan assosiasiyasi aniqlandi. TNF- α genining rs1800629 polimorfizmini G/A genotipini tashuvchilarning xarbiy xizmatga chaqiriluvchilarida TPni shakllanishining xavfi 2,6 baravarga ortishi aniqlandi ($\chi^2 = 6,9$; $p = 0,01$).

Kalit so'zlar: xarbiy xizmatga chaqiriluvchilar, yoshlar, trombotsitopatiya, TNF- α gen polimorfizmi (rs1800629), genotip, uyushma, rivojlanish xavfi.

Сегодня в механизмах развития заболеваний важное место отводится генетическим полиморфизмам [4,7]. Под воздействием провоцирующих факторов запускаются пусковые процессы, приводящие к их гиперэкспрессии, результатом которых становятся сложные сдвиги в организме, инициирующие развитие того или иного заболевания [1,5].

Изучение этиопатогенеза тромбоцитопатии показало, что одним из частых провоцирующих факторов, приводящих к развитию тромбоцитопатии, является воспалительный процесс, а именно начало заболевания нередко ассоциируется с перенесенными бактериальными и вирусными инфекциями [3,6,9]. Вместе с этим воспаление регулируется медиаторами, поддерживающими этот процесс, а также медиаторами, подавляющими воспаление [8]. При этом доказано, что в инициации воспаления ведущую роль играют такие провоспалительные цитокины как фактор некроза опухоли (TNF- α) [7].

В связи с этим анализ распределения аллельного и генотипического варианта гена варианта гена

Summary

The aim of the study. The study of possible associations between the carriage of unfavorable genotypes of the polymorphic variant of the TNF- α gene (rs1800629) with the development of thrombocytopathy.

Material and methods: the study included 69 patients with thrombocytopathy (aged 18 to 23 years) and 73 conditionally healthy individuals without a pathology of the hemostasis system of a comparable age. TNF- α gene polymorphisms (rs1800629) were detected by SNP-PCR.

Results and its discussion. The predisposing effect of the genotypic variant G / A polymorphism rs1800629 of the TNF- α gene, which is associated with an increase in the production of proinflammatory cytokine, on the development and clinical course of TP was revealed. The risk of TP formation in conscripts of carriers of the G / A genotype of the rs1800629 polymorphism of the TNF- α gene significantly increases by 2.6 times ($\chi^2 = 6.9$; $p = 0.01$).

Key words: conscripts, thrombocytopathy, TNF- α gene polymorphism (rs1800629), genotype, association, development risk.

TNF- α (rs1800629) у призывников с тромбоцитопатией (ТП), а также определение роли носительства неблагоприятных генотипов полиморфизма этого гена в формировании ТП имеет особое значение [2,10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение возможных ассоциаций между носительством неблагоприятных генотипов полиморфного варианта гена TNF- α (rs1800629) с развитием тромбоцитопатии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением были 69 граждан мужского пола узбекской национальности в возрасте от 18 до 23 лет (средний возраст $20,2 \pm 0,2$ года) с диагностированной тромбоцитопатией, проходивших медосмотр и анкетирование в районных, городских и областных медицинских комиссиях по освидетельствованию призывников Республики (основная группа). Контрольную группу составили 73 условно здоровых людей сопоставимого возраста без пато-

логии системы гемостаза (контрольная группа).

Детекция полиморфизмов генов TNF- α (rs1800629) проводилась методом SNP-ПЦР на программируемом термоциклере фирмы «Applied Biosystems» 2720 (США) с использованием тест-систем компании «Литех» (Россия) согласно инструкции производителя. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета ста-

тистических программ Open Epi, Version 9.3.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма гена TNF- α (rs1800629) в группе больных призывников с ТП и лиц контрольной группы представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма гена TNF- α (rs1800629) у обследованных лиц, абс. (%)

Группа	Частота аллелей		Частота распределения генотипов		
	G	A	G/G	G/A	A/A
Основная, n=69	110 (79,7)	28 (20,3)	42 (60,9)	26 (37,7)	1 (1,4)
Контрольная, n=73	134 (91,8)	12 (8,2)	61 (83,6)	12 (16,4)	-

Из таблицы видно, что аллель G у пациентов с ТП встречается реже, чем у лиц контрольной группы (соответственно в 79,7 и 91,8% случаев), тогда как неблагоприятный аллель A, напротив, при ТП обнаруживается чаще, чем в контроле (в 20,3 и 8,2%).

Кроме того, гомозиготный генотип G/G в группе ТП наблюдался в 60,9%, а в контрольной группе – в 83,6% случаев. В отношении гетерозиготного неблагоприятного генотипа G/A установлено, что среди призывников с ТП он выявлялся в 37,7%, а в контроле – у 16,4% обследованных. Вместе с этим важным фактом явилось обнаружение крайне редко встречающегося мутантного генотипа A/A в группе с ТП – в 1,4%.

Далее нами изучено распределение частот генотипов полиморфизма гена TNF- α (rs1800629) на соответствие равновесию Харди – Вайнберга ($p > 0,05$). Частота дикого генотипа G/G полиморфизма TNF- α (rs1800629) среди призывников с ТП наблюдалась у 0,61%, при этом ожидаемая его частота составила 0,63%. Генотипы G/A и A/A обнаружены соответственно у 0,38 и 0,015% обследованных, ожидаемые их частоты – 0,33 и 0,04% ($\chi^2=1,9$; $P=0,17$).

В контрольной группе наблюдаемая частота гомозиготного генотипа G/G составила 0,76%, гетерозиготного генотипа G/A – 0,14%, а ожидаемые их частоты составили соответственно 0,69 и 0,29%. Мутантный генотип у лиц этой группы не выявлен, но при этом ожидаемая его частота составляла 0,04% ($\chi^2=0,585$; $P=0,44$).

Статистически незначимые различия в распределении ожидаемых и наблюдаемых частот генотипов полиморфизма гена TNF- α (rs1800629) в группе ТП и контроле свидетельствуют об их соответствии равновесию Харди – Вайнберга ($p > 0,05$).

При анализе различий в частоте встречаемости аллелей и генотипов в группе призывников ТП и у лиц контрольной группы выявлено следующее: частота благоприятного аллеля G у призывников с ТП наблюдалась реже, чем в контрольной группе, при этом различие имело статистически значимый характер, тогда как неблагоприятный аллель A у призывников с ТП, напротив, почти в 3 раза превышал его долю у условно-здоровых лиц ($\chi^2=8,54$; $p=0,01$; OR=2,8424; 95% CI - 1,3811 - 5,8498). Статистически значимое различие в носительстве аллеля A свидетельствует о наличии его ассоциации с риском развития ТП.

Такие же особенности наблюдались и в отношении частоты генотипов, а именно различие в носительстве генотипа G/G гена TNF- α (rs1800629) между изученными группами было статистически значимым ($\chi^2=3,9$; $p=0,05$; OR=0,61; 95% CI-0,3736-0,9947), а доля неблагоприятного генотипа G/A у призывников с ТП достоверно превышала его значения в контроле в 2,6 раза ($\chi^2=6,9$; $p=0,01$; OR=2,5923; 95% CI-1,2510-3,3716). В частоте мутантного генотипа A/A, наблюдавшегося в единичном случае в группе с ТП, не отличалось значимым различием по сравнению с контролем, в котором данный генотип не выявлялся (табл. 2).

Таблица 2

Различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма гена TNF- α (rs1800629) у обследованных лиц, абс. (%)

Полиморфизм	Аллель и генотип	Контрольная группа, n=73	Основная группа, n=69	Достоверность
308 G/A TNF- α	аллель	G	134(91,8)	110 (79,7) $\chi^2=8,54$ $p=0,01$; OR=0,3518 95% CI-0,1709-0,7240
		A	12 (8,2)	28 (20,3) $\chi^2=8,54$; $p=0,01$; OR=2,8; 95% CI-1,3811-5,8498
	генотип	G/G	61 (83,6)	42 (60,9) $\chi^2=3,9511$; $p=0,05$; OR=0,6096; 95% CI-0,3736-0,9947
		G/A	12 (16,4)	26 (37,7) $\chi^2=6,9$; $p=0,01$; OR=2,6; 95% CI-1,2510-3,3716
		A/A	-	1 (1,4) $p > 0,05$

Следовательно, установленное достоверное увеличение неблагоприятного генотипа G/A в группе

призывников с ТП доказывает его вовлеченность в механизмы формирования ТП и повышает риск раз-

вития заболевания в 2,6 раза.

Для оценки прогностической значимости изученного полиморфизма гена TNF- α (rs1800629) мы оценили показатели чувствительности (SE) и специфичности (SP) в группах обследованных, которые демонстрируют средние значения соответственно

0,28 и 0,85. Рассчитанные показатели AUC (AUC=0.57) демонстрируют уровень эффективности прогнозирования в качестве самостоятельного генетического маркера при значениях ($\chi^2=3.6$; $p=0.056$; OR=2.2) (табл. 3).

Таблица 3

Показатели диагностической и прогностической эффективности полиморфизма гена TNF- α (rs1800629)

М	Генотип	Прогностический показатель					
		Se, % (95% CI)	Sp, % (95% CI)	AUC	OR (95% CI)	χ^2	P
Основная, n=69	C/T	0.28 (0.19-0.39)	0.85 (0.75 – 0.91)	0.57	2,2 (0,97–4,96)	3,6	0,056

Примечание. Sensitivity (SE) – чувствительность; Specificity (SP) – специфичность; 95%CI confidence interval (95%CI) – 95% доверительный интервал; (AUC) – классификатор; odds ratio (OR) – отношения шансов.

Таким образом, проведенный анализ показал, что, наряду со стандартными клинико-лабораторными исследованиями, весьма важным и необходимым является проведение молекулярно-генетических тестов с целью выявления генетических маркеров, повышающих риск развития ТП. В частности, при обследовании пациентов с ТП важно определение носительства неблагоприятного генотипа G/A полиморфного варианта гена TNF- α (rs1800629), что позволяет прогнозировать развитие заболевания.

ВЫВОДЫ:

1. Выявлено предрасполагающее действие генотипического варианта G/A полиморфизма rs1800629 гена TNF- α , ассоциирующееся с увеличением продукции провоспалительного цитокина, на развитие и клиническое течение ТП.

2. Риск формирования ТП у призывников – носителей генотипа G/A полиморфизма rs1800629 гена TNF- α – значимо увеличивается в 2,6 раза ($\chi^2=6.9$; $p=0.01$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Полохов Д.М., Пантелеев М.А. Современные подходы в лабораторной диагностике тромбоцитарного гемостаза // Hematology. Transfusiology. Eastern Europe. – 2016. – Vol. 2, №2. – P. 270-290.
2. Татанова Д.В., Рзянкина М.Ф. Оценка состояния здоровья юношей при первоначальной постановке на воинский учет // Рос. педиатр. журн. – 2012. – №1. – С. 43-46.

3. Федорова Д.В. Диагностика наследственной патологии тромбоцитов у детей и подростков с геморрагическим синдромом: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2020. 190 с.
4. Шитикова А.С. Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные. – СПб: ИИЦ ВМА, 2008. – 320 с.
5. Cullinane A.R., Curri J.A., Carmona-Rivera C. et al. A BLOC-! Mutation screen reveals that PLDN is mutated in Hermansky-Pudlak syndrome type 9 // Amer. J. Hum. Genet. – 2011. – Vol. 88, №6. – P. 778-787.
6. Disorders NOFr. NORD Resource Guide Orphan Disease Update [Newsletter]. – 2019. Available from: <https://rarediseases.org>.
7. Gresele P., Harrison P., Bury L. et al. Diagnosis of suspected inherited platelet function disorders: results of a worldwide survey // J. Thromb. Haemost. – 2014. – Vol. 12. – P. 1562-1569.
8. Gresele P. Subcommittee on Platelet Physiology of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Diagnosis of inherited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH // J. Thromb. Haemost. – 2015. – Vol. 13, №2. – P. 314-322.
9. Harrison P., Mackie I., Mumford A. et al. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function // Brit. J. Haematol. – 2011. – Vol. 155. – P. 30-44.
10. Lambert M.P. Update on the inherited platelet disorders // Curr. Opin. Hematol. – 2015. – Vol. 22, №5. – P. 460-466.

УДК: 616.155.294-07-08

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ИЛ-6 (С174G) У ЮНОШЕЙ С ТРОМБОЦИТОПАТИЕЙ

Абдулахатов Б.Ш., Каримов Х.Я., Маткаримова Д.С., Бобоев К.Т.
Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр гематологии,
Ташкентская медицинская академия

XULOSA

Tadqiqotning maqsadi. Trombositopatiya (TP) bilan xastalangan xarbiy xizmatga chaqiriluvchilardagi IL6 genining (C174G) polimorf variantining allellari va genotiplarining tarqalish xususiyatlarini o'rganish.

Materiallar va usullar: Tadqiqotda trombositopatiya bilan kasallangan 69 nafar bemor (18 yoshdan 23 yoshgacha) va taqqoslanadigan yoshdagi gemostatik tizim patologiyasiz 73 nafar shartli sog'lom shaxslar qatnashdi. IL6 (C174G) gen polimorfizmini aniqlash SNP-PCR tomonidan amalga oshirildi.

Natijalar va uni muhokama qilish. Xarbiy xizmatga chaqiriluvchilarda TP rivojlanishi bilan IL6 genining 174G/G genotipik variantining yuqori darajada birlashishi aniqlandi. Ushbu genotipik variantni namoyonligi draftelarda TP rivojlanishini xavf omilidir ($OR = 4,13$; $\chi^2 = 5,3$; $p = 0,025$).

Kalit so'zlar: xarbiy xizmatga chaqiriluvchilar, trombositopatiya, TNF- α gen polimorfizmi (rs1800629), genotip, uyushma, rivojlanish xavfi.

Наблюдаемый в последние десятилетия прогресс медицины в значительной степени обусловлен успехами в области молекулярной генетики человека. В первую очередь, это связано с завершением в 2003 году проекта «Геном человека», приведшим не только к идентификации всех генов, но и к определению молекулярной природы подавляющего большинства белков [12].

В настоящее время проводится планомерный поиск ассоциаций между различными патологическими состояниями человека и структурными особенностями его генома [15]. Созданы предпосылки для перехода от классической систематизации болезней, основанной, главным образом, на клинико-патологических критериях, к молекулярно-генетической, а точнее к биохимической классификации [3].

Параллельно с этими исследованиями огромными темпами совершенствуются молекулярно-генетические технологии, позволяющие, с одной стороны, тестировать состояния генов у отдельных индивидуумов, а с другой, изучать на уровне целого генома закономерности развития нормальных и патологических процессов [14]. Таким образом создается база для разработки новых персонализированных методов патогенетической терапии, направленных на лечение самого больного, а не болезни [4].

SUMMARY

Purpose of the study. To study the features of the prevalence of alleles and genotypes of the polymorphic variant of the IL6 gene (C174G) in conscripts with thrombocytopathy.

Material and methods: The study included 69 patients with thrombocytopathy (aged 18 to 23 years) and 73 conditionally healthy individuals without a pathology of the hemostasis system of a comparable age. Detection of IL6 (C174G) gene polymorphisms was carried out by SNP-PCR.

Results and its discussion. A significant association of the genotypic variant 174G / G of the IL6 gene with the development of TP in conscripts was revealed. Carriage of this genotypic variant is a risk factor for the development of TP in conscripts ($OR = 4.13$; $\chi^2 = 5.3$; $p = 0.025$).

Key words: conscripts, thrombocytopathy, TNF- α gene polymorphism (rs1800629), genotype, association, development risk.

Одним из современных подходов к предупреждению развития той или иной патологии является генетическое прогнозирование риска ее формирования. В последние годы открывается все больше факторов, свидетельствующих о генетической предрасположенности к развитию многих заболеваний, что позволяет относить их к мультифакторной патологии, когда неблагоприятные воздействия внешней среды проявляются только при наличии указанного предрасположения [5].

Также разрабатываются и активно внедряются в практику новые методы выявления нарушений тромбоцитарной функции, ключевую роль среди которых играют геномные методы последнего поколения [2,9]. Картина молекулярных нарушений непрерывно пополняется новыми данными. Так, многие из нарушений функции тромбоцитов удалось связать не просто с отсутствием тех или иных рецепторов или гранул, а с дефектами сигнальных путей: дефицитом CalDAG-GEFI, дефицитом цАМФ-зависимой протеинкиназы и др. [8,13]. Комплексные нарушения функции тромбоцитов, приводящие к возникновению кровотечений, связаны с мутациями в факторах транскрипции RUNX1 и FLI1 [10].

Примером современного масштабного проекта по выявлению нарушений функции тромбоцитов может быть английский проект «Генотипирование и

фенотипирование тромбоцитов» [11]. Развитие молекулярно-биологических методов позволило к настоящему времени выявить молекулярные механизмы, лежащие в основе большинства наследственных тромбоцитопатий, то есть установить ассоциации функциональных и морфологических нарушений с мутациями в генах определенных белков тромбоцитов и/или мегакариоцитов [6].

В настоящее время известно, что в пределах каждой популяции у индивидуумов имеются наследственные вариации в последовательности ДНК, называемые полиморфизмами, которые встречаются в человеческом геноме с частотой 1 на 1000 пар оснований. Несмотря на столь высокую распространенность, лишь небольшая из них является функционально значимой, то есть приводит к изменению продукции белков, в частности цитокинов, тем самым, определяя индивидуальный ответ организма на повреждающие факторы [1]. Предполагается, что полиморфизм генов цитокинов может влиять на интенсивность воспалительного процесса и скорость развития заболевания. Исследования в данном направлении углубят представления об иммунном звене патогенеза ТП и на основании молекулярно-генетических исследований позволят разработать новые эффективные методы прогнозирования течения заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма гена ИЛ-6 (С174G) в контрольной группе и у пациентов с ТП, абс. (%)

Группа	Частота аллелей		Частота распределения генотипов		
	С	G	С/С	С/G	G/G
Основная, n=69	89 (64,5)	49 (35,5)	31 (44,9)	27 (39,1)	11 (15,9)
Контрольная, n=73	112 (76,7)	34 (23,3)	42 (57,5)	28 (38,4)	3 (4,1)

У призывников с ТП и в контрольной группе доля носительства аллеля С составила соответственно 64,5 и 76,7%. В то же время аллель G регистрировался у 35,5% призывников с ТП и у 23,3% лиц контрольной группы. Частота дикого генотипа С/С составила соответственно 44,9 и 57,5%. Доля гетерозиготного генотипа С/G в изученных группах почти не различалась: соответственное 39,1 и 38,4%. Однако носительство мутантного генотипа G/G, у призывников с ТП регистрировалось чаще, чем в контроле (соответственно в 15,9 и 4,1%).

Изучение особенностей распространенности аллелей и генотипов полиморфного варианта гена ИЛ-6 (С174G) у призывников с тромбоцитопатией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводились у 69 граждан мужского пола узбекской национальности в возрасте от 18 до 23 лет (средний возраст 20,2±0,2 года) с диагностированной тромбоцитопатией, проходивших медосмотр и анкетирование в районных, городских и областных медицинских комиссиях по освидетельствованию призывников республики (основная группа). В контрольную группу включены 73 условно здоровых лица сопоставимого возраста без патологии системы гемостаза.

Детекция полиморфизмов генов ИЛ-6 (С174G) проводилась методом SNP-ПЦР на программируемом термоциклере фирмы «Applied Biosystems» 2720 (США), с использованием тест-систем компании «Литех» (Россия), согласно инструкции производителя. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ OpenEpi, Version 9.3.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ИЛ-6 (С174G) относится к группе провоспалительных цитокинов, которые инициируют воспалительные процессы. С учетом этих фактов нами изучены особенности ИЛ-6 (С174G) у призывников с ТП и у лиц контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1

Изучение распределения частот генотипов полиморфизма гена ИЛ-6 (С174G) на соответствие равновесию Харди – Вайнберга ($p > 0,05$) показало, что дикий генотип С/С полиморфизма среди призывников с ТП регистрировался у 0,45% случаев, при этом ожидаемая его частота составила 0,42%. Неблагоприятный генотип С/G наблюдался в 0,40% случаев, при этом ожидаемая его частота составила 0,46%. Кроме того, наблюдаемая и ожидаемая частоты мутантного генотипа G/G составили соответственно 0,16 и 0,16% (табл. 2).

Таблица 2

Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма гена ИЛ-6 (С174G) по РХВ у призывников с ТП

Аллель	Частота аллелей		χ^2	p
	наблюдаемая	ожидаемая		
С	0,64			
G	0,36			
Генотип	Частота генотипов		0,22	
	наблюдаемая	ожидаемая		
С/С	0,45	0,42	0,19	
С/G	0,40	0,46	0,68	
G/G	0,16	0,13	0,60	
Всего	1	1	1,5	

В контрольной группе наблюдаемая частота дикого генотипа С/С почти соответствовала его ожидаемой частоте (соответственно 0,58 и 0,59%). Наблюдаемая частота гетерозиготного генотипа составила 0,38%, а ожидаемая его частота была равна 0,36%. Мутантный генотип G/G наблюдался в 0,04% случаев, а ожидался в 0,054%.

Как в группе призывников с ТП ($\chi^2=1.5$; P=0.22), так и в контрольной группе ($\chi^2=0.4$; P=0.5) различие между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами генотипов полиморфизма гена ИЛ-6 (С174G) имели статистически незначимый характер. Статистически незначимые различия в распределе-

нии ожидаемых и наблюдаемых частот генотипов полиморфизма гена ИЛ-6 +(С174G) свидетельствуют об их соответствии равновесию Харди – Вайнберга ($p>0,05$).

При анализе достоверности различий в распределении частот аллелей полиморфного варианта гена ИЛ-6 (С174G) в группе призывников с ТП установлено незначимое различие в отношении аллеля С ($\chi^2=5.1$ $p=0.02$; OR=0.56; 95% CI-0.383-0.962) и значимое различие в носительстве G аллеля ($\chi^2=5.1$; $p=0.025$; OR=1.8; 95% CI-1.0798-3.046) по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

Таблица 3

Различие в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма гена ИЛ- 6 (С174G) в контрольной группе и у призывников с ТП, абс. (%)

Полиморфизм	Аллель и генотип	Контрольная группа, n=73	Основная группа, n=69	Достоверность
ИЛ- 6 (С174G) аллель	С	112 (76,6)	89 (64,5)	$\chi^2=5.121$ $p=0.02$; OR=0.56 95% CI-0.383-0.962
	G	34 (23,3)	49 (35,5)	$\chi^2=5.121$ $p=0.025$; OR=1.813; 95% CI-1.0798-3.046
ИЛ- 6 (С174G) генотип	С/С	42 (57,5)	31 (44,9)	$\chi^2=1.48$; $p=0.3$; OR=0.717; 95% CI-0,419-1,222
	С/G	28 (38,4)	27 (39,1)	$\chi^2=0.0068$; $p=0.95$; OR=1,0251; 95% CI-0.5689-1.847
	G/G	3 (4,1)	11 (15,9)	$\chi^2=5.2984$; $p=0.025$; OR=4.1286; 95% CI-1.1265-15.1309

На фоне недостоверного снижения носительства протективного гомозиготного генотипа С/С ($\chi^2=1.48$; $p=0.3$; OR=0.72; 95% CI-0,419-1,222) гена ИЛ-6 (С174G) у призывников с ТП наблюдалось увеличение доли носителей гетерозиготного С/G генотипа менее чем в 1 раз ($\chi^2=0.0068$; $p=0.95$; OR=1,0251; 95% CI-0.5689-1.847). В то же время в отношении мутантного генотипа G/G, напротив, отмечалось значимое его повышение по сравнению с контролем более чем в 4 раза ($\chi^2=5.2984$; $p=0.025$; OR=4.1286; 95% CI-1.1265-15.1309)

Таким образом, результаты сравнительного анализа частоты носительства аллелей и генотипов полиморфизма гена ИЛ-6 (С174G) у призывников с ТП и в контрольной группе позволили установить значимое различие в частоте неблагоприятного генотипа G и мутантного генотипа G/G, повышающих риск развития ТП почти в 2 ($\chi^2=5.121$ $p=0.025$; OR=1.8) и более чем в 4 раза ($\chi^2=5.2984$; $p=0.025$; OR=4.13), что указывает на их вовлеченность в формирование предрасположенности к развитию ТП.

ВЫВОДЫ:

Выявлена значимая ассоциация генотипического варианта 174G/G гена ИЛ-6 с развитием ТП у призывников. Носительство данного генотипического варианта является фактором риска развития ТП у призывников (OR=4.13; $\chi^2=5.3$; $p=0.025$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинтер Е.К. Медицинская генетика: Учебник. – М.: Медицина, 2003. – 448 с.
2. Жарков П.А., Дёмина И.А., Пантелеев М.А. Ис-

пользование метода функциональной активности тромбоцитов для диагностики тромбоцитопатий у детей // Вопр. гематол., онкол. и иммунопатол. в педиатрии. – 2016. – Т. 15, №2. – С. 40–46.

3. Жилинский Е.В., Марчук С.И., Ибрагимова Ж.А. и др. Частота SN-полиморфизмов генов провоспалительного и противовоспалительного ответов при сепсисе и его неблагоприятном исходе у пациентов с ожоговой болезнью // Экстр. медицина. – 2018. – Т. 7, №4. – С. 483-489.
4. Земцовский Э.В., Горбунова В.Н. Общая характеристика наследственных нарушений (дисплазий) соединительной ткани / Соединительнотканые дисплазии // Бюл. Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – СПб, 2018. – С. 47-55.
5. Игнатова М.С., Коровина Н.А. Диагностика и лечение нефропатий у детей: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 336 с.
6. Кошелева И.В., Хасанова А.Р. Значение сывороточных уровней и генетических особенностей противовоспалительных цитокинов у больных атопическим дерматитом // Леч. врач. – 2019. – №1. – С. 53-55.
7. Татанова Д.В., Рзянкина М.Ф. Оценка состояния здоровья юношей при первоначальной постановке на воинский учет // Рос. педиатр. журн. – 2012. – №1. – С. 43-46.
8. Cullinane A.R., Curri J.A., Carmona-Rivera C. et al. A BLOC-1 Mutation screen reveals that PLDN is mutated in Hermansky – Pudlak syndrome type 9

- // Amer. J. Hum. Genet. – 2011. – Vol. 88, №6. – P. 778-787.
9. Laffan M. BRIDGE Bleeding and Platelet Disorders Consortium. A whole genome approach to platelet and bleeding disorders // *Hamostaseologie*. – 2016. – Vol. 36, №1. – P. 161-166.
 10. Lambert M.P. Update on the inherited platelet disorders // *Curr. Opin. Hematol.* – 2015. – Vol. 22, №5. – P. 460-466.
 11. Leo V.C., Morgan N.V., Bem D. et al. Use of next-generation sequencing and candidate gene analysis to identify underlying defects in patients with inherited platelet function disorders // *J. Thromb. Haemost.* – 2015. – Vol. 13, №4. – P. 643-650.
 12. McKusick V.A. Mendelian in heritans in man: a catalog of human genes and genetic // [Электронный ресурс] URS: <http://omin.org/>.
 13. Nurden A.T., Nurden P.J. Inherited disorders of platelet function: selected updates // *Thromb. Haemost.* – 2015. – Vol. 13 (Suppl. 1). – P. 82-89.
 14. Nurden A.T., Pillois X. ITGA2B and ITGB3 gene mutations associated with Glanzmann thrombasthenia // *Platelets*. – 2018. – Vol. 29, №1. – P. 98-101.
 15. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // *Genet. Med.* – 2015. – Vol. 17, №5. – P. 405-424.

УДК: 616.155.392-2-07

ПРИНЦИПЫ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ (обзор литературы)

Бахрамов С.М., Ибрагимова С.З.
Ташкентский институт усовершенствования врачей,
Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр гематологии

ХУЛОСА

Maqolada bolalarda o'tkir limfoblastik leykemiya bilan bog'liq hamrohlik qiluvchi terapiyani tamoyillari-ga e'tibor qaratilgan. Elementar infratuzilmani rivojlan-tirmasdan va hamrohlik qiluvchi terapiyaning eng oddiy prinsiplariga rioya qilmasdan yuqori texnologiyali davolanish va yangi dorilar tufayli uzoq muddatli umumiy va voqealarsiz tirik qolish koeffitsienti 90% dan yuqori bo'lgan terapiyaning maksimal samaradorligiga erishish mumkin emas.

Kalit so'zlar: *o'tkir limfoblastik leykemiya, bolalar, yordamchi terapiya, infeksiyalar, asoratlar.*

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – самое распространенное злокачественное заболевание у детей. В структуре педиатрической онкологической патологии доля ОЛЛ составляет до 25% всех опухолей и до 75% всех гемобластозов. Принципиальная возможность излечения подавляющего большинства пациентов и их возвращение к полноценной жизни стали, безусловно, главным результатом лечения [1,2,4].

Краеугольным камнем успеха в лечении ОЛЛ у детей остается сопроводительная терапия – комплекс мер, направленных на минимизацию нежелательных последствий химиотерапии и предотвращение жизнеугрожающих осложнений основного заболевания [2,3]. Основными показателями качества сопроводительной терапии являются ранняя (индукционная) летальность и смерть в ремиссии. В современных западных протоколах эти показатели

SUMMARY

The article highlights the issues of supportive care of acute lymphoblastic leukemia in children. It is impossible to achieve the maximum effectiveness of therapy, reflected in the long-term overall and event-free survival rates, exceeding 90%, thanks to high-tech treatment and new drugs without the development of elementary infrastructure and compliance with the simplest principles of supportive care.

Key words: *acute lymphoblastic leukemia, children, supportive care, infections, complications.*

составляют суммарно около 3-4%, в то время как в развивающихся странах доля пациентов, умерших от осложнений в процессе лечения, составляет до 15%, что оказывает огромное влияние на результаты терапии в целом [4,7].

В области профилактики ранних метаболических осложнений стандартом являются адекватная внутривенная гидратация, защелачивание мочи, коррекция электролитных нарушений, назначение аллопуринола для профилактики уратной нефропатии. Для пациентов с высоким риском развития синдрома лизиса опухоли обязателен доступ к методам экстракорпоральной поддержки. Важным достижением последних лет стало внедрение в клиническую практику рекомбинантной урат-оксидазы (Rasburicase) – препарата, эффективно предотвращающего развитие уратной нефропатии и острой почечной недостаточности у абсолютного большин-

ства пациентов [11]. Синдром острого лизиса опухоли (СОЛ) связан с разрушением опухолевых клеток, в результате которого образуются пять основных субстанций, которые выводятся исключительно почками: продукты распада пурина – ксантин, гипоксантин и мочевая кислота; калий; фосфат. При превышении порога растворимости ксантин, гипоксантин и мочевая кислота могут кристаллизоваться в почечных канальцах и собирательных трубочках. Фосфат, соединяясь с кальцием, образует фосфат кальция и выпадает как в почечных канальцах, так и в концевых капиллярах тканей, следствием чего являются гипокальциемия, олиго/анурия и тканевые некрозы. Раннее назначение аллопуринола тормозит распад ксантина и гипоксантина до мочевой кислоты путем ингибирования ксантиноксидазы, снижая образование уратов в сыворотке крови, предотвращая развитие почечной недостаточности [4,15].

Главным мероприятием является инициирование и поддержание высокого диуреза – 100-250 мл/м²/ч. Если адекватного диуреза, несмотря на достаточный объём инфузии, применение различных мочегонных средств (лазикс, маннитол, альбумин, допамин 3 мкг/кг/мин), добиться не удается, то должны быть своевременно сделаны все необходимые приготовления к гемодиализу. При выраженной острой почечной недостаточности, отделении мочи менее 50 мл/м² в ч, несмотря на введение фуросемида 10 мг/кг в сутки и инфузионную терапию в объеме 130-200 мл/м² в час необходим гемодиализ. Причиной олиго/анурии в этом случае может являться распространённое опухолевое поражение почек и/или обструкция опухолью (лимфомой) нисходящих мочевых путей [1,3,15].

Гиперкалиемия является наиболее опасным осложнением синдрома острого лизиса опухоли. Лабораторный контроль должен осуществляться каждые 12-24 часа: биохимический анализ крови – Na⁺, K⁺, Cl, Ca⁺⁺, фосфаты, мочевая кислота, креатинин, мочевины, белок, альбумин. Другими осложнениями могут быть гиперфосфатемия, гипокальциемия.

Основная причина летальных исходов у пациентов, достигших ремиссии, – инфекционные осложнения, поэтому профилактика и лечение инфекций, безусловно, являются важнейшими элементами сопроводительной терапии. Базовые принципы антимикробной терапии детей с ОЛЛ включают универсальную профилактику пневмоцистной пневмонии триметоприм/сульфаметоксазолом на протяжении всего периода лечения; профилактику рвоты, гастрита, язвенной болезни – профилактически можно применять противорвотные и антацидные препараты: ондансетрон, альмагель, фосфолугель, маалокс, солюгастрил, при наличии тяжелого эрозивного гастрита (боли, данные ЭФГДС): применение H₂ блокаторов – ранитидин (напр., Zantac/Зантак, Zantic, Sostril), циметидин (Tagamet, Famotidin) или ингибиторов протонной помпы (омепразол – напр., Losec/Лосек). Применение H₂-блокаторов и ингибиторов протонной помпы более 5 дней не рекоменду-

ется, так как вследствие длительного подавления секреции соляной кислоты в желудке возможно быстрое распространение грибковых налётов на слизистой кишечника [12,16,17].

Важнейшим условием успешной терапии нейтропенических инфекций является создание четких, обязательных к исполнению стандартов эмпирической терапии и круглосуточный доступ пациентов к оказанию стационарной помощи, включая отделения интенсивной терапии [6,9]. Период индукции ремиссии является самым опасным, так как в это время длительная (более 10 дн.) нейтропения и, соответственно, связанные с ней инфекционные осложнения, практически неизбежны из-за тотальной инфильтрации костного мозга пациента бластными клетками. При иммунодефицитном состоянии часто развиваются инфекционные осложнения различного генеза: бактериальные, вирусные, грибковые. Инфекционные осложнения становятся основной причиной гибели больных в период проведения полихимиотерапии (особенно в период индукции). В момент постановки диагноза до начала химиотерапии желательнее сделать бактериологическое исследование крови, стула, экссудатов, мазков с кожи и слизистых; серологические (вирусологические) исследования на Varizella-Zoster, Herpes Simplex, CMV, корь, EBV, гепатиты A,B,C,D, ВИЧ, кандиду, аспергиллы; С-реактивный белок и/или прокальцитонин [9,12,14]. Обязательными профилактическими мероприятиями для всех пациентов является применение клотримоксазола (бисептол, бактрим, септрин) 3 раза в неделю (понедельник, вторник, среда) в один прием в дозе 5 мг/кг по триметоприму или 20 мг/кг по сульфаметоксазолу per os в течение всего периода лечения, уход за ротовой полостью: 6-10 раз в день полоскание полости рта дезинфицирующими (например, водным раствором хлоргексидина 0,05%, или раствором Braunol, или Betaisodona, или Betadine, бетадин 1% (1:10), или гексорал), профилактика запоров и пареза кишечника: при запорах: лактулоза per os (или другие слабительные препараты). Наибольшее значение для профилактики инфекций имеет обучение пациентов и их родителей элементарным принципам гигиены, таким как мытье рук, ежедневное мытье под душем, ежедневная смена постельного и нательного белья.

Современные противогрибковые препараты, такие как вориконазол, каспофунгин и липидные формы амфотерицина В, позволяют эффективно контролировать грибковую инфекцию, не прерывая противоопухолевую терапию и сводя на нет негативное влияние инвазивных микозов на исход лечения. При развитии распространённого грибкового стоматита показана системная терапия амфотерицином В 1 мг/кг в течение 5-7 дней, полоскание с обезболивающими растворами, например маалокс-суспензия/ксилокаин 2%/ р-р пантенола 2% 1:1:1. При подозрении на герпетическое поражение (сильные боли+гиперемия) – ацикловир 750 мг/м² в день в три приёма в/в капельно в течение часа 5-7 дней. При распространённых воспалении/некрозах пери-

апикальных дёсен – противоанаэробные антибиотики (метронидазол, клиндамицин в комбинации с пиприлом) [10,14,17].

Лихорадкой у больного с нейтропенией (нейтрофилов <500/мкл) считается однократное повышение базальной температуры тела >38,5°C или несколько подъемов (3-4 раза в сут) до 38°C. Принимая во внимание высокий риск фатального исхода у больного с инфекцией, лихорадку с нейтропенией, развившую в ходе миелосупрессивной полихимиотерапии, следует расценивать как наличие инфекции, что требует немедленного начала эмпирической антибактериальной терапии, которая как правило, состоит из сочетания: цефтриаксон/цефтазидим (фортум)/цефоперазон + аминогликозид. Возможна также монотерапия карбапенемами (тиенам, меронем), или сочетание с ванкомицином или линезолидом с обязательным добавлением амфотерицина Б или вориконазола, учитывая высокий риск инвазивной грибковой инфекции [14,17]. Эффективность стартовой антибактериальной терапии положено оценивать через 24-36 часов для того, чтобы судить о её достаточности, однако всегда необходим повторный с интервалами 8-12 часов детальный осмотр такого больного с оценкой стабильности гемодинамики и степени интоксикации, появления новых инфекционных очагов. Антибактериальная терапия продолжается до разрешения нейтропении [9,14,17].

При продолжительной нейтропении, появлении повторных эпизодов лихорадки и/или соответствующей симптоматике (например, при наличии глубоких язвенных поражений слизистой рта) необходимо учитывать возможность вирусной инфекции (Herpes simplex, ветряная оспа, опоясывающий лишай). При развитии симптомов пневмоцистного поражения легких (*Pneumocystis carinii*) доза котримоксазола – 20 мг/кг/день по триметоприму, вводится 2 раза в день внутривенно капельно.

Интерстициальное поражение легких или появление инфильтратов может быть вызвано также грибковой или кокковой инфекцией, легионеллой, микоплазмой. В зависимости от причины инфекции назначается антибактериальная, противогрибковая, противовирусная терапия.

При развитии мягкотканых очагов – целлюлита, особенно в периаанальной области, тифлита, синуситов в комплекс лечения добавить противоанаэробные препараты (например, метронидазол 7,5-10 мг/кг на одно введение в 3 приема внутривенно капельно), либо тиенам [13,17].

Тактика трансфузионной поддержки у пациентов с ОЛЛ в целом соответствует стандартам, принятым в онкогематологии. Следует дополнительно подчеркнуть необходимость лейкодеплеции и γ-облучения компонентов крови, а также совершенствования обследования доноров на гемотрансмиссивные инфекции, в частности вирусные гепатиты. Внедрение тестирования на основе ПЦР в диагностику вирусных гепатитов позволило в развитых странах снизить частоту трансфузионных гепатитов

[1,2,14,17].

Тактика трансфузии тромбомассы – правилом является использование тромбоцитов, полученных от одного донора путём сепарации крови на специальных приборах сепараторах (Гемонетикс, Фрезениус). Трансфузия тромбоцитов при отсутствии осложнений программного лечения проводится при снижении уровня тромбоцитов ниже 15000-20000/мм³. Количество переливаемых тромбоцитов составляет 1 доза на 10 кг массы тела (4-6 доз на 1,5 м² площади поверхности тела), при этом в 1 дозе тромбомассы должно содержаться 0,5-0,7×10¹¹ тромбоцитов. В случае бактериального сепсиса в период индуцированной аплазии кроветворения, когда количество тромбоцитов снижается менее 30-40 тыс/мкл, переливается тромбомасса. При необходимости выполнения инвазивных манипуляций тромбомасса переливается в случае, если тромбоцитов менее 40-50 тыс/мкл.

Во всех случаях, исключая пневмонию и дыхательную недостаточность, переливание эритроцитной массы должно производиться при содержании гемоглобина ниже 70 г/л и гематокрите менее 0,3 или при наличии клинических симптомов анемического синдрома (сонливость, тахикардия, одышка). Доза переливаемой эритроцитной массы – 10 мл/кг. При развитии инфекции эритроцитная масса переливается при уровне гемоглобина ниже 100 г/л [1,2, 14,17].

Цель современной терапии ОЛЛ у детей – не только биологическое выздоровление, то есть полная эрадикация опухоли, но и полноценная социальная адаптация, важным условием которой является соматическое здоровье. Достижение предельной эффективности терапии, отраженной в показателях долгосрочной общей и бессобытийной выживаемости, превышающих 90%, смещает акцент будущих исследований в сторону снижения частоты инвалидизирующих последствий лечения.

Следует подчеркнуть, что высокие технологии и новые препараты в ближайшем будущем не отменят необходимость развития элементарной инфраструктуры и соблюдения простейших принципов сопроводительной терапии [1,2,15,16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. – М.: Медицина, 2007. – 1120 с.
2. Карачунский А.И., Мякова Н.В., Румянцев Ю.В. и др. Результаты мультицентрового исследования лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL MB 91/ALL-BFM 90m: анализ эффективности и токсичности // Тер. арх. – 2007. – Т. 79, №7. – С. 19-26.
3. Кочемасов В.В., Саутина В.О., Воробьев А.И. Приоритетные направления развития фундаментальных научных исследований по проблеме гемобластозов до 2010 г. // Гематол. и трансфузиол. – 2007. – №5. – С. 3-10.
4. Кузник Б.И., Максимова О.Г. Общая гематология: гематология детского возраста: Учеб. пособие. – Ростов н/Д, 2007. – 573 с.

5. Масчан М.А., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей // Онкогематология. – 2006. – №1-2. – С. 250.
6. Bosly A., Sonet A., Pinkerton C.R. et al. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study // Cancer. – 2014. – Vol. 98, №5. – P. 1048-1054.
7. Cheok M.H., Evans W.E. Acute lymphoblastic leukaemia: a model for the pharmacoeconomics of cancer therapy // Nat. Rev. Cancer. – 2006. – Vol. 6. – P. 2117.
8. Cooke N.S., Feighery C., Armstrong D.K. et al. Cutaneous *Fusarium solani* infection in childhood acute lymphoblastic leukaemia // Clin. Exp. Dermatol. – 2009. – №5. – P. 117-119.
9. Holmes A., Kingsley B. // Env. Health Perspect. – 2017. – Vol. 115. – P. 138-145.
10. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P. et al. 2013 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 25, №3. – P. 551-573.
11. Leung W., Hudson M., Zhu Y. et al. Late effects in survivors of infant leukemia // Leukemia. – 2010. – Vol. 14, №7. – P. 1185-1190.
12. Sedlacek P., Vavra V., Masova I. et al. Successful therapy with ABLC, surgery and posaconazole for *Rhizopus microsporus* // Mycoses. – 2009. – №3. – P. 276-279.
13. Shusterman S., Meadows A.T. Long term survivors of childhood leukemia // Curr. Opin. Hematol. – 2000. – Vol. 7, №4. – P. 217-222.
14. Sung L., Gamis A., Alonzo T.A. et al. Infections and association with different intensity of chemotherapy in children with ALL // Cancer. – 2009. – №5. – P. 1100-1108.
15. Supportive care of children with cancer: Current therapy and guidelines from the Children's Oncology Group the Johns Hopkins University Press. – A.J. Altman; ed. – 3rd ed. – 2004.
16. Tanaka F. Goto H., Yokosuka T. et al. Suppressed neutrophil function in children with acute lymphoblastic leukemia // Int. J. Hematol. – 2009. – №2. – P. 42-48.
17. Tedeschi R. Luostarinen T., Marus A. et al. No Risk of Maternal EBV Infection for Childhood Leukemia // Cancer Epid. Biomark. Prev. – 2009. – Vol. 15. – P. 136-142.

УДК: 612.119;089.843;08:615.38

ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) ПРИ ПОМОЩИ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Каримов Х.Я., Исроилов А.А., Алимов Т.Р.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсадини адабиёт маълумотларини қисқача шарҳи ва янги турдаги SARS-CoV-2 (COVID-19) коронавирус келтириб чиқарадиган инфекциясини олдини олиши ва даволашнинг янги истиқболли усулларини излаш белгилаб берди.

Коронавируснинг янги тури бу коронавирусни даволаш учун кўр шапалакларнинг коронавирусига юқори гомологияга эга бўлган ижобий занжирли РНК вирусидир. Илдиз ҳужайраларини тадқиқ қилиш бўйича халқаро жамиятнинг (ISSCR) яқинда эълон қилган хабарига кўра, ҳозирги вақтда илдиз ҳужайраларини ишлатишга асосланган коронавирус инфекциясини (COVID-19) олдини олиши ва даволаш бўйича тасдиқланган ёндашувлар мавжуд эмас. Бироқ, сўнгги изланишларда мезенхимал илдиз ҳужайралари (МИХ) COVID-19ни даволашда қўллаш учун терапевтик усуллардан бирини жорий этишиди. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазир-

SUMMARY

The purpose of this study was a brief review of the literature and the search for new promising methods for the prevention and treatment of infection caused by the new type of coronavirus (SARS-CoV-2).

SARS-CoV-2 is a positive-chain RNA virus with high homology to coronavirus that infects bats. According to a recent announcement by the «International Society for Stem Cell Research» (ISSCR), there are currently no approved approaches for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 with using stem cells. However, in recent studies, mesenchymal stem cells (MSCs) have introduced one of the therapeutic approaches in the treatment of COVID-19. The staff of the Republic Scientific-practical medical center of Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan has experience in transplanting autologous hematopoietic bone marrow cells (HSCs), which will make it possible in the future to master new promising methods of treat -

лигининг Гематология ва қон қўйиши илмий-тадқиқот институтининг (Республика ихти-сослаштирилган гематология илмий-амалий тиб-биёт маркази) ҳодимлари аутологик гемопоэтик суяк илги ҳужайраларини (ГСНХ) трансплантация қилишида етарлича тажрибага эга, бу эса келажак-да турли касалликларни даволашнинг янги ис-тиқболли усулларини, шу жумладан COVID-19ни ўзлаштиришига имкон беради.

Калим сўзлар: коронавирус, SARS-CoV-2, коро-навиринг инфекцияси (COVID-19), мезенхимал илдиз ҳужайралари (МИХ).

SARS-CoV-2 и COVID-19 – термини, қорыне навярняка еше длителное время не будут забыты всеми, кто жил в первой половине XXI века. Новая коронавирусная пневмония (COVID-19) представляет собой инфекционную острую респираторную инфекцию, вызванную новым коронавирусом.

Современная история патогенного для человека вида коронавируса началась в конце 2019 года в городе Ухань (Китай), где были зарегистрированы многочисленные случаи тяжелых респираторных инфекций, которые первоначально считались сезонным заболеванием гриппом, поскольку некоторые пациенты в прошлом посещали или работали на оптовом рынке рыбы и морепродуктов [1,10]. Рынок был немедленно закрыт 1 января местной санитарной службой, все санитарные требования были выполнены. Несколько дней спустя, после того как не подтвердились диагнозы сезонного гриппа, птичьего гриппа, аденовируса, ОРВИ и других патогенов, 1 января новый тип коронавируса был объявлен возбудителем заболевания у четырех из девяти госпитализированных пациентов. Новый вид коронавируса на 5% генетически связан с SARS и является подмножеством сарбековируса [9]. В настоящее время этот вирус был кратко назван вирусом SARS-CoV-2 для дополнительной информации, а COVID-19 назван Всемирной организацией здравоохранения как заболевание, связанное с вирусом SARS-CoV-2.

В связи с распространением нового типа инфекции, угрожающей здоровью, врачи и исследователи из разных отраслей биологии и медицины были мобилизованы для поиска лечения этой пандемии.

Коронавирусная болезнь 2019 года, известная как COVID-19, является результатом одной коронавирусной инфекции под названием SARS-CoV-2. Коронавирусы (CoV) представляют собой большое семейство вирусов, некоторые из которых более известны, как, например, респираторный синдром на Ближнем Востоке (MERS-CoV) и острый респираторный синдром (SARS-CoV), но некоторые из них не так известны, в том числе тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2.

SARS-CoV-2, ранее известный по новому виду коронавируса 2019 года (2019-nCoV), является новым штаммом коронавируса, который не был идентифицирован у людей до конца декабря 2019 года. Более того, большая часть информации о патогенезе

ing various diseases, including COVID-19.

Key words: coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, mesenchymal stem cells (MSCs).

SARS-CoV-2 не известна.

11 марта 2020 года ВОЗ присвоила распространению COVID-19 статус пандемии, которая вызвала необоснованный страх и привела к страданиям и летальным исходам [7]. На сегодняшний день (29 марта 2020 г.), согласно данным сайта Worldometer (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>), пострадали более 199 стран и территорий по всему миру, причем крупные вспышки произошли в США, Италии, Центральном Китае, Испании, Германии и Иране [8]. Согласно некоторым данным, уровень смертности от COVID-19 на различных территориях и в разных странах варьирует от 0,7 [5] до 15,2% [2]. Кроме того, его максимальный инкубационный период был принят от 2 недель [1,4] до 8 недель [2,7]. COVID-19 привел к тому, что многие исследователи из разных отраслей биомедицины были привлечены для поиска решения или лечения для борьбы с этой пандемией [3]. Однако до настоящего времени не было найдено стандартного общепризнанного и эффективного лекарства от этой болезни.

Новый вид коронавируса представляет собой РНК-вирус с положительной цепью с высокой гомологией к коронавирусу летучей мыши. Результаты анализа консервативных доменов, моделирование гомологии и молекулярной стыковки, использованные для сравнения биологических ролей определенных белков нового типа коронавируса, показали, что ORF8 и поверхностный гликопротеин могут связываться с порфирином. В то же время белки orf1ab, ORF10 и ORF3a могут координировать атаки гема на 1-β-цепи гемоглобина, чтобы диссоциировать железо с образованием порфирина. При атаке будет все меньше и меньше гемоглобина, который может переносить кислород и углекислый газ. Клетки легких подвергаются чрезвычайно интенсивному отравлению и воспалению из-за нарушения газообмена. В механизм нарушения нормального насыщения крови кислородом в нормальный гем вмешивается также анаболический путь человеческого тела, что, как ожидается, приведет к заболеванию человека.

Согласно проверочному анализу этих находок, хлорохин может предотвращать orf1ab, ORF3a и ORF10 и атаковать гем с образованием порфирина и ингибировать связывание ORF8 и поверхностных гликопротеинов с порфиринами в определенной степени, эффективно облегчая симптомы респира-

торного дистресса. Поскольку способность хлорохина ингибировать структурные белки не очевидна, терапевтический эффект у разных людей может быть разным. Фавипиравир может ингибировать связывание белка оболочки и белка ORF7a с порфирином, предотвращать проникновение вируса в клетки-хозяева и улавливание свободных порфиринов. Несмотря на все это, по последним данным, эффективность хлорохина в лечении COVID-19 не доказана.

Согласно недавнему объявлению Международного общества исследований стволовых клеток (ISSCR), в настоящее время нет утвержденных подходов к профилактике и лечению коронавирусной инфекции (COVID-19) на основе применения стволовых клеток. Однако в ходе недавних исследований, мезенхимальные стволовые клетки (МСК) внедрили в один из терапевтических подходов для использования в лечении COVID-19 [6]. Как известно, МСК противостоит вирусной инфекции из-за наличия специфических цитокинов улучшенного качества. Эти особенности присутствуют в МСК еще до того, как произойдет процесс их разделения.

Следовательно, можно ожидать, что МСК выживут, даже если они будут трансплантированы пациенту с подтвержденным COVID-19. Из-за разногласий в терапии с применением МСК для лечения COVID-19 были рассмотрены результаты клинических испытаний, чтобы предоставить полезную информацию для исследователей и энтузиастов в области терапии на основе стволовых клеток.

На сегодняшний день имеются сведения о 8 пациентах, которых успешно вылечили от тяжелой формы COVID-19 с помощью мезенхимальных стволовых клеток плаценты, не имеющих на своей поверхности рецептора ACE2.

Испытания на животных показали, что стволовые клетки смогут исправить тяжелые поражения органов, в частности, поражение легких, вызванное Sars-CoV-2. Кроме того, МСК показали значительную иммуномодулирующую активность: эти стволовые клетки выделяют множество цитокинов, которые могут непосредственно взаимодействовать с иммунными клетками. Они выделяют противовоспалительные факторы, противодействующие механизмам поражения легких. Побочных эффектов ни в одном из случаев внутривенного применения МСК не было. А у тяжелобольных пациентов с COVID-19 состояние значительно улучшилось благодаря уменьшению воспаления и улучшению дыхания. Следует также отметить, что уменьшились количество лейкоцитов и инфильтрация легких, вызванная пневмонией. В дальнейшем тесты показывали отрицательный результат на наличие Sars-CoV-2.

В Китае зарегистрировано, по меньшей мере, 14 клинических исследований, в которых изучается эффективность стволовых клеток разных типов в лечении COVID-19.

Мезенхимальные стволовые клетки – это популяция мультипотентных клеток, способных дифференцироваться в клетки соединительной ткани (ко-

сти, сосуды, хрящи), гладкие мышцы. Эти клетки можно получить, например, из пуповинной крови и плаценты.

По мнению пекинских экспертов, МСК улучшают микросреду легких, тормозят перенапряжения иммунной системы, способствуют восстановлению тканей, защищают эпителиальные клетки альвеол легких, предотвращают фиброз легких и улучшают их работу.

Коллектив Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии МЗ РУз имеет достаточный опыт по трансплантации аутологичных гемопоэтических клеток костного мозга. В Узбекистане ранее было проведено 36 аутологичных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток благодаря сотрудничеству с турецкими коллегами. В дальнейшем планируется продолжать сотрудничество с турецкими коллегами в области борьбы с распространением, терапией и профилактики COVID-19.

Коллектив Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии МЗ РУз имеет достаточный опыт, ресурсы и подготовленных специалистов в освоении новых перспективных направлений терапии COVID-19.

В последнее время появляются сообщения и о готовности других научно-исследовательских организаций в различных странах мира проводить терапию COVID-19 с использованием стволовых клеток.

Иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства этих клеток при лечении дегенеративных процессов дыхательной системы подтвердились 15 завершенными клиническими испытаниями. Более 50 новых испытаний еще продолжается. Научные исследования подчеркивают, что эти клетки не могут быть замещены другими лекарственными средствами при лечении дегенеративных процессов дыхательной системы.

Наличие достаточного количества доз мезенхимальных стволовых клеток плаценты, свободных от белка ACE2, позволит иметь действенный метод лечения осложненных форм COVID-19, снизить смертность от этой болезни и предотвратить формирование в дальнейшем тяжелых форм фиброза легких у больных, перенесших эту инфекцию.

Таким образом, развитие нового перспективного направления в борьбе с пандемией COVID-19, не только позволит получить новый эффективный метод борьбы с инфекционными вирусными заболеваниями, но и будет способствовать развитию новой, высокотехнологичной отрасли медицины в Узбекистане.

ЛИТЕРАТУРА

1. Backer J.A., Klinkenberg D., Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, – 2020. – P. 20-28.
2. Baud D., Qi X., Nielsen-Saines K. et al. Real estimates of mortality following COVID-19 infection //

- Lancet Infect. Dis. – 2020.
3. Currie G. COVID19 impact on nuclear medicine: an Australian perspective // Europ. J. Nucl. Med. Mol. Imag. – 2020.
 4. Euro surveillance: bulletin Europeensur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. – Vol. 25, №5.
 5. Ji Y., Ma Z., Peppelenbosch M.P., Pan Q. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability // Lancet Glob. Health. – 2020.
 6. Metcalfe S.M. Mesenchymal stem cells and management of COVID-19 pneumonia // Med. Drug Dis. – 2020.
 7. WHO. (2020). Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). Accessed, 2020.
 8. WHO. (2020). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020.
 9. Wu F., Zhao S., Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China // Nature. – 2020. – Vol. 579 (7798). – P. 265-269.
 10. <https://news.liga.net/incidents/chronicle/novyy-koronavirus-v-kitae-vse-glavnye-novosti>

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

УДК: 616.5-004.1-08-03

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Иноятов Д., Арифов С.С.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

XULOSA

Maqolada fermentlar o'z ichiga olgan preparat longidaz yordamida cheklangan sklerodermani davolash algoritmi va 308 nm to'lqin uzunligidagi eksimer nuri bilan lezyonlarning lokal nurlanishi keltirilgan. Patologik jarayonning bosqichini hisobga olgan holda, rivojlanish bosqichida, remissiya davrida stasionar bosqichda, shuningdek atrofiyalarni atrofiya belgilari bilan davolashda taqdim etilgan

Kalit so'zlar: cheklangan skleroderma, davolash, longidaza, eksimer nuri 308NM.

Алгоритм лечения больных ограниченной склеродермией

Ограниченная склеродермия (ОСД) — заболевание из группы коллагенозов с преобладанием фиброзно-склеротических и сосудистых нарушений по типу облитерирующего эндартериита с распространенными вазостастическими изменениями, развивающимися преимущественно в коже и подкожной клетчатке. Она встречается у лиц всех национальностей и рас, но часто у европейцев, распространенность составляет от 0,3 до 3 случаев на 100000 человек, характерна в основном для женщин, соотношение женщины: мужчины составляет 2,6–6:1 [12]. По данным других авторов интенсивный показатель ОСД у детей составляет от 0,34 до 2,7 [19]. Бляшечной склеродермией часто болеют взрослые

SUMMARY

The article presents an algorithm for the treatment of limited scleroderma using the enzyme-containing drug longidase and local irradiation of lesions with excimer light of a 308 Nm wavelength. They are presented in stages of progression, considering the stage of the pathological process, in the stationary phase during remission, as well as treatment of foci with signs of atrophy

Keywords: limited scleroderma, treatment, excimer light 308 NM, longidase.

больные, тогда как линейной – дети [19]. У одной трети больных она начинается с детского возраста. Была показана высокая частота у больных с ОСД различных дерматозов, в частности с витилиго в 12,8% случаев, тогда как в 62,5% случаях больных с витилиго сочетались с ОСД [12]. У больных с ОСД в 63,4% случаев выявлены различные соматические патологии: поражения гепато-билиарной системы, желудочно-кишечного тракта, дисфункция гипофизарно-тиреоидной системы и нарушение липидного обмена [2].

Этиология и патогенез заболевания до конца не изучены. Наличие семейных случаев склеродермии, ассоциация ОСД с антигенами HLA-B18, B27, A1, и BW40 подтверждают о роли наследственности в его патогенезе [10, 16]. В возникновении склеродермии

важную роль играет состояние нервной, эндокринной систем и других органов организма. Триггер-факторами служат вирусные, бактериальные инфекции, стресс, травмы и др. По мнению многих исследователей одним из ведущих причин развития ОСД являются нарушение механизмов регуляции иммунного ответа [7, 16, 23]. У подавляющего большинства больных установлено достоверное повышение Т-лимфоцитов, содержания CD4+ клеток и снижение содержания CD8+ клеток, что приводит к значительному повышению индекса супрессии в крови. Одновременно возрастает содержание В-лимфоцитов и концентрации иммуноглобулинов IgG и IgM [2], сывороточный уровень цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-4 (интерлейкинов) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α). Доказана повышенная инфильтрация очагов склеродермии CD4+ и CD8+-лимфоцитами с преобладанием CD8+-клеток, увеличенным количеством циркулирующих лимфоцитов, экспрессирующих маркеры активации CD23, CD25, CD95, повышенным содержанием в крови цитокинов ИЛ-4, ИЛ-8 и интерферона [5]. Доказано наличие положительной корреляции между уровнями ИЛ-6, ИЛ-10 и степенью фиброза кожи, а также между содержанием ИЛ-10 и наличием фиброза в легких [6, 14].

В настоящее время многими учеными ОСД рассматривается как аутоиммунное заболевание [17]. Обнаружение аутоантител к компонентам соединительной ткани, уменьшение содержания Т-лимфоцитов, повышение В-лимфоцитов и концентрации иммуноглобулинов всех классов (IgG, IgM, IgA) свидетельствуют об аутоиммунном генезе заболевания. При этом часто обнаруживают антинуклеарные и антигистоновые антитела, антитела к циркулирующему рецептору Fc, митохондриальной оксиацилдегидрогеназе [9]. В результате развивается прогрессирующая дезорганизация коллагена соединительной ткани: мукоидное и фибриноидное набухание, фибриноидный некроз, гиалиноз и склероз; ускорение биосинтеза и созревание коллагена в коже больных как ограниченной, так и системной склеродермией.

Исследованиями ряда авторов было показано увеличение содержания трансформирующего фактора роста фибробластов β (TGF- β) в очагах у больных ОСД, являющегося центральным медиатором фибротических процессов в коже [10]. Профиброзным действием обладают не только TGF- β , но и факторы роста соединительной ткани, как ИЛ-1, -4, -6. При синергическом действии эти медиаторы приводят к формированию фиброгенного фенотипа фибробластов, синтезирующих повышенные количества коллагена [14]. Кроме того, TGF- β , стимулируя различные коллагены, способен синтезировать внеклеточный матрикс, которые индуцируют генерацию миофибробластов и снижают выработку коллаген-разрушающих металлопротеиназ [22]. Доказана роль сосудистых нарушений, особенно микроциркуляторного русла, воспаление стенок этих сосудов, что приводит к пролиферации, деструкции

эндотелия гиперплазии интимы и склерозу. У пациентов на поверхности эндотелиальных клеток и фибробластов выявлено повышение экспрессии молекул ICAM-1 на 25%, только на поверхности эндотелиальных клеток - VCAM-1 на 19%. Синтез ICAM-1, VCAM и E-селектина усиливается под воздействием цитокинов и клеточных медиаторов, активизирующих эндотелиальные клетки, дисфункцию и нарушение капиллярной проницаемости, процессов сосудистой репарации.

Для диагностики ОСД основывается на клинико-anamnestических данных, результатах биопсии из пораженного и непораженного участков кожи, консультации смежных специалистов и лабораторных исследований. Критерием оценки клинической симптоматики служит индексация клинических симптомов, разработанная В.А. Волнухиным (2004): интенсивность эритемы (ИЭ), индукции (ИИ), количество очагов и площадь поражения [5]. Результаты лечения определяют по количеству больных, достигших клинического выздоровления, значительного улучшения, улучшения и тех, у которых лечение не было эффективным (отсутствие эффекта).

Перед началом терапии врачу необходимо провести беседу и при этом пациенту объяснить, что: естественное течение заболевания может привести к его спонтанному разрешению; активное лечение показано в случае прогрессирующей, генерализованной и линейной инвалидизирующей форм заболевания; в настоящее время нет полностью эффективной терапии. Целью лечения является: уменьшение коллагенообразования; восстановление микроциркуляторного русла; остановить прогрессирование; снизить активность патологического процесса; уменьшить площадь поражения кожи и выраженность клинических симптомов; предотвратить развитие осложнений; улучшить качество жизни больных [4, 18].

Больные, при локализации очагов на конечностях, должны избегать чрезмерной физической нагрузки, резких движений, ударов и толчков, при локализации на открытых участках кожи (лицо, шея, руки) солнечной инсоляции. Терапия ограниченной склеродермии зависит от активности, распространённости процесса и рекомендуется местное, системное или комбинированное лечение (местное+системное).

Местная терапия с использованием растворов или кремов с топическими глюкокортикостероидами (ТГКС) слабой или умеренной силы действия при остром и быстро прогрессирующем течением заболевания, и они тормозят воспалительный процесс. ТГКС (преднизолон, мометазонафуоат) применяются в виде аппликаций 1 раз в сутки курсами по 2–12 недель или окклюзионных повязок 1 раз в сутки курсами по 2–3 недели [16]. Инъекция ТГКС проводят, обычно, при размягчении очага, т.к. при склеротической стадии инъекция трудновыполнима. При этом часто используют триамцинолонаацетонид по 0,1-0,3 мл (5-10 мг/мл), каждые 3-4 недели или введение других ТГКС: бетаметазон — внут-

риочаговое введение в дозе 0,2 мл/см² (но не более 1 мл) 1 раз в 3–4 недели.

Физиотерапевтическое лечение состоит из массажа и ультразвуковых процедур ежедневно в течение 15 мин. Ультрафиолетовая терапия (УФА-1) начинают с малой дозы (5–15 Дж/см²) и в последующем повышают разовую дозу (5–15 Дж/см²) и максимальная доза составляет 20–40 Дж/см². Проводят 4–5 процедур в неделю и на курс всего 15–60 процедур. Хороший эффект отмечается от электрофореза или фонофореза с лидазой (гиалуронидаза) 64 ЕД, всего 10–12 процедур. С успехом применяются ультразвуковая (в непрерывном или импульсном режиме) и низкоинтенсивная лазерная терапия (излучение красного диапазона с длиной волны 0,63–0,65 мкм).

Из системных препаратов широко применяется пеницилламин внутрь по 125–500 мг ежедневно или через день в течение 6–12 месяцев. В практике широко применяется лидаза (гиалуронидаза), который рекомендуется по 64 ЕД в/м в день, в течение 15–20 дней. Рекомендуют сосудистые препараты: аскорбиновая кислота, трентал, никотиновая кислота и др., поскольку отмечается нарушения микроциркуляторного русла. Пенициллин и его производные предотвращают превращение коллагена в нерастворимое состояние. Бензилпенициллин по 300000–500000 ЕД 3–4 раза в сутки или 1 млн ЕД 2 раза в сутки внутримышечно, на курс 15–40 млн ЕД. Проводят 2–3 курса терапии с интервалом 1,5–4 месяца. Хорошие результаты были отмечены от инфузии пенициллина G 10 млн. МЕ в день в течение 30 мин на протяжении 14 дней. Курс лечения можно повторят через 3 месяца. Из других антибиотиков рекомендуют эритромицин (500 мг), цефалоспорины (500 мг), доксициклин (100 мг), тетрациклин (500 мг), 2 раза в день, в течение 2–3 недель. Имеются сообщения об эффективности применения низких доз метотрексата при тяжелых формах локализованной склеродермии (15 мг/нед. в течение недели),

кальцитриола – витамина Д, циклоспорина [22]. Эффективность терапии усиливается при подключении к терапии витаминов А, С, группы В и др. Хирургическое лечение рекомендуется для хирургической коррекции при наличии сгибательных контрактур и деформаций тела (области головы, суставов, конечностей).

Согласно нашим исследованиям можно предложить следующий алгоритм лечения ОСД в зависимости от формы и стадии заболевания (рис.). На наш взгляд, при наличии одиночного очага в стадиях эритемы и склероза, индекса индурации (ИИ) 1–2 балла целесообразно проведение комплексной терапии с системным и локальным введением лонгидазы внутримышечно каждые 3 дня по 3000 ЕД 1 мл 0,5% раствора новокаина внутримышечно, на курс 3 раза в течение 10 дней (курс 5 инъекций) и с наружным электрофорезом каждый день в течение 10 дней. Курс лечения повторить 2 раза через каждые 6 месяцев под наблюдением лечащего врача для полного клинического эффекта.

При наличии одиночного очага в стадиях эритемы и склероза, ИИ 2–3 балла или множественных очагов с большой площадью целесообразно проведение комплексной терапии с системным и локальным введением лонгидазы внутримышечно каждые 3 дня по 3000 ЕД 1 мл 0,5% раствора новокаина внутримышечно, на курс 3 раза в течение 10 дней (курс 5 инъекций) и с наружным электрофорезом каждый день в течение 10 дней (табл.1). Необходимо проведение на этом фоне фототерапию эксимерным светом («Alma», Израиль) с длиной волны 308 нм по методике 2-х разового облучения в неделю. В зависимости от типа кожи для достижения терапевтического эффекта необходимо использовать дозы с разной плотностью мощности; в основном это низкие (0,5 и 1 МЭД) и средние (2 и 3 МЭД) дозы. Курс лечения повторить 2 раза через каждые 6 месяцев под наблюдением лечащего врача для полного клинического эффекта.

Таблица 1

Лечебный алгоритм ограниченной склеродермии в стадии прогрессирования (эритема и склероз)

Вид терапии	Рекомендуемая схема
Системная терапия:	
антибиотики пенициллинового ряда	Пеницилламин в дозе 125–500 ЕД е/д в течение 10 дней.
лонгидаза	Раствор лонгидазы вводили внутримышечно каждые 3 дня по 3000 ЕД один раз в день на курс 3 раза в течение 10 дней. Остальные 2 инъекции продолжали в домашних условиях согласно схеме лечения под наблюдением дерматолога.
биостимуляторы	Актовегин на курс 10 инъекций, экстракт алоэна курс 10 инъекций.
сосудистые препараты	Ксантинол 15% по 2 мл в/м в течение 10 дней или милдронат 5 мл в/в через день в течение 10 дней, Магнев6 в течение 30 дней.
Наружная терапия	
Топические стероиды сильной потенции	Топические глюкокортикостероиды (мометозона фууроата, бетаметазона валериата).
Физиотерапия	
Электрофорез лонгидазой	Методом электрофореза используется раствор Лонгидазы 3000 УЕ на очаги поражения (курс 10 процедур).
Эксимер 308 нм	Лечение проводили по методике 2-х разового облучения в неделю после определения МЭД на коже вне очагов поражения, всего ... облучений.

Особое внимание должно быть уделено больным с наличием очагов атрофии. Согласно Международной рекомендации в этот период не целесообразно назначение ферментных препаратов, разрушающих структуру межклеточного матрикса, что может привести к углублению очагов атрофии. Таким пациентам необходимо назначение сильных топических стероидов, эксимерного света на фоне биостимуляции и улучшению трофики тканей (табл. 2). При наличии у пациентов с очагами атрофии необходимо проведение стандартной терапии с использованием фототерапии эксимерным светом («Alma», Израиль) с длиной волны 308 нм по вышеописанной методике 3-х разового облучения в неделю. Курс лечения повторить 3 раза через каждые 3-4 месяца под наблюдением лечащего врача для полного клинического эффекта.

Следует объяснить пациенту, что в остром пе-

риоде основной целью лечения ОСД является замедление прогрессирования заболевания и достичь стабилизации процесса. Поэтому лечение должно быть многокомпонентным, патогенетически обоснованным в зависимости от клинической картины, т.е. включать противовоспалительные, антифибрзные, сосудистые и повышающие обменные процессы в организме пациентов.

При стабилизации процесса и после достижения клинической ремиссии необходимо проведение профилактических лечебных мероприятий (табл. 3). При этом необходимо обосновать пациенту важность этапно-курсовой лечения в зависимости от стадии патологического процесса и обязательна должна быть приверженность больных к прохождению курсовых лечений в стадии стабилизации для предупреждения прогрессирования заболевания.

Таблица 2

Лечебный алгоритм ограниченной склеродермии в стадии атрофии (осложнение ОСД)

Вид терапии	Рекомендуемая схема: этапная
Системная терапия:	
антибиотики пенициллинового ряда	3-5 курсов пенициллина в дозе 125-500 ЕД е/д в течение 10 дней.
биостимуляторы	Актовегин на курс 30 инъекций, экстракт алоэна курс 30 инъекций
сосудистые препараты	Ксантинол 15% по 2 мл в/м в течение 30 дней или милдронат 5 мл в/в через день в течение 30 дней, МагнеВ6 в течение 3 месяцев.
Наружная терапия	
Топические стероиды сильной потенции	Топические глюкокортикостероиды (мометозона фууроата, бетаметазона валериата) длительно
Физиотерапия	
Эксимер 308 нм	Лечение проводили по методике 2-х разового облучения в неделю после определения МЭД на коже вне очагов поражения, всего ... процедур.

Таблица 3

Лечебный алгоритм ограниченной склеродермии в стадии стабилизации (эритема, склероз)

Вид терапии	Рекомендуемая схема: этапная
Системная терапия:	
антибиотики пенициллинового ряда	3-5 курсов пенициллина в дозе 125-500 ЕД е/д в течение ... дней.
лонгидаза	5 курсов растворонгидазы в/м каждые 3 дня по 3000 ЕД один раз в день на курс 3 раза в течение 10 дней.
биостимуляторы	Актовегин на курс 10 инъекций, экстракт алоэна курс 10 инъекций
сосудистые препараты	Ксантинол 15% по 2 мл в/м в течение 10 дней или милдронат 5 мл в/в через день в течение 10 дней, МагнеВ6 в течение 30 дней.
Наружная терапия	
Топические стероиды умеренной потенции	Топические глюкокортикостероиды (мометозона фууроата, бетаметазона валериата).
Физиотерапия	
Электрофорез лонгидазой	Электрофорез раствором Лонгидазы 3000 УЕ на очаги поражения (курс 10 процедур). Курсы лечения повторяли через 2 мес. при наличии дерматосклероза.
Эксимер 308 нм	Лечение проводили по методике 2-х разового облучения в неделю после определения МЭД на коже вне очагов поражения, всего ... процедур.

Как видно из представленных данных, современная тактика ведения больных с ОСД составляется на основании клинических и патоморфологических форм и стадии заболевания, распространенности, и требует комплексного поэтапного лечения с целью предупреждения прогрессирования патологического процесса.

Отдаленные результаты у 19 больных ОСД, получавших базисное лечение (1-я группа), у 23 пациентов, получавших лонгидазу (2-я группа), и у 18 больных, получавших комплексное лечение с применением эксимерного света с лонгидазой (3-я группа) были прослежены в течение полутора лет. За время наблюдения в 1-й группе, достигнутое в

процессе лечения улучшение сохранялось в течение 12 месяцев лишь у 10 (52,6%), через 18 месяцев эффект сохранялся у 8 (42,1%) больных соответственно, с ремиссией процесса у 11 (57,9%) больных в течение 1 года. Во 2-й группе за время наблюдения, достигнутое в процессе лечения улучшение, сохранялось в течение 12 месяцев у 18 (78,3%) пациентов, через 18 месяцев эффект сохранялся у 16 (69,6%), с ремиссией процесса у 30,4%. Во 3-й группе за время наблюдения, достигнутое в процессе лечения улучшение, сохранялось в течение 12 месяцев у всех пациентов 100%, через 18 месяцев эффект сохранялся у 15 (83,3%), с ремиссией процесса у 16,7%.

Проведенный опрос пациентов выявил удовлетворенность проведенным лечением. Практически все опрошенные пациенты во 2-й и 3-й группах, даже те, у кого отмечались какие-то побочные эффекты, заявляли, что эти методы легко переносятся, не требуют постоянной лазерной терапии, можно проводить в амбулаторных условиях, дает наиболее быстрый результат.

Таким образом, предлагаемый алгоритм лечения ОСД показал высокую эффективность применения системного и локального применения лонгидазы, а также его совместное применение с эксимерным светом, что свидетельствует об их выраженных противовоспалительных и антифиброзных действиях.

После первого курса фототерапии эксимерным светом (308 нм) можно отметить, что в основном рецидивы болезни возникали в сроки от 9 до 15 месяцев, т.е. отмечалось значительное удлинение сроков ремиссии. Наши результаты согласуются с данными других авторов, полученные при лечении эксимерным лазером (308 нм) больных псориазом, гнездной аллопецией и ограниченной склеродермией [1, 3, 11]. В наших исследованиях применение эксимерного света (308 нм) в сочетании с применением лонгидазы зарекомендовало себя как эффективный и безопасный метод лечения ОСД, позволяющий достигнуть стойкой клинической ремиссии у 83,3% больных со сроком от 1 года и более. Все изложенное позволяет рекомендовать фототерапию эксимерным светом с длиной волны 308 нм и лонгидазы у больных ОСД в качестве патогенетического метода. Надо отметить что эффект от проводимой терапии напрямую зависит от давности и активности процесса, чем раньше было начато лечение тем эффект от лечения и вероятность развития осложнений меньше.

Препарат лонгидаза предназначен для лечения патологических состояний соединительной ткани и содержит конъюгат фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным синтетическим носителем полиоксидоний, молекулярная масса которого 40000-100000 Д. При этом используется фермент гиалуронидазы с удельной активностью 1000-2500 МЕ/мг, тогда как препараты, "Лидаза" обладают малой активностью (максимальная активность 64 ед.) и имеют много балластных примесей, и потому плохо растворимы даже в воде, что ограничивает область их применения. На начальном этапе формирования

рубца фибробластами синтезируется повышенное количество глюкозаминогликанов, преобладающей среди которых является гиалуроновая кислота, удерживающая молекулы воды. Активный фермент гиалуронидаза (торговое название — лидаза) разрушает гиалуроновую кислоту. В результате этого уменьшается отечность тканей, улучшается их кровоснабжение, уменьшается плотность рубца и происходит разрушение его клеток. Следует сказать, что применение метода подходит для лечения гипертрофических и келоидных рубцов, выступающих над кожной поверхностью [8]. Атрофические же рубцы еще больше углубляются и визуально становятся еще более заметными.

Полиоксидоний - синтетический высокомолекулярный сополимер N-оксида 1,4-этиленпиперазина и N-карбокситил-1,4-этиленпиперазиний бромида, обладающий собственной физиологической активностью. Он является высокомолекулярным физиологически активным соединением, обладающим выраженной иммуностимулирующей активностью, т.е. является истинным иммуномодулятором. Мишенями для полиоксидония являются клетки фагоцитарной системы и естественные киллеры. Он может стимулировать или оказывать стимулирующий эффект на продукцию этими клетками ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и α -интерферона, усиливать способность фагоцитов убивать бактерии. Полиоксидоний характеризуется наличием детоксицирующей, антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности [13].

Лонгидаза по сравнению с известными аналогами обладает следующими преимуществами: 1) удельная активность конъюгированного препарата примерно в 1000 раз выше; 2) оптимум pH активности равен 7,2, что является близким к значениям pH физиологических жидкостей и обеспечивает высокую биодоступность; 3) полностью безопасен в применении, т.к. используют фермент гиалуронидазы, выделенный из семенников крупного рогатого скота, и количество белка, используемое в препарате, более чем в 100 раз ниже известных аналогов; 4) стабильность фермента более чем в 1000 раз превышает стабильность нативной гиалуронидазы; 5) носитель полиоксидоний обладает собственной физиологической активностью, что повышает эффективность лечения; 6) имеет удобный режим дозирования - 5-7 инъекций на курс лечения вместо 15-20 сеансов [7].

Разработанный нами способ как внутримышечного и местного путем электрофореза применения лонгидазы является более эффективным, в связи с тем, что при электрофорезе активные лекарственные вещества максимально накапливаются в патологическом очаге, т.к. прокладка с медикаментом накладывается непосредственно на «больное место», и в несколько раз превышает дозу, вводимую инъекционно. При этом лекарственное вещество проходит в кожу, гиподерму и кровь через промежутки между эпителиальными клетками, протоки сальных и потовых желез. При этом в коже и подлежащих тканях на 1 - 2 дня создается депонирован-

ние препарата. Медленное выведение его из депо и наибольшая концентрация в тканях, которые находятся в зоне электрического поля, т. е. в области рубца, способствуют более активному и длительному воздействию фермента. Поэтому эффективность лекарственного электрофореза достаточно высока. Минуя желудочно-кишечный тракт, фармакопрепарат практически не вызывает побочных действий на организм.

Клинические исследования показали, что электрофорез Лонгидазы вызывает быстрое и выраженное купирование основных клинических проявлений локализованной склеродермии и улучшение качества жизни больных. Зарегистрирован высокий терапевтический эффект (89,3%), достигнутый за счет коррекции нарушений микроциркуляции в области склеродермических очагов, улучшения морфоструктурных характеристик кожи у больных с различными клиническими формами ограниченной склеродермии. Результаты терапии акне с использованием ультрафонофореза с Лонгидазой показывают его положительное влияние на дерматологический статус, а также свидетельствуют о коррекции нарушений микробиоценоза кожи в виде полной элиминации гемолитического и золотистого стафилококков у 67% больных и уменьшения количества патогенной флоры у 23%, замедлению процессов фиброгенеза в тканях, о чем свидетельствовало уменьшение показателей ультразвуковой плотности соединительной ткани в зоне молодого рубца [8]. По мнению автора, данная методика лечения обеспечивает нормализацию пролиферативных процессов при постакне.

Следовательно, препарат Лонгидаза является полифункциональным фармакологическим средством, способным подавлять острую фазу воспаления, приостанавливать развитие фиброза и корригировать сложный комплекс ауторегуляторных реакций соединительной ткани, обладающим ферментативной, противовоспалительной, антиоксидантной и детоксикационной активностью, и находит широкое применение в практическом здравоохранении.

Высокая терапевтическая эффективность действия эксимерного лазера, по мнению ряда авторов, связана с его иммуносупрессивным действием на иммунные клетки в очаге поражения, активизацией апоптоза патологически измененных клеток [11, 15, 20]. В исследованиях S.P. Nistico и соавт. (2009) была показана клиническая и гистологическая положительная динамика в пораженных очагах ОСД при применении средних доз (~1000 Дж/см²) излучения [21]. В исследованиях Г.Ф. Аманмурадовой была показана высокая эффективность узкополосной фототерапии эксимерным ХеС1 лазером (308 нм) в регрессии эритемы и индурации кожи, его противовоспалительное и антифиброзное действие, что было подтверждено снижением высокого содержания TGF-β, экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин), препятствующей отложению коллагена в периваскулярном пространстве, улучшение скорости капиллярного кровотока [1].

Анализируя полученные клинические и биохимические исследования можно сказать, что предложенный метод комплексного лечения с использованием лонгидазы и узкополосной фототерапии эксимерным ксенон-хлоридным лазером с длиной волны 308 нм, является патогенетически обоснованным высокоэффективным. Социальная и экономическая эффективность заключается в том, что разработанный метод комплексного лечения ограниченной склеродермии с внутримышечным и местным применением препарата лонгидазы в сочетании с облучением эксимерным светом обладает выраженным противовоспалительным и антифибротическим действием, установлена высокая эффективность ее, как в прогрессирующей стадии очаговой склеродермии, так и при стабилизации процесса. Применение предлагаемого способа лечения ОСД вызывает быстрое и выраженное купирование основных клинических проявлений заболевания, что сопровождается улучшением качества жизни больных с различными клиническими формами ограниченной склеродермии, позволяет сократить сроки терапии, удлинение ремиссии снизить рецидивы и прогрессирования патологического процесса, а также снизить затраты на лечение в целом.

Новый метод безопасен, прост в осуществлении, предусматривает использование отечественной малогабаритной сертифицированной аппаратуры и сертифицированного препарата «Лонгидаза 3000 ЕД», а также ксенон-хлоридный эксимерный лазер («Alma», Израиль) с длиной волны 308 нм имеется в центре, прост в управлении, компьютеризирован, в связи с чем может быть рекомендован для широкого применения при данной патологии в различных лечебно-профилактических учреждениях, в том числе специализированных кожно-венерологических диспансерах и отделениях больниц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аманмурадова А.Г. Патогенетическое обоснование применения эксимерного лазера (308 нм) при ограниченной склеродермии // Дисс...к.м.н.- М.: 2014.- с.
2. Беляева Л.М., Чижевская И.Д. Особенности клинических вариантов склеродермии у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2009.-Т.88, №5.- С.33-36.
3. Верхогляд И.В. Иммунологическое обоснование патогенетического применения эксимерного лазера при гнездной алопеции: автореф. дис.... д-ра. мед. наук. - М., 2010. - 24 с.
4. Волнухин В.А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных локализованной склеродермией.- М.: 2013.
5. Волнухин В.А. Фотохимиотерапия больных ограниченной склеродермией с учетом изменений структуры кожи, состояния иммунной системы и метаболизма соединительной ткани // Автореф. дис.... д.м.н.- М., 2004. - 44 с.
6. Волнухин В.А., Мурадян Н.Л., Катунина О.Р. О роли профиброзных цитокинов в патогенезе ло-

- кализированной склеродермии // Вестник дерматологии и венерологии.- 2012.- №1.- С.28-33.
7. Дворников А.С., Круглова Л.С., Скрипкин Ю.К., Богуш П.Г. Опыт применения лонгидазы методом фотофореза у пациентов с ограниченной склеродермией // Вестник дерматологии и венерологии.- 2007.- №5.- С.57-59.
 8. Круглова Л.С., Хамаганова И.В., Гюльалиев Д.М., Тупиченков Н.И. Лечение больных ограниченной склеродермией комбинированным ферментативным препаратом пролонгированного действия методом ультрафонофореза// Клиническая дерматология и венерология.- 2014.- №4.- С.30-37.
 9. Молочков В.А., Снарская Е.С., Ромашкина А.С. Очаговая склеродермия, ассоциированная с другими аутоиммунными заболеваниями и спектром различных аутоантител. // Российский журнал кожных и венерических болезней.- 2011.- №4.- С.33-36.
 10. Мурадян Н.Л., Волнухин В.А., Катунина О.Р. Участие трансформирующего фактора роста бета в механизмах действия УА-1 терапии больных ограниченной склеродермией // Вестник постдипломного медицинского образования.- 2010.- №2.- С.24-25.
 11. Олисова О.Ю., Пинсон И.Я., Лукашева Н.Н. Фототерапия с использованием эксимерного лазера (308 нм) в дерматологии // Экспер. и клин. дерматокосметол. - 2005. - № 5. - С. 48-54.
 12. Очаговая склеродермия: учебное пособие /Сост. Р.М. Загртдинова, Н.В. Ляшенко, Р.Н. Загртдинова, Ю.С. Перевозчикова.- Ижевск, 2017.- 44 с.
 13. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М.. Иммуномодулятор Полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения // Цитокины и воспаление.- 2004.- Т.3, №3.- С.41-47.
 14. Романенко К.В. Ограниченная склеродермия: роль иммунных механизмов и профиброзных цитокинов в патогенезе // Журн. дерматол., косметол. им. М.О. Торсуева.- 2011.- №1-2(24).- С.48-53.
 15. Al-Mutairi N. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata // Dermatol. Surg. - 2007. - Vol. 33. - № 12. - P. 1483-1487.
 16. Badea J., Taylor M., Rosenberg A., Foldvari M. Pathogenesis and therapeutic approaches for improved topical treatment in localized scleroderma and systemic sclerosis //Rheumatology.- 2009.- Vol.48(3).- P.213-221.
 17. [Ferrel C.](#), [Gasparini G.](#), [Parodi A.](#) et al. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. // [Clin Rev Allergy Immunol.](#) - 2017.- Vol.53(3).- P.306-336.
 18. [Foeldvari I.](#) Update on the Systemic Treatment of Pediatric Localized Scleroderma. // [Paediatr Drugs.](#) - 2019.- Vol.21(6).- P.461-467.
 19. [Li S.C.](#) Scleroderma in Children and Adolescents: Localized Scleroderma and Systemic Sclerosis. // [Pediatr. Clin. North. Am.](#) - 2018.- Vol.65(4).- P.757-781.
 20. Mavilia L., Mori M., Rossi R. et al. 308 nm monochromatic excimer light in dermatology: personal experience and review of the literature // [G. Ital.Dermatol. Venereol.](#) - 2008. - Vol. 143. - № 5. - P. 329-337.
 21. Nistico S.P., Saraceno R., Schipani C. et al. Different applications of monochromatic excimer light in skin diseases // [Photomed Laser Surg.](#) - 2009. -Vol. 27. - № 4. - P. 647-654.
 22. Sticherling M. Sclerosing skin diseases. // [Internist \(Berl\).](#) - 2019.- Vol.60(8).- P.783-791.
 23. Xie Y., Zhang X., Wakasugi S. et al. Immunohistochemical characterization of the cellular infiltrate in localized scleroderma // [Int. J. Dermatol.](#) - 2008.- Vol.47.- P.438-442.
-

УДК: 616.5-003.829.85:616-003.829.8:577.217.52

ДЕПИГМЕНТНАЯ КОЖА И ВОЛОСЯНОЙ Фолликул: ИССЛЕДОВАНИЕ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ МЕЛАНОБЛАСТОВ ПРИ ВИТИЛИГО

Тоиров Б.А., Сабиров У.Ю., Азимова Ф.В.
Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии

ХУЛОСА

Меланогенез ва меланоцитларнинг регуляция фаолиятига бўлган саволлар кам ўрганилганлиги бўйича қолмоқда. Аутоиммун, нерв ва меланоцитларнинг ўзини ўзи деструкциялаш назариялари витилигони юзага келишидаги патогенезлар орасида эхтимоллиги жиҳатдан юқори бўлганларидан ҳисобланади. Яна шундай тахмин қилинмоқдаки, экстрацеллюляр омилларга нисбатан меланоцитларнинг таъсирчанлиги юқорилиги, ҳамда кам ўрганилган меланоцитлар ўсиши омилларининг организмда дефицитлиги, оксидатив стресс витилиго ривожланишида муҳим ўрин тутади. Шу билан бирга охириги йилларда адабиётларда витилиго патогенезида меланоцитларнинг ҳужайравий ўлиши программалаштирилиши – апоптоз муҳокама қилинапти. Ушбу мақолада сигнал йўллари молекулаларининг депигмент доғлар ва соч фолликуласи тузилишидаги аҳамияти ўрганилган.

Калит сўзлар: витилиго, депигмент, соч фолликуласи.

Кожа, включая эпидермальные стволовые клетки, стволовые клетки волосного фолликула и дермальные мезенхимальные стволовые клетки, является легкодоступным ресурсом различной субпопуляции стволовых клеток. Внешнее корневое влагалище волосного фолликула является богатым источником такого типа стволовых клеток, как стволовые клетки меланоцитов. Особенно актуально применение различных субпопуляций клеток в терапии витилиго, когда мезенхимальные клетки не только усиливают регенерацию, но и оказывают влияние на аутоиммунные процессы в коже. Выздоровление при витилиго зависит от наличия резервуара жизнеспособных меланоцитов, и у многих пациентов с витилиго репигментация возможна при стимулировании пигментных клеток соответствующими местными или пероральными препаратами. Тем не менее, когда разрушаются пигментные клетки при витилиго, трансплантация меланоцитов рассматривается как наилучший терапевтический подход к лечению [2].

Применение аутологичной некультивируемой суспензии клеток наружной корневой оболочкой (ORS) волосного фолликула, известной также как фолликулярная клеточная суспензия (FCS), является новым направлением хирургического лечения витилиго. Хотя термин «резервуар» меланоцитов в основном используется для обозначения единицы волосного фолликула, меланоциты для репигмента-

SUMMARY

Issues regarding melanogenesis and regulation of melanocyte activity remain understudied. The most probable theories of the pathogenesis of vitiligo are autoimmune, nervous theories and the theory of self-destruction of melanocytes. It is also assumed that deficiency in the body of understudied melanocytic growth factors, oxidative stress, as well as increased sensitivity of melanocytes to extracellular factors play an important role in the development of vitiligo. Moreover, in recent years, there are different discussions on the role of programmed cell death of melanocytes - apoptosis in the pathogenesis of vitiligo. This article explores the importance of signaling pathway molecules in depigmented spots and hair follicle structure.

Key words: vitiligo, depigment, hair follicle.

ции, стимулируемой различной терапией, возникают из трех основных источников: волосной фолликул, незатронутые меланоциты в областях депигментированного эпидермиса и меланоциты, расположенные по краю очагов при витилиго [9].

Большинство меланоцитов происходят из волосного фолликула, где они присутствуют в большом количестве и способны к миграции в эпидермис. Поразительной особенностью резервуара волосного фолликула является его огромный потенциал в обеспечении пигментными клетками, несмотря на минимальный размер и диаметр. Особенно важно, что волосные фолликулы отсутствуют на ладонях, подошвах, поверхностях слизистых оболочек, поэтому пятна на этих участках тела являются особенно устойчивыми ко всем видам терапии; однако в этих зонах часто наблюдается диффузная репигментации, и возникает вопрос о дополнительном резервуаре за пределами волосного фолликула [14].

Было подтверждено, что стимуляция неактивных меланоцитов в средней и/или нижней части волосных фолликулов способствует их пролиферации и миграции вдоль наружного корневого влагалища в близлежащий эпидермис, где пигментные клетки распространяются в радиальном направлении, что клинически проявляется перифолликулярной репигментацией [1].

Волосной фолликул является богатым источником трех различных типов стволовых клеток,

каждый из которых важен для роста волос. К ним относятся эпителиальные стволовые клетки (ESC), стволовые клетки меланоцитов (MelSCs) и стволовые клетки нервного гребня (NCSCs), которые известны как стволовые клетки волосяного фолликула HFSCs [16]. Кроме того, DMSCs обнаруживаются в перифолликулярной соединительнотканной оболочке и дермальных сосочках [10].

Стволовые клетки меланоцитов представляют собой соматические стволовые клетки меланогитарного происхождения, которые функционируют в качестве клеточного источника «пигментной единицы волоса». MelSCs непосредственно связываются с ESC, которые являются клетками-нишами для MelSC и служат резервуаром меланоцитов для пигментации кожи и волос [8]. Популяция MelSCs обычно состоит из небольших овальных клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим индексом [7]. Они экспрессируют гены допахромной таутомеразы (DCT) и Pax3 и идентифицируются по этим маркерам [11]. Эти стволовые клетки способны обеспечивать матрицу волос преходящими амплифицирующими клетками и дифференцированным потомством клеток, которые в конечном итоге созревают в меланин образующие меланоциты. MelSCs также способны мигрировать и проникать в свободные ниши в эпидермисе [8].

В последние годы при изучении волосяных фолликулов с нормальной кожи головы человека с помощью методов иммуногистологического окрашивания и количественной гистоморфометрии была обнаружена та область луковицы, которая обладает относительной иммунной привилегией и защищает резервуар эпителиальных стволовых клеток волосяного фолликула от аутоагрессивных иммунных атак. Данный факт не был бы столь удивительным, если бы такое явление встречалось и в отношении других пигментных стволовых клеток. Это представляет собой возможное объяснение присутствия пигментированных волосков в депигментированных участках при витилиго [6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение параметров сигнальных путей регенерации и рецепторов стволовых клеток в депигментированной коже и волосяных фолликулах пациентов с витилиго.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были обследованы 20 больных витилиго в возрасте от 21 года до 50 лет, обратившиеся в РСНПМЦДВиК. Мужчин было 5 (25,0%), женщин – 15 (75,0%). Сегментарная форма витилиго была диагностирована у 11 (55,0%) пациентов, не сегментарная – у 9 (45,0%). Контрольную группу составили 10

здоровых лиц. У 20 пациентов витилиго была взята биопсия с пораженного участка кожи (депигментация), у 10 больных брали биоптат с затылочной области волосистой части головы.

Иммуногистохимическим методом исследовались биоптаты кожи и волосяных фолликулов на определение активности рецепторной системы стволовых клеток – белковой тирозинкиназы c-Kit и сигнальных путей – морфогенетического белка BMP-4. Иммуногистохимический анализ экспрессии молекул был проведен согласно протоколу разработчика Prestige Polyclonal and Monoclonal (США).

Этапы проведения иммуногистохимического анализа:

Депарафинизация. Парафиновые срезы толщиной 4 мкм выпекают на ночь при температуре 50°C. Перед иммуноокрашиванием проводится депарафинизация и гидратация в ксилоле и этаноле. Во время гидратации проводят 5-минутную блокировку в 0,3% H₂O₂ в 95% этаноле эндогенной пероксидазы.

Стандартный метод получения антигена выполнен путем термоиндуцирования в буфере pH6, под высоким давлением котла, в качестве источника тепла использовали систему Decloaking chamber (Biocare Medical, Walnut Creek, CA, США). Данный метод представлен нагреванием срезов, погруженных в буфер для извлечения, в течение 4 минут при 125°C в котле под давлением. После завершения варки слайды остаются в котле под давлением, им дают остыть до 90°C. Общее время обработки – около 45 минут.

Иммуногистохимическое окрашивание (Autostainer 480®). Инкубация проводится при комнатной температуре.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольной группе экспрессия белковой тирозинкиназы c-Kit была достаточно высокой и составила 48,00±10,41%, тогда как в депигментированной коже у больных витилиго ее экспрессия не обнаружена – 0%. Но экспрессия белковой тирозинкиназы c-Kit у больных витилиго в волосяных фолликулах так же высока, как и в коже пациентов контрольной группы – 40,5%±10,01. Содержание морфогенетического белка BMP-4 в коже пациентов контрольной группы составляло 65,0±8,46%, но в депигментной коже пациентов с витилиго экспрессия данного белка отсутствовала. Следует отметить высокую экспрессию морфогенетического белка BMP-4 в волосяных фолликулах больных витилиго – 53,0±10,44% (табл. 1). Иммуногистохимические показатели экспрессии сигнальных путей и рецепторов стволовых клеток в депигментированной коже и волосяных фолликулах.

Таблица 1

Показатели экспрессии сигнальных путей и рецепторов стволовых клеток в депигментированной коже и волосяных фолликулах, %

Группа больных	c-Kit	BMP-4
Контрольная, n=10	48,00±10,41	65,0±8,46
Депигментная кожа (витилиго), n=20	-	-
Волосяной фолликул (у больных, страдающими витилиго), n=10	40,5±10,01	53,0±10,44

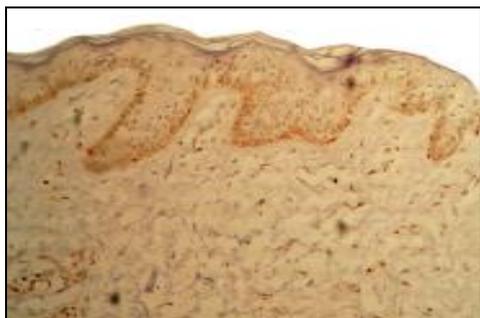


Рис. 1. Контрольная группа (здоровая кожа) – VMP-4, положительная реакция, клетки окрашены в коричневый цвет. Об. 40 х. Ок. 20.

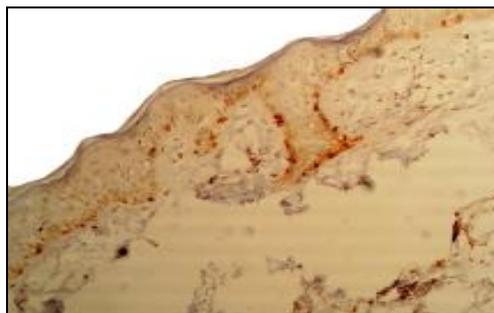


Рис. 2. Контрольная группа (здоровая кожа) – c-Kit, положительная реакция, клетки окрашены в коричневый цвет. Об. 40 х. Ок. 20.



Рис. 3. Депигментная кожа – VMP-4, отрицательная реакция, клетки не окрашены в коричневый цвет. Об. 40 х. Ок. 20.

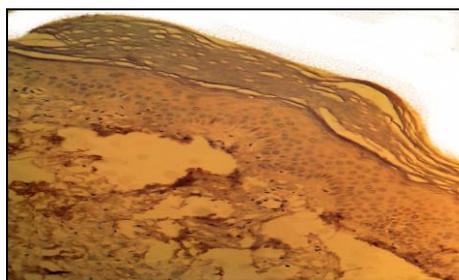


Рис. 4. Депигментная кожа – c-Kit, отрицательная реакция, клетки не окрашены в коричневый цвет. Об. 40 х. Ок. 20.



Рис. 5. Волосяной фолликул (у больных, страдающих витилиго) – VMP-4, положительная реакция, клетки окрашены в коричневый цвет. Об. 40 х. Ок. 20.



Рис. 6. Волосяной фолликул (у больных, страдающих витилиго) – c-Kit, положительная реакция, клетки окрашены в коричневый цвет. Об. 40 х. Ок. 20.

ОБСУЖДЕНИЕ

Костные морфогенетические белки (BMPs) необходимы для развития меланобластов во время эмбриогенеза [4]. В последние годы было показано, что BMP, в частности BMP 2/4, могут играть ключевую роль в биологической функции дифференцированных эпидермальных меланоцитов как паракринный и/или аутокринный фактор, влияя на активность меланоцитов. И эпидермальные кератиноциты, и меланоциты экспрессируют VMP-4 и его рецепторы; VMPR-IA, VMPR-IB и VMPR-II, а также VMP-4 и все три рецептора VMP-4 подавляются в этих клетках при воздействии УФ. Более того, исследования последних лет доказали, что VMP-4 и его сигнальный путь являются новым модулятором пигментации человека [15]. Hee-Young Park и соавт. также предполагают, что VMP-4 подавляет уровень белка MITF сначала за счет протеасомопосредованной деградации. Затем следует снижение уровня транскриптов MITF-M, что позволяет

предположить, что VMP-4 может транскрипционно подавлять экспрессию MITF-M. Это снижение уровня MITF-M может быть опосредовано цАМФ-зависимым путем. Результаты показали, что VMP-4 уменьшала внутриклеточный уровень цАМФ. Собщалось, что VMP-4 может регулировать внутриклеточный уровень цАМФ [4,12,13]. Следовательно, роль VMP-4 в меланоцитах может иметь значение, выходящее за рамки его роли в меланогенезе.

В нашем исследовании модуляторы пигментации VMP-4 экспрессировались в волосяных фолликулах больных витилиго и в коже здоровых людей, а в депигментированной коже больных витилиго ее экспрессия отсутствовала, что и доказывает снижение активности регенерации меланоцитов в очагах витилиго. Ранее было доказано, что в период телогена волосяных фолликулов повышенная активность VMP-сигналов способствует сохранению стволовых клеток волосяного фолликула в состоянии покоя. Это важная характеристика данного белка будет

использована нами при восстановлении функции меланоцитов в очаге депигментации у больных витилиго.

C-kit – белковая тирозинкиназа, рецептор фактора роста стволовых клеток – имеет важное значение для миграции, клеточного выживания, пролиферации и дифференцировки меланоцитов. У людей с гетерозиготной мутацией гена КИТ приводит к развитию расстройства пигментации, известного как пьебалдизм. C-kit рецептора клеточной поверхности, который, как известно, активируется после взаимодействия с его лигандом, фактором стволовых клеток (CSF), был одним из первых рецепторов клеточной поверхности на меланоцитах, который, как было показано, активирует путь MAPK/ERK, вызывает временное фосфорилирование MITF и, таким образом, активацию этого фактора транскрипции [3]. Недавно было показано, что c-kit имеет растворимую форму, которая высвобождается из меланоцитов и секвестрирует CSF и, следовательно, ингибирует меланогенез [5]. Было бы интересно определить, могут ли BMP-4 и растворимый c-kit работать синергетическим образом для подавления уровня MITF. В дальнейшем мы думаем определить корреляционные связи между сигнальными путями регенерации и белковой тирозинкиназы у больных витилиго.

В нашем исследовании экспрессия белковой тирозинкиназы c-kit в очагах депигментаций отсутствовала у больных витилиго, вследствие чего рецепторная система стволовых клеток была снижена, но в волосяных фолликулах она была достоверно высокой, как и в коже здоровых людей. Следовательно, применение клеточной фракции волосяных фолликул в трансплантации клеток при витилиго позволит не только раскрыть новые патогенетические механизмы развития витилиго, но и увеличить регенерацию стволовых клеток меланоцитов в очаге депигментации и добиться полной пигментации очага поражения.

ВЫВОДЫ

1. Результаты исследования параметров сигнальных путей регенерации и рецепторов стволовых клеток в депигментированной коже и волосяных фолликулах пациентов витилиго (BMP-4, c-kit) доказали их высокую активность в клетках волосяных фолликулов и отсутствие в очагах депигментаций у больных витилиго.

2. Применение суспензии клеточной фракции мезенхимальных клеток волосяных фолликулов в хирургическом лечении витилиго повысит регенеративные способности меланоцитов, отобранных с неповрежденной кожи больных, и снизит активность аутоиммунного процесса, который является главным патогенетическим механизмом развития витилиго.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cui J., Shen L.Y., Wang G.C. Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo // *J. Invest. Dermatol.* – 1991. – Vol. 97. – P. 410-416.

2. Falabella R. Surgical treatment of vitiligo: Why, when and how // *J. Europ. Acad. Dermatol. Venerol.* – 2003. – Vol. 17, №5. – P. 518-520.
3. Hemesath T.J., Price E.R., Takemoto C. et al. MAP kinase links the transcription factor microphthalmia to c-Kit signalling in melanocytes // *Nature.* – 1998. – Vol. 391, №6664. – P. 298-301.
4. Jin E.J., Erickson C.A., Takada S. and Burrus L.W. Wnt and BMP signaling govern lineage segregation of melanocytes in the avian embryo // *Develop. Biol.* – 2001. – Vol. 233, №1. – P. 22-37.
5. Kasamatsu S., Hachiya A., Higuchi K. et al. Production of the soluble form of KIT, s-KIT, abolishes stem cell factor-induced melanogenesis in human melanocytes // *J. Invest. Dermatol.* – 2008. – Vol. 128, №7. – P. 1763-1772.
6. Meyer K.C., Klatt J.E., Dinh H.V. et al. Evidence that the bulge region is a site of relative immune privilege in human hair follicles // *Brit. J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 159. – P. 1077-1085.
7. Nishimura E.K. Melanocyte stem cells: A melanocyte reservoir in hair follicles for hair and skin pigmentation // *J. Pigment. Cell. Melanoma Res.* – 2011. – Vol. 24. – P. 401-410.
8. Nishimura E.K., Jordan S.A., Oshima H. et al. Dominant role of the niche in melanocyte stem-cell fate determination // *J. Nature.* – 2002. – Vol. 416. – P. 854-860.
9. Romero R. Andreas Vesalius (1514-1564). Founder of the Modern Human Anatomy // *Int. J. Morphol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 847-850.
10. Sellheyer K., Krahl D. Skin mesenchymal stem cells: Prospects for clinical dermatology // *J. Amer. Acad. Dermatol.* – 2010. – Vol. 63. – P. 859-865.
11. Tsuchiyama K., Wakao S., Kuroda Y. et al. Functional melanocytes are readily reprogrammable from multilineage-differentiating stress-enduring (muse) cells, distinct stem cells in human fibroblast // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – Vol. 133. – P. 2425-2435.
12. Tsutsumimoto T., Wakabayashi S., Kinoshita T. et al. A phosphodiesterase inhibitor, pentoxifylline, enhances the bone morphogenetic protein-4 (BMP-4)-dependent differentiation of osteoprogenitor cells // *Bone.* – 2002. – Vol. 31, №3. – P. 396-401.
13. Wakabayashi S., Tsutsumimoto T., Kawasaki S. et al. Involvement of phosphodiesterase isozymes in osteoblastic differentiation // *J. Bone and Mineral Research*, Vol. 17, №2, P. 249-256, 2002.
14. Westerhof W. The discovery of the human melanocyte // *J. Pigment Cell. Res.* – 2006. – Vol. 19. – P. 183-193.
15. Yaar M., Wu C., Park H.Y. et al. Bone morphogenetic protein-4, a novel modulator of melanogenesis // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281, №35. – P. 25307-25314.
16. Yu H., Kumar S.M., Kossenkov A.V. et al. Stem cells with neural crest characteristics derived from the bulge region of cultured human hair follicles // *J. Invest. Dermatol.* – 2010. – Vol. 130. – P. 1227-1236.

ЛОР-ЗАБОЛЕВАНИЯ

УДК: 616.28-008.55: 831.9

ВЕСТИБУЛЯР АНАЛИЗАТОР ФУНКЦИЯСИНИ КОМПЬЮТЕР ВИДЕОНИСТАГМОГРАФИЯ ЁРДАМИДА КОМПЛЕКС БАҲОЛАШ

Разаков А.Ж., Каримова Н.А., Абдукаюмов А.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, Ташкентский педиатрический медицинский институт

SUMMARY

This review article provides data on modern approaches to the diagnosis of vertigo, in particular, an analysis of the use of computerized videonystagmography (VNG) in a comprehensive vestibular study of patients with complaints of vertigo. The diagnostic value and informativeness of the VNG method during the registration of the nystagmus-oculomotor reflex as a criterion reflecting the state of the peripheral and central structures of the vestibular analyzer is shown. The inclusion of VNG in the complex study of the function of the vestibular analyzer makes it possible to differentiate between vertigo peripheral and central genesis, which in turn determines the further medical tactics.

Key words: nystagmus, vestibular apparatus, dizziness, pathological nystagmus, vestibulometry, computer videonystagmography

Мавзунинг долзарблиги: Сўнгг ийиллардаги жамиятдаги иктисодий, ижтимоий, сиёсий ўзгаришлар туфайли эшитиш ва мувозанат бузилишларига боғлиқ касалликлар сониошмоқда. Буэсаўз навбатидан беморларни меҳнат фаолиятини узок вақт пасайишига олиб келмоқда.

Кохлеовестибуляр бузилишлар, асосан ички кулоқ касалликларида юзага келади. Бундай бузилишлар 10 минг аҳоли ичида 13-14 кишини ташкил килади. (Морозова С.В. 2002) Шунинг учун кохлеовестибуляр бузилишларни эрта ва аниқ ташхислаш ҳам ижтимоий, ҳам иктисодий аҳамиятга эга. Вестибуляр анализаторнинг компенсатор хусусияти юқоридир. Агар бир томон ички кулоқ зарарланганда, унинг мувозанат функциясини иккинчи томон компенсациялайди, шунинг учун унинг фаолияти бузилганликни аниқлаш бироз қийинчилик туғдиради. (А.П. Петлинов (2005). А. Петлиновнинг тақидлашича сурункали йирингли ўрта отит билан касалланган беморлар мувозанат бузилиши-

РЕЗЮМЕ

В данной обзорной статье приведены данные о современных подходах диагностики функционального состояния вестибулярного анализатора, в частности проведен анализ применения компьютерной видеонистагмографии (ВНГ) в комплексном вестибулометрическом исследовании. Показана диагностическая ценность и информативность метода ВНГ при регистрации нистагма-глазо-двигательного рефлекса как критерия, отражающего состояние периферических и центральных структур вестибулярного анализатора. Включение ВНГ в комплексное исследование функции вестибулярного анализатора даёт возможность объективно дифференцировать и определять уровень поражения вестибулярной системы, что в свою очередь определяет дальнейшую лечебную тактику.

Ключевые слова: нистагм, спонтанный нистагм, головокружение, патологический нистагм, вестибулярный анализатор, вестибулометрия, компьютерная видеонистагмография.

дан шикоят килмасадан, барча ўтказилган текширувларда яширин вестибуляр бузилишлар аниқланган. Унинг фикрича барча сурункали йирингли урта отит билан касалланган беморларни комплекс вестибулометрик текширувлардан ўтказиш, вестибуляр анализатордаги патологик ўзгаришларни эрта аниқлашга ёрдам беради (А.П. Петлинов, 2005). Вестибуляр анализаторни текширишда статокинетик ва статокординацион тестлар ўтка-зилади. Бу тестлар кўз олмасини ҳаракатини аниқлаш, унга баҳо бериш каби позицион текширув усулларида иборат. Юқори технологияларнинг ривожланиши мувозанат тизимидаги бузилишларни аниқлашга ёрдам берадиган янги усул - видеонистагмография (ВНГ)ни тиббиётга олиб кирди.

Видеонистагмограф ёрдамида кўз олмасини бехитер ҳаракатини, яъни нистагмни ўрганилади. Бу усул объектив усул булиб, бунда кўз олмаси ҳаракатининг нотекис амплитудали ҳаракати ёки визуал кўриб бўлмайдиган ҳаракатларини регистрация килинади.



Рис. 1. Комплекс диагностикомпьютер видеонистагмография: айлантирувчикресло, Френзлякўзойнагивидеокамерабиланбеморкузигатакилган, сигнал қабулқилувчискран (расмга стрелкалар куйиб, номер куйиш керак ва уларни отини номерга караб езиш керак)

Бу усул ўзида инфрақизил камера жойлашган махсус Френзля кўзойнаги ёрдамида кўз олмаси ҳаракатини видеофиксация қилишдан иборат.

Видеонистагмография - бугунги кунда нистагмни қайд қилишда замонавий усул булиб нистагмнинг параметрларини аниқ кўрсатиб беради. Таркибидаги персонал компьютернинг махсус программаси орқали тушган маълумотларни математик таҳлил қилади. Замонавий вестибулометриқ комплексга қуйидагилар қиради:

- кресло (компьютер орқали бошқарилади)
- компьютерли окулограф (кўзойнак клиник қобвидеокамераси билан)
- проекцион экран
- отокалоризатор (калориксинамалар ўтказишучун)

ВНГ ёрдамида қуйидаги тестлар бажарилади: оптокинетик, спонтан нистагмни қайд қилиш, калорик, саккад, позицион, ўз ўқида айлантирувчи, силлиқ кузатиш тестлари. Бу усул муррақаб бўлмасида, унинг ўзига хос томонлари бор.

Беморни текширувга тайёрлаш керак: текширишдан олдинуқ кун вестибуляр системани сустлаштирувчи препаратлар, транквилизаторлар, бетагистин, кофе, ёғли овқатлар ва кўз атрофига косметик маскалар суртиш мумкин эмас.

Беморнинг бошига махсус ниқоб очкиси тақилади, бу ниқобнинг ички қисмидаги иккита инфрақизил видеокамера бир вақтнинг ўзида кўз олмаси ҳаракатини фиксациялайди ва компьютерга узатади. Бу комбинирланган маска ёрдамида кўз олмасини ҳаракатини бир вақтнинг ўзида текширувчи шифокор ҳам кузатиб туради. Махсус компьютер программаси контактсиз кўз олмасини ҳар томонлама ҳаракатини аниқ баҳолаб қайдқилади. ВНГ усули кўз ҳаракатини видеотасвирга олиб, олинган хулосаларни график кўринишигаўтказилади.

ВНГ ёрдамида нистагмнинг соғлом ва беморлардаги параметрлари урганилади. Бугунги кунда вестибулология соҳасида спонтан нистагмнианиклашда вестибуляр тестлардан фойдаланилади. Улар ёрдамида ички кулоқ ва миёча соҳасидаги патологик жараёнларни ўрганиш билан бирга, бош айланиши, Меньер касаллиги, сенсоневрал эшитиш заифлиги, вестибулопатия-ларни эрта аниқлаш мумкин бўлади.

ВНГ ёрдамида ўтказилган тестлар натижасида бир қанча патологик ўзгаришларни аниқлаш мумкин. Буларга қуйидагиларни мисол қилсак бўлади:

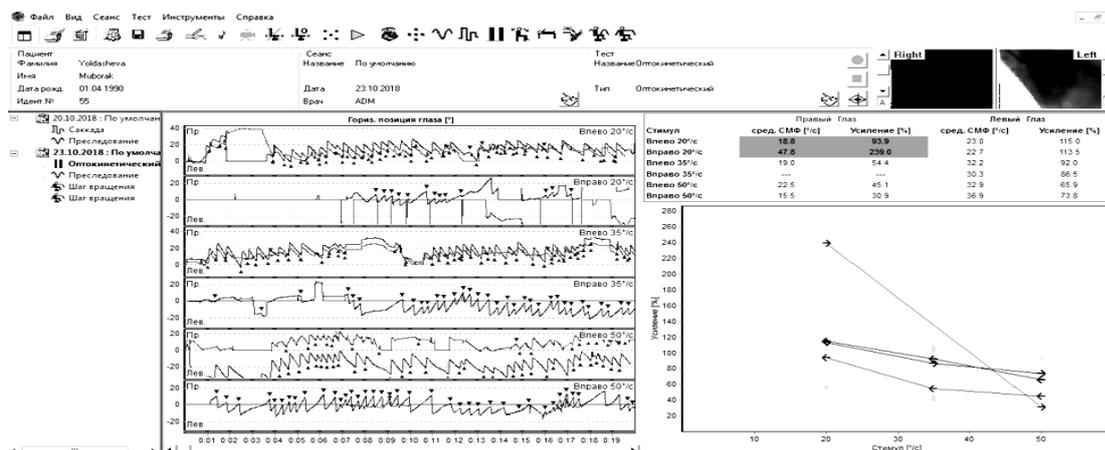
Оптокинетик тест: бу тестни ўтказиш натижасида миёча, узунчоқ миёча, вестибуляр ядро зарарланишини аниқлаш мумкин.

Саккадатести: буюбъектни визуалфиксация синатижасида кўз ҳаракатининг тез силжишипайдо бўлади. Унинг давомийлиги 10- 80 мс бўлиб, турли хил вестибуляр стимуляциялардаги нистагм реакцияларнинг табиати тўғрисида маълумот олиш имконини беради. Саккада тестида текшириш амплитудасининг ошишимиёча қўзғалишининг ошиши, кўз мушаклари ва нервлари патологиясида, унинг пазайиши паркинсонизм касаллигида кузатилади.

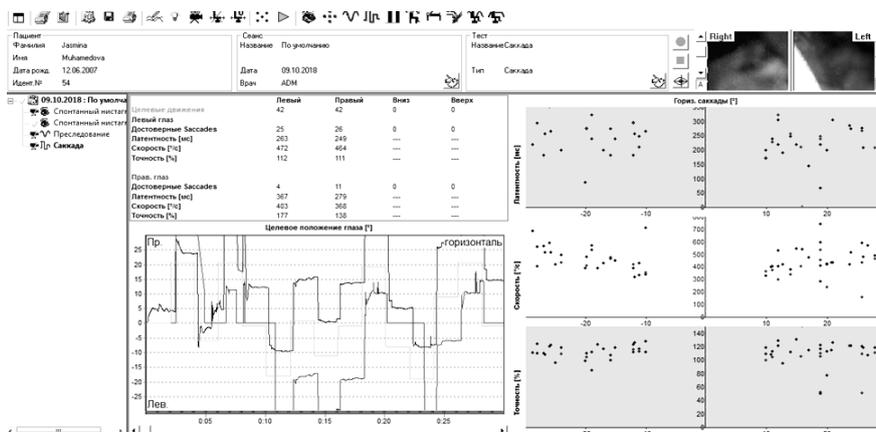
Силлиқ кузатиш тестини бузилиши вестибуляр анализаторнинг кўрув ядроси, чакканинг юқори медиал бўлаги, миёча, кўзни ҳаракатлантирувчи ва вестибуляр ядро қисмларини зарарланганда кузатилади.

Беморга Френзля кўзойнаги тақилгач врач бемор бошини икки ён тарафга 20 мартадан чайқалиши натижасида бошни чайқатиш синамаси ўтказилади. Бунинг натижасида аниқланган патологик нистагм бир томонлама вестибуляр аппаратни бузилишидан дарак беради, унинг йўналиши соғлом лабиринт томонга йўналган бўлади.

Силлиқ кузатиш тести



3- расм. ВНГ доптокинетик тестни қайд этилиши.



Расм. 2 . ВНГ утказилгансаккада тести регистрацияси



Вестибулоокуляр рефлекс (ВОР). ВНГнинг асосий усулларидан бўлиб нистагм хакида тўлиқ маълумот олишга имкон беради.

ВОРни аниқланмаслиги марказий асаб тизимига боғлиқ бўлмаган вестибуляр системанинг периферик қисмидаги ўзгаришларда кузатилади.

Диск Холпайк тести хавфсиз позиция пароксизмал бош айланишини аниқлашда олтин стандарт ҳисобланади. Бу тестда нистагмнинг вертикал ротатор компоненти ВНГ орқали аниқланади. Видеонистагмографни махсус

креслосида бош айлантириш тести утказилади .Бу хавфсиз позиция пароксизмал бош айланишни даволашда ишлатиладиган усуллардан бири. ВНГни клиник неврология, отоневрология, нейрохирургия, офтальмология, герантология, дориларни клиник синовларидакенгқўллаш мумкин.

ХУЛОСА:

Бугунги кунда ВНГ ни кенг қамровли вестибулометриқ текширувд ақўллаш кохлеар имплантация олтидан ва ундан кейинги беморларда, отосклероз, сурункали йирингли ўрта отит, Меньер касаллиги,

вестибулопатиялар, вестибулярнейронит, гипертензия, бош айланишни дифференциал диагностикасида кенг қўлланилмоқда.

АДАБИЁТЛАР

1. Neuhauser Н.К., Lempert Т. Vertigo: epidemiological aspects. *Semin Neurol* 2009; 29: 5: 473–481.
2. Brandt Т. Vertigo. Its multisensory syndroms. London: Springer 2000.
3. Labuguen R.H. Initial evaluation of vertigo. *Amer Family Physician* 2006; 73: 244–251.
4. Бронштейн А., Лемперт Т. Головокружение. М: ГЭОТАР-Медиа 2010.
5. Брандт Т., Дитерих М., Штрупп М. Головокружение. М: Практика 2009.
6. Лучихин Л.А. Вестибулярная проблема – аналитический обзор публикаций за 70 лет. *Вестноторинолар* 2006; 5: 48–52.
7. Мацнев Э.И., Сигалева Е.Э. Стандартизация в отоневрологии. *Росоторинолар* 2007; 4: 29: 39–47.
8. MsCaslin D.L. Electronystagmography and videonystagmography. San Diego, Oxford, Melbourne: Plural Publishing inc 2011.
9. Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Горбушева И.А., Мальченко О.В., Доронина О.М., Ротермель Е.В. Современные методы диагностики вестибулярных расстройств. *Лечебное дело* 2006; 1: 53–60.
10. Böhmer A., Mast F. Assessing otolith function by the subjective visual vertical. *Ann NY Acad Sci* 1999; 871: 221–31.
11. Jovanović S., Ribarić-Jankes K. Subjective Visual Vertical test: normative values in healthy population. *Srp Arh Celok Lek* 2008; 136: 11–12: 585–589.
12. Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Ротермель Е.В. Диагностика и лечение доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения. *Вестноторинолар* 2007; 1: 4–7.
13. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гаров Е.В. Современный взгляд на диагностику и лечебную тактику при негнойной патологии внутреннего уха. *Вестноторинолар* 2007; 6: 11–15.
14. Соколов, Ю. А. С59 Вестибулометрия в практике врачебно-летней экспертизы: учеб.-метод. пособие / Ю. А. Соколов, А. П. Пантюхов, М. В. Коршук. – Минск: БГМУ, 2014. – 60 с.
15. Белякова-Бодина А.И., Бриль Е.В., Зимнякова О.С. и др. Видеонистагмография в диагностике глазодвигательных нарушений. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017; 11(4): 52–64. DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.6

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

УДК: 616.153.455-008.61/64:616.9:616.24-002.2

ГИПЕРГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ

Алиева А.В., Хайдарова Ф.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова

XULOSA

COVID-19 va qandli diabet o'zaro bog'liq kasalliklardir. Bizning tadqiqotimizning maqsadi giperglikemiya va COVID-19 zo'ravonligi o'rtasidagi bog'liqlikni aniqlash edi. Maqolada kasalxonada o'rtacha va og'ir kechishi COVID-19 bilan bog'liq bo'lgan pnevmoniya bilan kasalxonaga yotqizilgan giperglikemiya (ma'lum diabet yoki yangi aniqlangan giperglikemiya) bilan og'irgan bemorlarning holati tahlil qilinadi.

Kalit so'zlar: COVID-19, giperglikemiya, qandli diabet, og'irligi.

На взаимосвязь между COVID-19 и диабетом указывают данные многочисленных исследований. Такая связь очевидна и практическому врачу: среди пациентов, заболевших COVID, доля лиц с сахар-

SUMMARY

COVID-19 and diabetes mellitus are interrelated diseases. The aim of our study was to determine the relationship between hyperglycemia and the severity of COVID-19. The article analyzes the profile of patients with hyperglycemia (known diabetes or newly diagnosed hyperglycemia) hospitalized with moderate to severe COVID-19-associated pneumonia.

Key words: COVID-19, hyperglycemia, diabetes mellitus, severity.

ным диабетом (СД), по разным данным, колеблется от 5,3 до 33,8% [4,5,12,14]. Относительный риск летального исхода от осложнений COVID-19 составляет 1,75 (95% ДИ 1,31-2,36, p=0,0002) [15]. При

сочетании COVID-19 с диабетом и/или неконтролируемой гипергликемией смертность была в 4 раза выше, чем среди лиц с нормогликемией (соответственно 28 и 6,2%, $p < 0,001$) [17].

Тесная взаимосвязь COVID-19 и сахарного диабета может быть обусловлена несколькими механизмами. Неконтролируемая гипергликемия при СД, инсулинорезистентность являются причинами образования конечных продуктов гликирования, что стимулирует образование провоспалительных цитокинов, запускает окислительный стресс, активирует молекулы клеточной адгезии, что повышает риск инфекции и ухудшает прогноз любого инфекционного процесса [7]. Сама по себе инфекция приводит к разрушению β -клеток поджелудочной железы, что снижает образование собственного инсулина и способность вырабатывать инсулин в ответ на углеводную нагрузку [10].

Известно, что вирус SARS-CoV-2 связывается с рецепторами АПФ2, которые находятся на поверхности клеток ключевых органов и тканей, участвующих в метаболизме, включая β -клетки поджелудочной железы, жировую ткань, клетки тонкого кишечника и почек [6]. Данный механизм может лежать в основе как непосредственного повреждения клеточ-мишеней вирусом, так и изменения подверженности клеток воздействию вируса на фоне приема ряда лекарственных препаратов, влияющих на количество рецепторов АПФ2 и/или связывающих эти рецепторы.

Пожилые пациенты с хроническими заболеваниями, включая диабет, составляют категорию высокого риска тяжелого течения COVID-19 и летального исхода [3]. Риск осложнений, тяжелого течения и развития полиорганной недостаточности и смерти выше у лиц старше 65 лет [2].

С другой стороны, среди пациентов с COVID-19 регистрируются новые случаи диабета, а также тяжелые осложнения диабета со стажем, такие как

диабетический кетоацидоз и гиперосмолярное состояние [1,9,11].

Во время пандемии SARS-1 среди пациентов с пневмониями, гипергликемия, в то числе впервые выявленный диабет, чаще имели место при коронавирусной этиологии заболевания [16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение взаимосвязи гипергликемии и степени тяжести течения COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мы проанализировали профиль пациентов с гипергликемией (известный СД или впервые выявленная гипергликемия), госпитализированных с COVID-19-ассоциированной пневмонией (среднетяжелое и тяжелое течение инфекции) в стационар в июле 2020 г. Гликемия измерялась при поступлении натошак с помощью лабораторного анализатора Mindray глюкозооксидазным методом. Для мониторинга гликемии использовался индивидуальный глюкометр One Touch Simple. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel. Данные приведены в виде средних арифметических \pm стандартное отклонение. Достоверными считались показатели, удовлетворяющие $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 144 пациентов со среднетяжелым течением инфекции 21 (15%) имел СД в анамнезе, у 9 (6%) гипергликемия была выявлена в стационаре. Средний возраст пациентов с гипергликемией составил $58,8 \pm 11,6$ года (от 34 до 80 лет), мужчин было 30%, женщин 70%.

Среди пациентов с известным СД до заболевания COVID-19 38% принимали метформин в монотерапии или в сочетании с ингибиторами дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4) или препаратами сульфонилмочевины (ПСМ), 43% получали инсулинотерапию (рисунок).

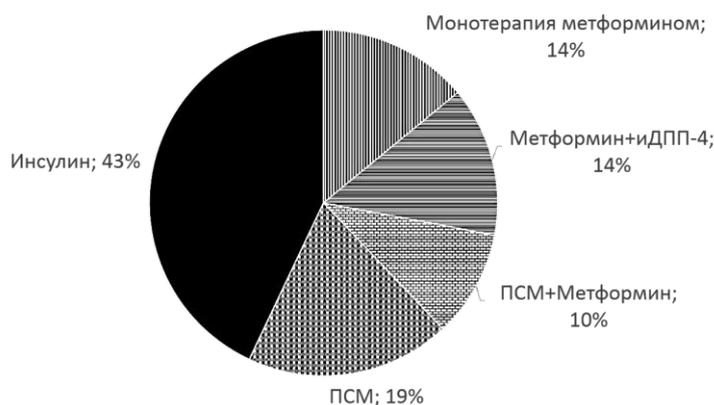


Рис. Сахароснижающая терапия пациентов с СД до поступления в отделение с COVID-ассоциированной пневмонией средней степени тяжести.

Средняя гликемия на момент госпитализации составила $18,3 \pm 7,6$ ммоль/л. Одна пациентка поступила в состоянии кетоацидоза (выведена из кетоацидоза в течение суток).

Все пациенты с впервые выявленной гипергли-

кемией и 71% пациентов с ранее диагностированным СД переведены на инсулинотерапию. Отсутствие перевода 29% пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией на инсулинотерапию, согласно действующим стандартам, было связано со

стадий разрешения пневмонии и отсутствием снижения сатурации в период стационарного лечения.

Средняя потребность в инсулине составила $0,79 \pm 0,31$ ед/кг/сутки (от 0,035 до 1,26 ед/кг/сут). После начала инсулинотерапии получено снижение гликемии натощак до $7,8 \pm 3,5$ ммоль/л и после еды до $10,2 \pm 5,8$ ммоль/л.

Средняя длительность пребывания в стационаре пациентов с сахарным диабетом составила $13,8 \pm 2,1$ дня, лиц без гипергликемии со среднетяжелым течением COVID-19-пневмонии – $8,3 \pm 1,2$ дня ($p < 0,05$).

6 (20%) пациентов были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с развитием тромбозомболических осложнений (ТЭЛА, ОИМ, ОНМК).

Далее мы проанализировали профиль пациентов с гипергликемиями, поступившими в отделение реанимации и интенсивной терапии. В ОРИТ напрямую госпитализировались больные с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. 17 (25%) из 68 пациентов имели сахарный диабет, у 1 (1,5%) гипергликемия была выявлена впервые. 43% пациентов – мужчины, 57% – женщины. Данная категория пациентов была старше, чем лица, госпитализированные в стационар со среднетяжелым течением COVID-19: средний возраст $62 \pm 11,4$ года. Показатель гликемии на момент госпитализации в среднем был равен $25,9 \pm 8,1$ ммоль/л. 43% пациентов на момент поступления в ОРИТ получали монотерапию метформином, 7% комбинацию метформина и иДПП-4, 21% – ПСМ, 25% находились на инсулинотерапии.

Все пациенты, находившиеся в отделении реанимации и интенсивной терапии, получали базис-болюсную инсулинотерапию согласно текущим стандартам. Средняя доза инсулина составила $0,48 \pm 0,30$ ед/кг/сутки (от 0,1 до 1 ед/кг/сут). 2 летальных исхода сопровождалась падением потребности в инсулине накануне гибели пациентов, что, возможно, было связано с прогрессированием печеночной недостаточности. И, наоборот, своевременно начатая интенсивная инсулинотерапия приводила к сокращению сроков пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Средние сроки госпитализации в ОРИТ составили $21,4 \pm 10,9$ дня, что было связано с объемом поражения легких.

Li и соавторы провели мета-анализ 6 исследований, включавших 1527 пациентов. Они обнаружили, что частота СД была вдвое выше среди пациентов с тяжелым COVID-19 (т.е. тех пациентов, которым была необходима госпитализация в ОРИТ): отношение рисков составило 2,21 (95%ДИ 0,88-5,57, $p=0,09$). Отсутствие статистической достоверности может быть связано с разнородностью и малой выборкой исследований [8].

Согласно данным австралийских авторов, среди 6606 случаев заболевания COVID-19, 12% были госпитализированы в стационар, из них 17% – в ОРИТ. Среди госпитализированных пациентов 24%

имели СД. Для сравнения, у 22% госпитализированных имелась сердечно-сосудистая патология. Из 69 умерших больных 33% страдали СД [13].

В нашем исследовании каждый пятый пациент со среднетяжелым течением и каждый четвертый пациент с тяжелым течением COVID-19 имели гипергликемию или ранее известный СД.

Zhu и соавторы изучили связь между уровнем глюкозы плазмы и исходом COVID-19 в ретроспективном многоцентровом когортном исследовании на 952 пациентах с диабетом. Они показали, что гликемия выше 10 ммоль/л была ассоциирована с осложнениями COVID-19 и летальным исходом: относительный риск смерти (после коррекции на возраст, пол, сопутствующие заболевания и место госпитализации) при хорошо контролируемой гликемии по сравнению с субоптимальным контролем гликемии (выше 10 ммоль/л), составил 0,13 (95%ДИ, 0,04-0,44; $p < 0,001$). При хорошем контроле гликемии также реже развивались ОРДС и острое повреждение миокарда ОР 0,41 [95% ДИ, 0,25-0,66, $p < 0,001$] и 0,21 (95% CI, 0,07-0,59, $p=0,003$). Ограничениями работы является то, что авторы не имели доступа к данным до госпитализации, поэтому не смогли выявить наличия влияния контроля гликемии до поступления в стационар на течение COVID-19 и не смогли определить, смог ли бы активный контроль гликемии в стационаре улучшить исходы COVID-19 [17].

В нашем исследовании 96% пациентов имели гликемию выше 10 ммоль/л при поступлении. Однако среди пациентов ОРИТ гликемия была достоверно выше по сравнению с пациентами со среднетяжелым течением COVID-19. При этом наблюдалась четкая корреляция гипергликемии с падением сатурации, а снижение потребности в инсулине на фоне крайне тяжелого состояния расценивалось как неблагоприятный прогностический фактор.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Каждый пятый пациент, госпитализированный в стационар со среднетяжелым течением COVID-19-пневмонии, и каждый четвертый пациент ОРИТ имели гипергликемию. У 6% пациентов гипергликемия была выявлена впервые при поступлении в стационар. Данный факт свидетельствует о тесной взаимосвязи патогенеза COVID-19-инфекции и сахарного диабета, а также подчеркивает необходимость рутинного определения гликемии всем пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19. Каждое отделение, принимающее пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести, должны быть также оснащены сертифицированными глюкометрами с достаточным количеством тест-полосок и инсулинами. Предстоит выяснить в ходе последующих наблюдений, оказывает ли влияние тип сахароснижающей терапии, предшествующей инфицированию COVID-19, на тяжесть течения пневмонии и постковидного синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chee Y.J., Ng S.J.H., Yeoh E. Diabetic ketoacidosis

- precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus // *Diab. Res. Clin. Pract.* – 2020. – Vol. 164. – P. 108-166.
2. Chen T.L., Dai Z., Mo P. et al. Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China (2019): a single-centered, retrospective study // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 75, №9. – P. 1788-1795.
 3. Ghosh A., Gupta R., Misra A. et al. Telemedicine for diabetes care in India during COVID-19 pandemic and national lock-down period: guidelines for physicians // *Diab. Metab. Syndr.* – 2020. – Vol. 14, №4. – P. 273-276.
 4. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis // *Europ. Respir. J.* – 2020. – Vol. 55. – P. 2000547.
 5. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *New Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. 1708-1720.
 6. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis // *J. Pathol.* – 2004. – Vol. 203. – P. 631-637.
 7. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? A mini-review // *Gerontology.* – 2013. – Vol. 59, №2. – P. 99-104.
 8. Li B., Yang J., Zhao F., Zhi L. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // *Clin. Res. Cardiol.* – 2020. – Vol. 109, №5. – P. 531-538.
 9. Li J., Wang X., Chen J. et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis // *Diab. Obses. Metab.* – 2020. – Vol. 20. – P. 10.
 10. Onodera T., Jenson A.B., Yoon J.W. et al. Virus-induced diabetes mellitus: reovirus infection of pancreatic β cells in mice // *Science.* – 1978. – Vol. 201 (4355). – P. 529-531.
 11. Ren H., Yang Y., Wang F., et al. Association of the insulin resistance marker TyG index with the severity and mortality of COVID-19 // *Cardiovasc. Diab.* – 2020. – Vol. 19. – P. 58.
 12. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area // *J.A.M.A.* – 2020. – Vol. 323. – P. 2052-2059.
 13. Team C-NIRS. COVID-19, Australia: Epidemiology Report 10: Reporting week ending // *Health AGD.* – 2020. – Vol. 23. – P. 59.
 14. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a Report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention // *J.A.M.A.* – 2020. – Vol. 323. – P. 1239-1242.
 15. Wu Z.-h., Tang Y., Cheng Q. Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis // *Acta Diab.* – 2020. – Vol. 6.
 16. Yang J.-K., Lin S.-S., Ji X.-J., Guo L.-M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes // *Acta Diab.* – 2010. – Vol. 47. – P. 193-109.
 17. Zhu L., She Z.G., Cheng X. et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes // *Cell. Metab.* – 2020. – Vol. 31, №6. – P. 1068-1077.
-

УДК: 616-036.2+616.935: (575.1)

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ШИГЕЛЛЁЗАМИ В РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Брянцева Е.В., Матназарова Г.С., Миртазаев О.М., Тошбоев Б.Ю.,
Китайбеков С.М.

Ташкентская медицинская академия

XULOSA

Dizenteriya Qoraqalpog'istonda amaliy tibbiy yordamning dolzarb muammolaridan biridir. So'nggi 15 yil ichida O'zbekistonda o'tkir ichak infeksiyalariga qarshi kurashda erishilgan yutuqlarga qaramay, Qoraqalpog'iston Respublikasida dizenteriya bilan kasallanish darajasi yuqori bo'lib qolmoqda.

2014 yildan 2018 yilgacha bo'lgan davrda shigelozning eng yuqori intensiv kasalligi Qoraqalpog'istonning g'arbiy zonasida kuzatilgan. Qoraqalpog'iston Respublikasida shigelozning etiologik tuzilishini tahlil qilganda, dunyoning aksariyat mamlakatlarida bo'lganidek, S. flexneri ustunlik qilishi aniqlandi.

Shigeloz bilan har qanday yoshdagi odamlar azob chekishadi, ammo bemorlarning aksariyati bolalardir.

Kalit so'zlar. *Shigeloz, etiologik tuzilish, Flexner va Sonne shigelozlari, kasallikning intensiv ko'rsatkichi, populyatsiyaning yosh tarkibi, kasallanish dinamikasi.*

Ежегодно в мире регистрируется около 200 млн случаев заболевания шигеллезом, 1,1 млн больных умирают.

В последние два десятилетия крупные вспышки, вызванные *Shigella dysenteriae* серотип 1 (Sd1), произошли в Африке, Южной Азии и Центральной Америке. В 1993-1995 гг. вспышки были зарегистрированы в нескольких центральных и южных странах африканского континента. В 1994 году во время "взрывной" вспышки в Заире в течение первого месяца от начала эпидемии среди руандийских беженцев погибли около 20 тыс. больных.

В период 1999-2003 гг. вспышки были зарегистрированы в Сьерра-Леоне, Либерии, Гвинее, Сенегале, Анголе, Центрально-Африканской Республике и в Демократической Республике Конго.

В 2000 году вспышки "кровавой" диареи (bloody diarrhoea), вызванной устойчивой к фторхинолонам Sd1, зафиксированы в Индии и Бангладеш.

В Центральной Америке последний раз крупная эпидемия дизентерии длилась с 1969 по 1973 гг.: более 500 тыс. заболевших и 20 тыс. умерших [5,8,9].

SUMMARY

Dysentery is one of the urgent problems of practical healthcare in Karakalpakstan. Despite the success achieved over the past 15 years in the fight against acute intestinal infections in Uzbekistan, the incidence of dysentery in the Republic of Karakalpakstan remains relatively high. The highest intensive incidence of shigellosis in the period from 2014 to 2018 was observed in the Western zone of Karakalpakstan. Analyzing the etiological structure of shigellosis on the territory of the Republic of Karakalpakstan, it was identified that, S. flexneri prevails in most countries of the world. People of all ages suffer from shigellosis, but the vast majority of patients are children.

Key words: *shigellosis, etiological structure, Shigellosis of Flexner and Sonne, an intensive indicator of incidence, age structure of the population, dynamics of incidence.*

В последние годы в Республике Узбекистан достигнуты значительные успехи в борьбе со многими инфекциями, ликвидированы эпидемии отдельных инфекционных заболеваний. Однако задача резкого снижения заболеваемости шигеллёзами остается одной из наиболее актуальных проблем, что обусловлено многими особенностями, присущими дизентерии.

У жителей Приаралья существуют серьезные проблемы со здоровьем [10-12], которые напрямую связаны с состоянием медицины, здравоохранения, питания, гигиены и водоснабжения. В связи с высыханием Аральского моря в Приаралье возник сложный комплекс экологических, социально-экономических и демографических проблем, которые носят глобальный характер. Следствием высыхания моря стало изменение климата не только в Центральной Азии, но и в других регионах.

Самой острой проблемой является доступ населения к качественной питьевой воде. Больше половины жителей Приаралья, особенно жители сельских населённых пунктов, вынуждены пользоваться недостаточно очищенной и сильно минерализован-

ной водой. Загрязнение воды и большой объём пыли, а также соли, выносимые со дна высохшего Арала, играют определяющую роль в росте заболеваемости людей и детской смертности [4].

В последнее десятилетие уровень детской смертности в Республике Каракалпакстан превышал аналогичные показатели по Республике Узбекистан на 13%, материнской смертности – на 17%.

Заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Каракалпакстане за последнее десятилетие составила 188 на 100 тыс. населения и в 1,4 раза превышает средние показатели по Республике Узбекистан.

Одной из наиболее актуальных проблем практического здравоохранения Каракалпакстана является дизентерия.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение динамики заболеваемости шигеллёзами на территории Республики Каракалпакстан на современном этапе с учетом возрастной и половой структуры больных шигеллёзами и сравнительный ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости населения Республики Каракалпакстан шигеллёзами Зонне и Флекснера.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для эпидемиологического анализа использовали данные отчётов и статистических материалов заболеваемости шигеллёзами Агентства санитарно-

эпидемиологического благополучия Министерства здравоохранения Республики Узбекистан и Республики Каракалпакстан. Применялись эпидемиологические методы исследования, в частности ретроспективный эпидемиологический анализ (многолетняя динамика заболеваемости шигеллёзами, динамика заболеваемости шигеллёзами на различных территориях, в возрастном аспекте, а также заболеваемость в различных социальных группах населения).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В Республике Каракалпакстан до 1994 года расшифровка этиологической структуры дизентерии (далее шигеллёзов) была высокой. Так, в 1991 году при интенсивном показателе заболеваемости дизентерией 52,4 на 100 тыс. населения удельный вес высеваемости шигелл составлял 75,3%, высеваемость шигелл от больных в 2005 году достигала 94,2% [1].

Несмотря на успехи, достигнутые за последние 15 лет в борьбе с острыми кишечными инфекциями в Узбекистане, заболеваемость шигеллёзами в Республике Каракалпакстан остаётся на относительно высоком уровне. Так, в Узбекистане за период с 2014 по 2018 гг. было зарегистрировано 5876 бактериологически подтверждённых случаев бактериальной дизентерии, из них 1264 приходится на Республику Каракалпакстан, что составило 21,5% от общего числа подтверждённых случаев (табл.).

Таблица

Показатель заболеваемости шигеллёзом в Республике Узбекистан и Каракалпакстан за период с 2014 по 2018 гг. на 100 тыс. населения

мм	2014	2015	2016	2017	2018
Узбекистан	<u>1184</u> 3,9	<u>1336</u> 4,3	<u>1154</u> 3,7	<u>1235</u> 3,8	<u>967</u> 3,0
Каракалпакстан	<u>188</u> 10,8	291 16,5	<u>248</u> 13,8	<u>368</u> 20,2	<u>169</u> 9,2

Примечание. В числителе абсолютный, в знаменателе – интенсивный показатель.

Как видно из таблицы, при анализе показателей заболеваемости шигеллёзами в Республике Узбекистан в 2014-2018 гг. можно наблюдать стабильно низкий уровень заболеваемости. Однако в Республике Каракалпакстан показатели заболеваемости за эти годы несколько раз превышали средний уровень заболеваемости по Узбекистану, что, на наш взгляд, связано с неодинаковой выраженностью влияния негативных климатогеографических, метеорологических и медико-социальных факторов в этих регионах, а также медицинского обслуживания населения (рис. 1).

Города и районы Республики Каракалпакстан по мере отдаления их от Аральского моря условно разделены на 4 зоны: Западную, Северную, Центральную и Южную [2]. В Западную зону входят Муйнакский, Кунградский, Канлыккульский, Шуманайский районы; к Северной зоне относятся Тахтакупырский, Караузьякский, Чимбайский, Кегейлийский районы; Центральная зона – г. Нукус, Нукусский, Ходжейликский, Тахиаташский районы; Юж-

ная зона включает Амударьинский, Берунийский, Элликкалинский и Турткульский районы.

Шигеллёзы регистрируются в Республике Каракалпакстан ежегодно и во всех районах.

Наивысший интенсивный показатель заболеваемости шигеллёзами за период с 2014 по 2018 гг. наблюдался в Западной зоне в Канлыккульском районе. Так, в 2014 году он составлял 14,9; в 2015 – 23,1; в 2016 – 27,1; в 2017 году – 59,5, в 2018 – 46,3. За ним следует Кунградский район с показателями заболеваемости: в 2014 году – 26,6; в 2015 – 14,8; в 2016 – 14,7; в 2017 – 24,1 и в 2018 – 22,1. Для сравнения, в Шуманайском районе в тот же период наблюдения регистрировались следующие показатели заболеваемости шигеллёзами: в 2014 году – 5,6; в 2015 – 13,1; в 2016 – 11,1; в 2017 – 5,5 и в 2018 – 1,8.

Затем по интенсивным показателям заболеваемости шигеллёзами следовали Южная и Центральная зоны. В Центральной зоне особенно выделялся город Нукус с интенсивным показателем заболевае-

мости в 2014 году 15,6; в 2015 – 39,2; в 2016 – 22,2, в 2017 – 27,8. В Южной зоне высокие показатели заболеваемости шигеллёзами отмечались в Берунийском, Амударьинском и Элликалинском районах. Самые низкие интенсивные показатели заболеваемости шигеллёзами за этот период зарегистрированы в Северной зоне республики.

При анализе этиологической структуры шигеллёзов на территории Республики Каракалпакстан было установлено, что, как и в большинстве стран мира, преобладает шигелла Флекснера (*S. flexneri*) (рис. 2, 3).

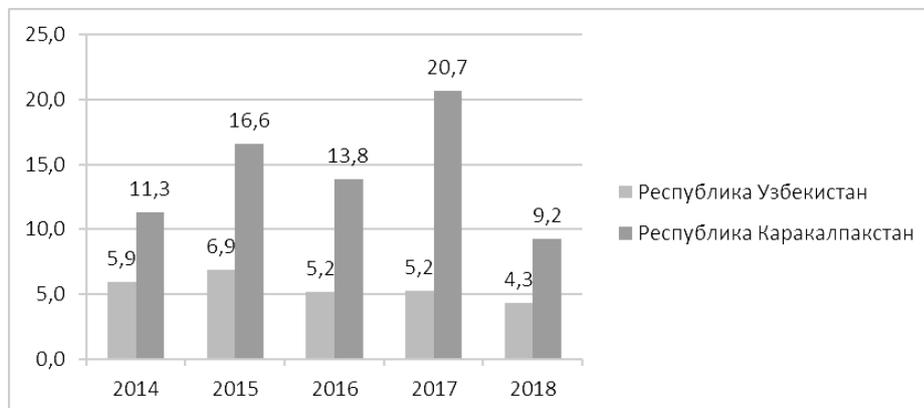


Рис. 1. Пятилетняя динамика заболеваемости шигеллёзами в Республике Узбекистан и Каракалпакстан, интенсивный показатель.

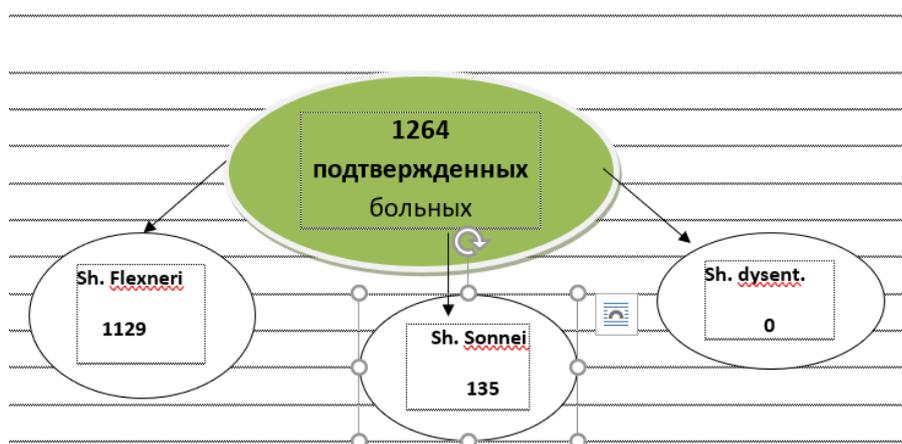


Рис. 2. Этиологическая структура и число заболевших шигеллёзами в Республике Каракалпакстан в 2014-2018 гг.

На современном этапе ведущими возбудителями шигеллёзов в нашей стране являются шигеллёзы, вызванные шигеллами Зонне, Флекснера и Ньюкасл (шигелла Ньюкасл является подвидом шигеллы Флекснера, поэтому в наших аналитических исследованиях мы учитывали положительные результаты с шигеллёзом Ньюкасл как шигеллёз Флекснера). В настоящее время существенно увеличилась доля заболеваемости шигеллами Флекснера, значительно снизилась доля заболеваемости шигеллёзом Зонне. Так, из 1264 случаев заболеваемости дизентерией (за период 2014-2018 гг.), зарегистрированных в Республике Каракалпакстан, 1129 (89,3%) вызваны

шигеллами Флекснера и только 135 (10,7%) – шигеллами Зонне.

Шигеллёзами болеют люди всех возрастов, но подавляюще большинство больных составляют дети. Поскольку эта инфекция не управляется средствами специфической профилактики, её распространение зависит от естественного развития эпидемического процесса в определённых условиях среды обитания населения (коммунального благоустройства, миграции населения, уровня санитарно-гигиенического состояния предприятий общественного питания, торговли продовольственными товарами и др.) [7].

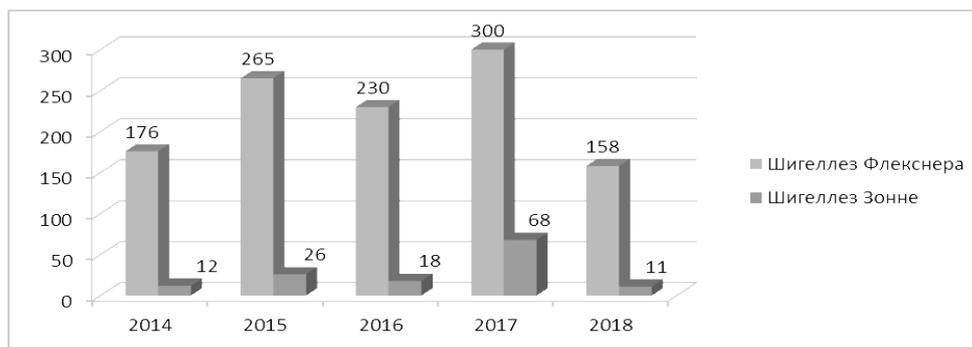


Рис. 3. Этиологическая расшифровка шигеллёзов на территории Республики Каракалпакстан за анализируемый период, абсолютный показатель.

В Республике Каракалпакстан наблюдается неравномерное распределение заболеваемости шигеллёзами по возрастным группам. Из 1264 заболевших шигеллёзами 680 (53,8%) – это взрослое население, 584 (46,2%) заболевших – дети.

По данным О.С. Махмудова [3], в 80-х начале 90-х годов в Узбекистане заболеваемость дизентерией Зонне преобладала над заболеваемостью дизентерией Флекснера. Следует отметить, что на современном этапе заболеваемость детей дизентерией Флекснера превышает заболеваемость дизентерией Зонне. За период с 2014 по 2018 гг. из 584 заболевших детей было выявлено 534 (91,4%) заболевших

дизентерией Флекснера (включая подвид Ньюкасл), которая предполагает преимущественно водный путь заражения, а дизентерией Зонне, которые предполагает пищевой путь заражения, – 50 (8,6%) [1].

Высокая заболеваемость отмечалась у детей в возрасте до одного года –10,8% (рис. 4). Высокие показатели заболеваемости регистрировались также среди детей от 1-го года до 2 лет (30,0%). У детей от 3-х до 5 лет (8,9%) наблюдалось некоторое снижение этих показателей, минимальная заболеваемость отмечалась у детей от 6 до 14 лет (5,5%).

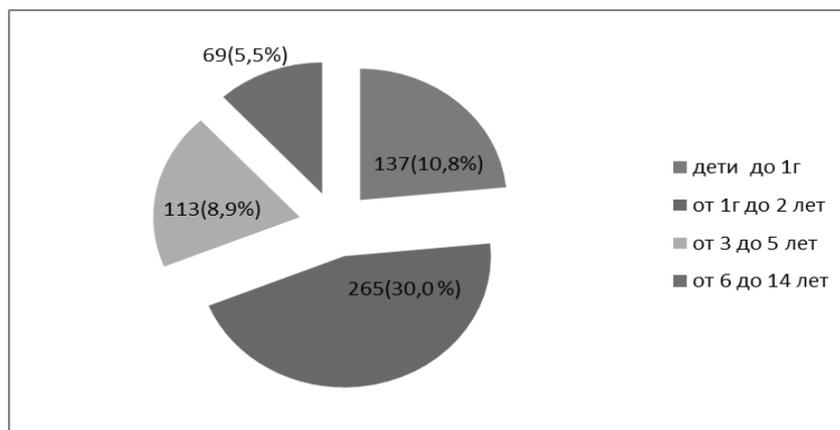


Рис. 4. Возрастная структура заболевших шигеллёзами в Республике Каракалпакстан (2014-2018 гг.).

Нередко источники инфекции находятся в замкнутых коллективах – в детских дошкольных учреждениях, психиатрических отделениях (Agtini M. D., 2005).

Источниками при крупных вспышках шигеллёза могут быть носители бактерий из числа работников пищевых предприятий. «Частота обнаружения шигелл среди указанного контингента составляет в среднем 0,2-0,3%, что свидетельствует о наличии постоянного резервуара источников инфекции, сформировавшегося на основе активности массовых путей передачи» (McIver C.J., 2002; Kumarasamy Y., 2005). «Среди выявляемых источников инфекции при шигеллёзе Зонне заражение происходит, как правило, от больных острой дизентерией (более 90%), из которых 70-80% имеют легкую или стер-

тую формы болезни» (Batchaev K.K., 2007). Реконвалесценты составляют 1,5-3,0% заражений, «больные затяжной формой – 0,6-3,3%, бактерионосители – 4,3-4,8%. При шигеллёзе Флекснера роль реконвалесцентов в качестве источников инфекции увеличивается до 12%, бактерионосителей – до 15%, больных с затяжной и хроническими формами – до 6-7%» (McIver C.J., 2002; Kosek M., 2003; Matsushita S., 2007). «Менее актуальны в эпидемиологическом отношении транзитные бактерионосители благодаря непродолжительному периоду носительства у них шигелл» (Савицкая К.И., 2002; Латкин А.Т., 2005) [6].

Основным источником заражения при шигеллёзах является больной, который становится опасным для окружающих с первого дня заболевания. Наибо-

лее возрастает значение больных дизентерией стёртой формы, так как они являются скрытыми источниками инфекции. Большую роль в поддержании и распространении инфекции играют реконвалесценты и бактерионосители.

В Республике Узбекистан, за период 2014-2018 гг. было зарегистрировано 590 бактерионосителей, из них 320 (54,2%) пришлось на Республику Каракалпакстан.

При анализе половой принадлежности заболев-

ших шигеллёзами было выявлено, что на лиц женского пола приходится 51,7% (654 заболевших из 1264 бактериально подтверждённых), лица мужского пола составляли 48,3% (610 заболевших).

В Республике Каракалпакстан ежегодно регистрируется более 100 заболевших этой кишечной инфекцией. Большое число заболевших приходится на сельских жителей (рис. 5). Так, из 1264 заболевших в Республике Каракалпакстан 655 – сельские жители (51,8%), 609 (48,2%) – горожане.

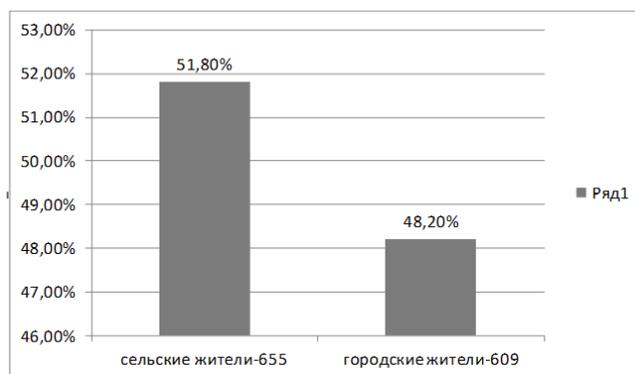


Рис. 5. Заболеваемость шигеллёзами сельских и городских жителей Республики Каракалпакстан (2014-2018 гг.).

После перенесенного заболевания формируется как местный, так и гуморальный иммунитет. Решающее значение имеет местный иммунитет, но он кратковременный. Иммунитет, вырабатываемый во время заболевания шигеллёзом, нестойкий и моноспецифичен – антитела вырабатываются только к тому виду и серотипу, который вызвал заболевание, что обуславливает повторные заражения.

Достаточно напряженный местный иммунитет поддерживается только при систематическом антигенном раздражении. В отсутствие антигенных воздействий длительность сохранения специфических IgA в защитном титре не превышает 2-3-х месяцев при шигеллезе Зонне и 5-6 месяцев – при шигеллезе Флекснера. Общий иммунитет более специфический, но менее напряженный (Ершов В.И., 2003).

Таким образом, проведенный нами ретроспективный эпидемиологический анализ позволил выявить некоторые региональные эпидемиологические особенности и эпидемическое неблагополучие по шигеллёзам в Республике Каракалпакстан, что ещё раз подчёркивает актуальность данной проблемы.

ВЫВОДЫ:

1. В этиологической структуре шигеллёзов на территории Республики Каракалпакстан преобладает *S. flexneri*, что составило 89,3% от общего числа зарегистрированных случаев шигеллёзами.

2. Заболевания шигеллёзами регистрируются на всех территориях Республики Каракалпакстан. Высокий интенсивный показатель заболеваемости шигеллёзами наблюдался в Кунградском, Канлыккульском районах с интенсивными показателями заболеваемости в 2018 году соответственно 22,1 и 46,3, а также в городе Нукус с интенсивным показателем

заболеваемости 27,8.

3. Высокая заболеваемость отмечалась у детей в возрасте до одного года (10,8%) и 1-2-х лет (30,0%).

4. Сравнительно большее число заболевших приходится на сельских жителей – 51,8%, городские жители составляют 48,2%, что может быть обусловлено употреблением сельским населением недоброкачественной питьевой воды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абсаттарова В.К. Эпидемиологические особенности дизентерии в Республике Каракалпакстан // Пробл биол. и медицины. – 2008. – №2 (52). – С. 29-31.
2. Атаниязова О.А., Мадреймов А., Турсынбекова Н. О вредных факторах внешней среды, влияющих на уровень болезней крови и кроветворных органов в Республике Каракалпакстан // Пробл. биол. и медицины. – 2018. – №4, 2 (106). – С. 26-28.
3. Махмудов О.С. Дизентерия у детей. – Ташкент: Медицина, 1985. – 199 с.
4. Миклин Ф., Аладин Н.В., Плотников И.С. и др. Возможное будущее Аральского моря и его фауны // Астраханский вестн. экол. образования. – 2016. – №2 (36). – С. 16-37.
5. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. // Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1008 с.
6. Тагирова З.Г. Современный этап изучения шигеллёзов: эпидемиология, этиология, клиническое течение, терапия (на примере Республики Дагестан): Дис. ... д-ра мед. наук. – Махачкала, 2018. – 254 с.

7. Шаджалилова М.С. Социально-экономическая оценка острых кишечных инфекций у детей // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2016. – №4. – С. 142-144.
8. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни: Нац. руководство. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
9. Meng Z.Q., Duan R., Bu G. et al. Epidemiological and pathogenic features of a bacillary dysentery outbreak in a 48 boarding school caused by *Shigella Sonneri* // – 2019. – Vol. 40, №8. – P. 988-991.
10. Micklin P. The Aral Sea Disaster // R. Jeanloz et al.; Eds. Annual Review of Earth and Planetary Sciences. – 2007. – Vol. 35. – P. 47-72.
11. Micklin P., Aladin N.V. Reclaiming the Aral Sea // Sci. Amer. – 2008. – P. 64-71.
12. Reimov P., Fayzieva D. Chapter 7. The Present State of the South Aral Sea Area // P. Micklin, N. Aladin, I. Plotnikov; Eds. The Aral Sea: The Devastation and Partial Rehabilitation of a Great lake. – Springer, Heidelberg: 2014. – P. 171-204.
13. Song Y.J., Cheong H.K., Ki M. et al. The Epidemiological Influence of Climatic Factors on Shigellosis Incidence Rates in Korea // Int. J. Env. Res. Publ. Health. – 2018. – Vol. 15, №10.

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК: 612.35:612.343:615.35

ЭФФЕКТЫ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КОНТРИКАЛА И ГЕПАРИНА У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В И С

Жураева М.А., Алейник В.А., Бабич С.М.
Андижанский государственный медицинский институт

ХУЛОСА

Сурункали гепатит В ва С билан озриган ва соғлом одамларда контрикал ва гепаринни биргаликда қўлланилганда меъда ва ошқозон ости безидаги ўзгаришларни қондаги кўрсаткичларга таъсирини ўргандик. Сурункали HCV ва HBV инфекцияси бор беморларда ошқозон ости бези функционал фаоллиги ортиши ва яширин панкреатит шакли, ҳамда ошқозон хазм қилиши безларини функционал фаоллигини пасайиши ва яширин турдаги атрофик гастритни ривожланиши аниқланди. Ушбу бузилишларга олиб келувчи асосий омил ХЦК-8 бўлиб тахмин қилинмоқда. Сурункали HCV ва HBV инфекцияси бор беморларда контрикал ва гепаринни биргаликда қўллаш ошқозон ости бези ва меъдани функционал фаоллигини тиклаши мумкин.

Калим сўзлар: сурункали гепатит В, сурункали гепатит С, зардобдаги меъда гидролазалари, зардобдаги ошқозон ости бези гидролазалари, жигар синамалари, панкреатит, атрофик гастрит.

Было показано, что уровни ферментов поджелудочной железы сывороточной и, панкреатической амилазы и уровень липазы сыворотки повышаются с прогрессированием заболевания печени у пациентов с диагнозом вирусного гепатита. Заболевание поджелудочной железы, бессимптомное в большинстве случаев, может представлять собой внепеченочное проявление хронического вирусного гепатита [4, 5].

Также было установлено, что у больных цирро-

SUMMARY

We studied the effect of the combined use of contracal and heparin on the blood counts of the stomach, pancreas and liver in healthy and patients with viral hepatitis B and C. In patients with chronic HCV and HBV infections, an increase in the functional activity of the pancreas and the development of a latent form of pancreatitis, while a decrease in functional activity of the digestive glands of the stomach, which is a sign of a latent form of atrophic gastritis. It is assumed that CCK-8 is the main factor contributing to the development of these disorders. Moreover, the combined use of contracal and heparin in patients with chronic HCV and HBV infection can help restore the functional activity of both the pancreas and stomach.

Key words: chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, serum hydrolases of the stomach, serum hydrolases of the pancreas, liver tests, pancreatitis, atrophic gastritis.

зом печени наблюдается снижение секреторной деятельности желудка и повышение секреторной функции поджелудочной железы. При этом различные отклонения в функции желудочно-кишечного тракта были описаны у пациентов с хроническими заболеваниями печени, включая изменения моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта, нарушения секреторной деятельности пищеварительных желез, кишечной проницаемости и абсорб-

ции. В то время как эти изменения могут быть не такими клинически выраженными, как другие общие осложнения хронических заболеваний печени, они могут приводить к хроническому панкреатиту и атрофическому гастриту [9, 10].

В тоже время патогенетические механизмы этих нарушений остаются непонятными и недостаточно изученными. Хотя все больше появляется данных, показывающих участие в этих процессах кишечных пептидов, которые больная печень не может метаболизировать [7, 18].

Что касается желудка, то было показано, что у больных циррозом печени средние показатели дебита свободной и общей кислотности, а также пепсиноген I в сыворотке крови были ниже, чем в обычных условиях. Также в слизистой желудка отмечено снижение кровотока, и содержание гастрина было значительно ниже, чем в группе здоровых пациентов. Тогда как концентрация сывороточного гастрина и соматостатина у больных циррозом печени была значительно выше. [16].

В другом исследовании на собаках с заболеваниями печени была выявлена гипергастринемия и частые проявления желудочно-кишечных нарушений, которые могут быть вызваны изъязвлением. В работе высказывается мнение, что печень важна для инактивации некоторых форм гастрина. Поэтому гипергастринемия участвует в патогенезе желудочно-кишечных изъязвлений, связанных с дисфункцией печени [13].

В последние годы появляются данные, демонстрирующие физиологическое участие печени в утилизации короткоцепочных пептидов, тем самым, оказывая влияние на регуляцию секреторной, моторной и нейромодулирующей функции пищеварительных желез [1, 3, 13, 9]. Эти данные согласуются с результатами клинических исследований, где демонстрируется присутствие чрезмерного количества циркулирующих кишечных пептидов, которые больная печень не может утилизировать [7, 13, 18].

Показано, что печенью утилизируется до 85% короткоцепочных пептидов гастриновой (пентагастрин) и холецистокининовой (ХЦК-8) групп, содержащих до 10 аминокислот, в отличие от длинноцепочных пептидов, содержащих более 10 аминокислот. Физиологическое значение этой утилизации не изучено, и представляет значительный интерес [1, 2, 3, 7, 6].

Короткоцепочные пептиды имеют большое значение в различных механизмах регуляции, так они имеют рецепторы на афферентных нервных окончаниях периферических нейронов и на нейронах различных отделов ЦНС [12].

В желудке и кишечнике паракринно эти пептиды осуществляют взаимосвязь эндокринных клеток и нейронов подслизистого нервного сплетения, мезентериальных и афферентных нейронов [17].

Часть короткоцепочных пептидов утилизируется внутриорганно тканевыми и мембранными протеазами. Другая часть - в печени после поступления через портальную систему. Таким образом, ограничивается поступление короткоцепочных пептидов в

периферическую кровь. Во время поступления пищи в желудочно-кишечный тракт значительно увеличивается выработка короткоцепочных пептидов [14, 13, 6].

Также известно, что короткоцепочные пептиды, проникая через гематоэнцефалический барьер, например за счет ХЦК-8, вызывают чувство насыщения, то есть обеспечивают дистантно взаимосвязь клеток пищеварительных желез с различными отделами ЦНС [15, 8].

При патологии печени (билиарном циррозе) утилизационная способность печени снижается, ХЦК-8 увеличивается в периферической крови, за счет чего развиваются гиперсекреторный синдром поджелудочной железы и гипосекреторный желудка [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние совместного применения контрикала и гепарина на показатели в крови гидролаза желудка и поджелудочной железы у больных вирусным гепатитом В и С.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 82 пациента обоего пола в возрасте от 20 до 70 лет. Среди них для сравнения была сформирована группа здоровых в количестве 42 человек, у которых отсутствовали маркеры HBV и HCV инфекции, печеночные пробы и прочие учитываемые показатели были в норме. Из обследованных 18 имели положительные серологические маркеры HBV инфекции и 22 – HCV инфекции, имеющие отношение к хронической инфекции. У всех обследованных в сыворотке крови методом ИФА (стандартные наборы ЗАО «Вектор-Бест», Россия) было проведено на HBV инфекцию определение: HBs-антигена, HBe-антигена, анти-HBs антител, HBe IgG, HBc IgG, HBc IgM, и на HCV инфекцию: Anti-HCV total, Anti-HCV core IgG, Anti-HCV core IgM, Anti-HCV NS3, Anti-HCV NS4, Anti-HCV NS5. Концентрацию антител учитывали по оптической плотности (ОП – единицы измерения оптической плотности характеризуют уровень концентрации антител в единице объема) и выражали в условных показателях - ОП.

Также у обследованных в сыворотке крови методом ИФА было проведено определение: пепсиногена-1 (PG1) и пепсиногена-2 (PG2), (стандартные наборы ЗАО «Вектор-Бест», Россия), ХЦК-8 («BCM Diagnostics», США), гастрин-17 (G17) («Biohit», Финляндия). Биохимическими методами определялись амилаза панкреатическая (стандартные наборы ЗАО «Вектор-Бест», Россия) и липаза панкреатическая («HUMAN», Германия). У всех пациентов также исследовали печеночные пробы: аланиновая трансаминаза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), общий и прямой билирубин.

40 пациентам (18 с гепатитом В и 22 с гепатитом С) в комплексное лечение включили контрикал по 100 000 ЕД. на 100 мл физ. растворе внутривенно капельно в течение 3 дней и гепарин по 2,5 тыс ЕД каждые 12 часов подкожно в течение недели.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований было

установлено, что у больных с хронической HBV инфекцией выявлялись те или иные серологические маркеры Anti-HBc Ig G, Anti-HBc IgM и HBe – антиген. В тоже время выявляемость HBs-антигена проявлялась в меньшей мере. При этом у больных показатели всех учитываемых печеночных проб были выше нормы. У этих же больных, отмечалось выраженное увеличение в крови амилазы по сравнению со здоровыми лицами. В большей мере отмечалось повышение липазы, в сравнении, со здоровыми ли-

цами, которая была также выше нормы. При этом показатели пепсиногена-1 были меньше нижнего предела нормы и значительно ниже, чем у здоровых лиц. В тоже время показатели пепсиногена-2 находились в пределах нормы, но выше, чем у здоровых лиц. Показатели ХЦК-8 и гастрин-17 в крови больных, получавших лечение, были достоверно выше, чем у здоровых лиц и превышали верхнюю границу нормы (табл. 1).

Таблица 1.

Изменение содержания в крови гидролаз желудка и поджелудочной железы, печеночных проб у больных вирусным гепатитом В под влиянием лечения контрикалом и гепарином в сравнении со здоровыми.

Сывороточные маркеры	Здоровые	Хроническая HBV инфекция	
		до лечения	после лечения
Выявляемость антител к HBV			
	%	%	
HBs-антиген	-	58±6,5	
HBe – антиген	-	79±8,1	
Anti-HBs	-	-	
Anti-HBe IgG	-	-	
Anti-HBc IgG	-	87±9,1	
Anti-HBc IgM	-	81±9,1	
Печеночные пробы			
АЛТ (ммоль/ч*л) Норма 0,1-0,68	0,21±0,02	0,74±0,08	0,56±0,06
АСТ (ммоль/ч*л) Норма 0,1-0,68	0,36±0,04	0,93±0,11	0,71±0,09
Общий билирубин (мкмоль/л) Норма 8,5-20,5	13,6±1,2	47,9±5,5	29,7±4,1*
Прямой билирубин (мкмоль/л) Норма 0-5,0	2,0±0,1	26,0±2,7	24,0±2,5
Гидролазы крови			
Амилаза панкреатическая Норма 0-60 Е/л	41,6±5,8	114,5±13,8	83,7±9,4
Липаза панкреатическая Норма 0-53 Е/л	32,5±4,9	71,6±9,2	49,8±6,1
Пепсиноген-I (мкг/л) Норма 40-130	117,4±15,3	24,7±5,3	56,2±6,7*
Пепсиноген-II (мкг/л) Норма 4-22	12,5±1,5	17,3±2,1	15,2±1,7
Пептиды			
ХЦК-8 Норма 0,5-1 нг/мл	0,59±0,07	2,47±0,26	1,74±0,21*
Гастрин-17 Норма (натошак) < 7 пмоль/л	6,8±0,81	13,6±1,4	8,9±1,1*

* - достоверно отличающиеся величины относительно показателей без лечения.

У больных, получивших лечение контрикалом совместно с гепарином, отмечалось выраженное недостоверное снижение панкреатических ферментов амилазы и липазы по сравнению с показателя до лечения. При этом показатели пепсиногена-1 были выше, а показатели пепсиногена-2 существенно не изменялись. Показатели ХЦК-8 и гастрин-17 в крови больных после лечения были достоверно ниже, чем до лечения, но были выше, чем у здоровых лиц и превышали верхнюю границу нормы.

У больных хронической HCV инфекцией (табл. 2) выявлялись те или иные серологические маркеры Anti-HCV total, Anti-HCV core IgG, Anti-HCV core IgM, Anti- HCV NS4 и Anti- HCV NS5. В тоже время выявляемость Anti- HCV NS3 отмечалась в меньшей

мере. При этом у этих больных показатели всех учитываемых печеночных проб были выше нормы. У больных хронической HCV инфекцией, отмечалось выраженное увеличение выше нормы амилазы по сравнению со здоровыми лицами. Также имело место выраженное увеличение в крови выше нормы липазы. В тоже время у больных показатели пепсиногена-1 были меньше нижнего предела нормы. При этом показатели пепсиногена-2 находились в пределах нормы. Показатели ХЦК-8 и гастрин-17 в крови у больных хронической HCV инфекцией были достоверно выше, чем у здоровых лиц и превышали верхнюю границу нормы.

У больных с хронической HCV инфекцией (табл. 2) получавших лечение контрикалом сов-

местно с гепарином, отмечалось выраженное не достоверное снижение панкреатических ферментов амилазы и липазы по сравнению с показателями до лечения. При этом показатели пепсиногена-1 были достоверно выше, чем до лечения. В тоже время показатели пепсиногена-2 существенно не изменя-

лись. Показатели ХЦК-8 и гастрин-17 в крови больных HCV инфекцией получивших лечение были достоверно ниже, чем до лечения, но были выше, чем у здоровых лиц и превышали верхнюю границу нормы.

Таблица 2.

Изменение содержания в крови гидролаз желудка и поджелудочной железы, печеночных проб у больных вирусным гепатитом С под влиянием лечения контрикалом и гепарином в сравнении со здоровыми

Сывороточные маркеры	Здоровые	Хроническая HCV инфекция.	
		до лечения	после лечения
Выявляемость антител к HCV			
	%	%	
Anti-HCV total	-	68,9±7,1	
Anti-HCV core IgG	-	79,2±8,3	
Anti-HCV core IgM	-	85,4±9,1	
Anti- HCV NS3	-	74,1±7,9	
Anti- HCV NS4	-	87,5±9,4	
Anti- HCV NS5	-	81,3±8,5	
Печеночные пробы			
АЛТ (ммоль/ч*л) Норма 0,1-0,68	0,21±0,02	0,89±0,09	0,63±0,07*
АСТ (ммоль/ч*л) Норма 0,1-0,68	0,36±0,04	1,26±0,13	0,89±0,09*
Общий билирубин (мкмоль/л) Норма 8,5-20,5	13,6±1,2	61,5±6,7	39,4±4,3*
Прямой билирубин (мкмоль/л) Норма 0-5,0	2,0±0,1	34,2±4,27	26,7±3,4
Гидролазы крови			
Амилаза панкреатическая Норма 0-60 Е/л	41,6±5,8	129,7±15,2	96,4±10,1
Липаза панкреатическая Норма 0-53 Е/л	26,8±3,7	94,4±12,6	72,3±9,8
Пепсиноген-I (мкг/л) Норма 40-130	98,6±12,5	19,5±2,3	28,9±3,1*
Пепсиноген-II (мкг/л) Норма 4-22	16,9±1,8	11,2±1,4	12,8±1,2
Пептиды			
ХЦК-8 Норма 0,5-1 нг/мл	0,72±0,08	2,86±0,26	1,92±0,23*
Гастрин-17 Норма (натошак) < 7 пмоль/л	5,6±0,45	17,3±1,6	11,0±1,4*

* - достоверно отличающиеся величины относительно показателей без лечения.

Проведенные исследования демонстрируют, что у больных с хронической как HBV, так и HCV инфекцией при лечении контрикалом совместно с гепарином показатели печеночных проб снижались, но в большей мере снижались с HCV инфекцией. Что указывает на улучшение функциональной активности печени. У этих же больных отмечалось выраженное, но не достоверное снижение в крови амилазы и липазы, что указывает на снижение функциональной активности поджелудочной железы и возможного терапевтического эффекта скрытой формы панкреатита. Наблюдаемое достоверное увеличение показателей пепсиногена-1 у больных как HBV, так и HCV инфекцией получивших лечение, который продуцируется главными клетками желез дна и тела желудка, указывает на увеличение ферментовыведительной деятельности желудка. А имеющиеся показатели в пределах нормы пепсиногена-2 (PG2), который продуцируется муцинообразующими клетками желез всех отделов желудка, указывает на отсутствие изменения муцино-

образующей функции желудка у больных как HBV, так и HCV инфекцией получивших лечение. В тоже время у больных как HBV, так и HCV инфекцией получивших лечение отмечается достоверное снижение ХЦК-8 и Гастрин-17 что, указывает на участие этих пептидов в нормализации показателей печеночных проб и гидролаз крови. Таким образом, применение контрикала совместно с гепарином у больных с хронической HBV и HCV инфекцией способствует значительному улучшению, как показателей печеночных проб, так и инкреторных показателей желудка и поджелудочной железы.

Можно полагать, что в норме ХЦК-8 в большей мере утилизируется печенью, а при хронических гепатитах В и С нарушается утилизация его в печени и повышается концентрация ХЦК-8 в крови. За счет чего, отмечается описанными выше механизмами стимуляция секреции поджелудочной железы и развитие панкреатита, одновременно торможение секреции желудка и развитие атрофического гастрита.

ВЫВОД:

У больных хроническими HCV и HBV инфекциями установлено увеличение функциональной активности поджелудочной железы, и развитие скрытой формы панкреатита, одновременно снижение функциональной активности пищеварительных желез желудка, что является признаком скрытой формы атрофического гастрита. Мы предполагаем, что ХЦК-8 является основным фактором, способствующим развитию указанных нарушений. Совместное применение контрикала и гепарина у больных с хронической HCV и HBV инфекцией способствовало снижению печеночных проб и гидролаз крови, содействовало снижению ХЦК-8, гастрин-17 и восстановлению функциональной активности, как поджелудочной железы, так и желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алейник В.А., Бабич С.М. Влияние панкреатических протеолитических и непротеолитических гидролаз на изменение утилизации печенью пентагастрина // Ж-л теор.и клин мед., 2013, №5, С.20-23.
2. Бабич С. М., Алейник В.А. Изменение желудочной секреции при введении в периферическую и портальную вены пентагастрина и лей-энкефалина // Ж-л Врач-аспирант, Воронеж, 2010.- № 5,2 (42).- С.252-257.
3. Бабич С.М., Алейник В.А. Участие трипсина в утилизации пентагастрина в печени// Инфек, иммун-т и фар-я, 2016, №3, С.46-49.
4. Калагина А.С., Зеленская Н.О., Зобкова Т.И. Частота повышения показателей трипсина в сыворотке крови у детей при вирусном гепатите //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №. 10. – С. 22-24.
5. Ушакова О. В. Дисфункция поджелудочной железы при хронических вирусных заболеваниях печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук ».- Ставрополь, 2011.- 24 с.
6. Gores, G. J., Kost, L. J., Miller, L. J., & LaRusso, N. F. Processing of cholecystokinin by isolated liver cells //American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. – 1989. – Т. 257. – №. 2. – С. G242-G248.
7. Huynh D., Nguyen N. Q. Gastrointestinal Dysfunction in Chronic Liver Disease //J Gastrointest Dig Syst. – 2015.– Т. 5. – №. 257. – С. 2 -11.
8. Kairupan, T. S., Amitani, H., Cheng, K. C., Runtuwene, J., Asakawa, A., & Inui, A. Role of gastrointestinal hormones in feeding behavior and obesity treatment //Journal of gastroenterology. – 2016. – Т. 51. – №. 2. – С. 93-103.
9. Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis //World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2014. – Т. 20. – №. 40. – С. 14686-14695.
10. Karlsen, S., Fynne, L., Grønbaek, H., & Krogh, K. Small intestinal transit in patients with liver cirrhosis and portal hypertension: a descriptive study //BMC gastroenterology. – 2012. – Т. 12. – №. 1. – С. 176-182.
11. Katakura, Y., Yotsuyanagi, H., Hashizume, K., Okuse, C., Okuse, N., Nishikawa, K., & Itoh, F. Pancreatic involvement in chronic viral hepatitis //World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2005. – Т. 11. – №. 23. – С. 3508-3513.
12. Latorre, R., Sternini, C., De Giorgio, R., & Greenwood-Van Meerveld, B. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication //Neurogastroenterology & Motility. – 2016. – Т. 28. – №. 5. – С. 620-630.
13. Mazaki-Tovi, M., Segev, G., Yas-Natan, E., & Lavy, E. Serum gastrin concentrations in dogs with liver disorders //Veterinary Record. – 2012. – Vol. 171. – №. 1. – pp. 19-26.
14. Potter L. R. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation //The FEBS journal. – 2011. – Т. 278. – №. 11. – С. 1808-1817.
15. Ripken, D., Van der Wielen, N., Van der Meulen, J., Schuurman, T., Witkamp, R. F., Hendriks, H. F. J., & Koopmans, S. J. Cholecystokinin regulates satiation independently of the abdominal vagal nerve in a pig model of total subdiaphragmatic vagotomy //Physiology & behavior. – 2015. – Т. 139. – С. 167-176.
16. Savic, Z., Damjanov, D., Vracaric, V., Kosijer, D., Damjanov, D., & Orlic, T. Various aspects of peptic ulcer in patients with liver cirrhosis/razliciti aspekti peptickog ulkusa kod bolesnika sa cirozom jetre //Medicinski Pregled. – 2018. – Т. 71. – №. 1. – С. 27-33.
17. Sayegh A. I. The role of cholecystokinin receptors in the short-term control of food intake //Progress in molecular biology and translational science. – Academic Press, 2013. – Т. 114. – С. 277-316.
18. Valentini, L., Schuetz, T., Omar, A., Gläser, S., Kasim, E., Nowotny, P., ...& Ockenga, J. Abnormal plasma peptide YY3-36 levels in patients with liver cirrhosis //Nutrition. – 2011. – Т. 27. – №. 9. – С. 880-884.

ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С В ПУБЕРТАТНОМ ВОЗРАСТЕ

Набиева У.П., Агзамова Т.А.*

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

*Ташкентский педиатрический медицинский институт

ХУЛОСА

Организм гомеостази битта и бир нечта тизимлар билан сақлана олмайди, ҳамма функционал тизимларнинг ўзаро антогонистик ва синергистик алоқалар билан таъминланади. Бу ҳолат тизимлараро корреляцион алоқаларни йўқотилиши натижасида ривожланадиган турли химоя-компенсатор реакциялар шаклланиши билан таърифланувчи касаллик вақтида катта аҳамиятга эга бўлади, чунки иммунологик этишмовчиликга олиб келади, бу ўз урнида касалликнинг кечилиши аниқлайди. Сурункали гепатит билан оғриган беморлар ёшига кўра гуруҳларга булинди. Иммунологик кўрсаткичларни ўрганишида гуруҳлараро фарқлар топилди. Шунини таъкитлаб ўтиш керакки иккала гуруҳда ҳам иммунотанқислик ҳолат аниқланди. Аммо пубертат ёшидаги беморларда бу ўзгаришлар чуқурроқ ва яққолроқ ривожланганлиги аниқланди.

Калит сўзлар: иммунитет, пубертат ёш, вирусли гепатитлар.

Заболеемость вирусным гепатитом С в мире увеличивается с каждым годом. В отличие от других возбудителей вирусных гепатитов, HCV обладает наиболее высоким хроническим потенциалом: именно HCV-инфекция – одна из основных причин формирования всей группы хронических болезней печени – хронического гепатита, цирроза, гепатокарциномы [1,4]. У большинства людей, перенесших острый гепатит С, иммунная система оказывается неспособной элиминировать вирус, что позволяет ему длительно реплицироваться в гепатоцитах и в ряде других клеток. При этом у пациентов наблюдается выраженный гуморальный и клеточный иммунный ответ как на структурные, так и на неструктурные белки вируса [2,4]. Персистенция вируса гепатита часто приводит к нарушениям функционирования иммунной системы в целом. В настоящее время благодаря бурному развитию молекулярных методов исследования, доказана внепеченочная репликация вируса гепатита С: в мононуклеарах, в В-лимфоцитах, в клетках костного мозга и др. Многими авторами показана полиорганная поражаемость организма вирусом гепатита С [6,7].

Гомеостаз организма, который не может быть сохранен одной или даже несколькими системами, обеспечивается антагонистическими или синергическими взаимосвязями между функциональным состоянием многих систем. Особенно это важно для состояния болезни, когда происходит потеря большей части корреляционных взаимосвязей между

SUMMARY

The homeostasis of an organism which cannot be kept one or even several systems, and is provided antagonistic or synergistic with interrelations between a functional condition of many systems. Especially it is important for an illness condition when there is a loss more parts of correlation interrelations between these systems, and various variants protectively-indemnificationly the reactions levelling and warning development of immune insufficiency and which define the form of a current of disease develop. Patients with a chronic virus hepatitis C have been divided into groups depending on age. At studying immunological indicators we reveal some differences between compared groups. It is necessary to notice, that immunolack the condition was observed in both compared groups. However in group of patients pubertant age these infringements was deeper and expressed.

Key words: immunity, pubertant age, virus hepatitises.

этими системами, и развиваются различные варианты защитно-компенсаторных реакций, выравнивающих и предупреждающих развитие иммунной недостаточности, которые и определяют форму течения заболевания [3].

Несомненный интерес вызывает изучение периода полового созревания, характеризующегося напряжением деятельности многих нейрогуморальных и гормональных механизмов регуляции, которое ведет к перестройке функционирования всех физиологических систем и ограничению возможности адаптации к изменениям внешних и внутренних факторов [5,6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение иммунологических нарушений у больных хроническим вирусным гепатитом С разного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 165 больных ХВГС, продолжительность заболевания от 5 до 10 лет. Мужчины составляли 45,3%, женщины 54,7%. Для верификации диагноза у больных ХВГС определяли маркерный профиль вирусов гепатита С (анти-HCV IgG, IgM) в крови методом ИФА, а также РНК ВГС с помощью метода ПЦР.

Для выявления возрастных отличий иммунологических параметров у больных хроническим вирусным гепатитом С мы разделили обследованных больных на две группы: 1-я группа – 125 больных в

возрасте от 20 до 45 лет, 2-я – 40 больных пубертатного возраста (10-19 лет).

Маркер вирусного гепатита С идентифицировали иммуноферментным методом и подтверждали ПЦР: у 89% больных этот показатель дал положительный результат, у 11% – отрицательный, кроме того, у 23% больных была определена репликация вируса гепатита С в мононуклеарных клетках. Определение субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD95) проводили с помощью моноклональных антител к соответствующим кластерам дифференцировки (Москва). Уровень сывороточных иммуноглобулинов основных классов G, A и M определяли методом радиальной иммунодиффузии в полиакриламидном геле по Манчини. Полученные результаты обработаны статистически по стандартной программе с вычислением достоверности различий по t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали наши исследования, иммунодефицитное состояние наблюдалось у пациентов обеих групп, однако у больных 2-й группы эти состояние было более и выраженным.

При изучении иммунного статуса у больных 2-й группы выявлены определенные изменения иммунологических параметров. Наблюдалась тенденция к снижению относительного и абсолютного содер-

жания лимфоцитов периферической крови ($p < 0,05$). Показано, что на ранних стадиях заболевания эффективность противовирусного иммунитета при вирусном гепатите С в первую очередь определяется активностью клеточного звена иммунитета. У наблюдаемых нами больных отмечается дефицит клеточного звена иммунитета, причем во 2-й группе, то есть у лиц пубертатного возраста, этот иммунодефицит более выраженный, чем у взрослых больных. Этот дефицит касался всех видов клеток: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD95+ субпопуляций лимфоцитов. Установлено, что CD4+T-клеточный ответ на вирусные белки является важным механизмом защиты макроорганизма, поскольку CD4+клетки стимулируют продукцию антител В-лимфоцитами и праймируют CD8+T-клетки, специфичные для вирусинфицированных клеток [6,7]. Для активации Т-клеток, несущих маркеры CD4+(Т-хелперы), необходимо образование комплекса Т-клеточного рецептора с вирусным антигенным пептидом, представленным молекулами HLA класса II на поверхностной мембране антигенпрезентирующих клеток, в основном макрофагах, дендритных и В-клетках.

У больных 2-й группы отмечалось также более значительное снижение количества CD16+ естественных киллеров (табл.).

Таблица

Иммунологические показатели у больных ХВГС разного возраста, M±m

Показатель	Взрослые, n=125	Пубертатный возраст, n=40
Лейкоциты, в 1 мкл	4248,4±239,3	3380,0±588,2
Лимфоциты, %	27,5±1,4	23,9±4,1
Лимфоциты, в 1 мкл	1513,4±90,5	1234,7±219,9
CD3+, %	38,6±2,0	33,6±5,8
CD3+, мкл	745,3±44,7	630,9±111,6
CD20+, %	18,9±1,0	16,4±2,8
CD20+, мкл	366,6±22,2	315,4±59,8
CD4+, %	19,5±1,0	17,0±3,0
CD 4+, мкл	376,8±23,0	318,6±57,1
CD8+, %	19,4±1,0	16,6±2,9
CD8+, мкл	375,3±23,4	312,3±56,5
CD16+, %	16,4±0,9	14,4±2,6
CD16+, мкл	322,2±20,9	268,2±48,6
CD23+, %	17,5±1,0	16,5±2,9
CD23+, мкл	339,0±21,8	317,4±60,3
CD25+, %	12,4±1,2	11,8±3,0
CD25+, мкл	232,1±23,6	231,1±62,1
CD95+, %	18,2±0,9	15,9±2,8
CD95+, мкл	355,0±22,6	302,1±56,4
CD DR+, %	10,8±1,1	10,9±2,8
CD DR+, мкл	203,2±22,1	211,6±55,7
ИРИ	0,8±0,0	0,7±0,1
IgG	881,3±45,3	775,4± 37,6
IgA	118,6±6,5	105,3±20,0
IgM	90,1±4,9	81,9±14,9
ЦИК 3%	27,9±2,3	17,3±4,5
ЦИК 4%	52,0±4,3	29,2±7,1
Соотношение ЦИК	1,5±0,1	1,1±0,2

Известно, что цитотоксические лимфоциты играют существенную роль в патогенезе вирусных

болезней, распознавая антигены на клеточной поверхности в комплексе с молекулами HLA класса I.

Мы наблюдали постоянное наличие HCV-специфичных цитотоксических лимфоцитов у больных ХГС, что свидетельствует о том, что ответ ЦТЛ не является достаточным для элиминации возбудителя и может оказывать повреждающее действие на клетки печени. Однако также установлено, что ВГС обладает способностью индуцировать пептиды, которые являются функциональными антагонистами Т-лимфоцитарных рецепторов. Вызываемая «Т-клеточная анергия», особенно в этом возрасте, в значительной степени может блокировать хелперную и цитотоксическую активность, что способствует хронизации инфекционного процесса.

Анализ иммунофенотипа В-лимфоцитов, в частности CD20+, выявил подавление экспрессии данного маркера, что также свидетельствовало о наличии В-клеточного иммунодефицита, который был более выраженным у больных 2-й группы. Согласно данным литературы, на ранних стадиях заболевания эффективность противовирусного иммунитета при вирусном гепатите С определяется в первую очередь активностью клеточного звена иммунитета. При длительном наблюдении больных гепатитом С была продемонстрирована связь между слабым Т-клеточным ответом на вирусные антигены вследствие их низкой иммуногенности и преобладающей продукции цитокинов Т-хелперов 2-го типа с персистенцией вируса и развитием хронического течения заболевания.

Кроме показателей клеточного звена, нами были исследованы показатели гуморального звена иммунитета, в частности содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов G, A и M. Известно, что иммуноглобулины в каскадном развитии иммунного ответа играют важную функцию посредников и частично могут обуславливать эффективность конечных, эффекторных реакций клеточного иммунитета по инактивации и элиминации вирусных антигенов. В изученных показателях не выявлено достоверных по сравнению друг с другом изменений параметров

данного звена. Количество В-лимфоцитов, экспрессирующих маркерный рецептор CD20+, оставалось в пределах контрольных значений. Следует только отметить, что у больных 2-й группы значения крупных и мелких циркулирующих иммунных комплексов были в пределах нормативных величин, в то время как в 1-й группе оба этих показателя превышали нормативные показатели (табл.).

Таким образом, исследование основных параметров иммунитета больных хроническим гепатитом С пубертатного возраста выявило определенные изменения в клеточном звене иммунитета, которые способствуют длительной персистенции вируса и развитию хронического течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов А.Г., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях // *Инфекция и иммунитет.* – 2015. – №2. – С. 148-156.
2. Ивашкин В.Т. Иммунная система и повреждение печени при хронических гепатитах В и С // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2009. – Т. 19, №6. – С. 4-10.
3. Игнатова Т.М., Серов В.В. Патогенез хронического гепатита С // *Арх. пат.* – 2001. – №3. – С. 54-57.
4. Лобзин Ю.В., Никитин В.Ю., Сухина И.А. и др. Иммунопатогенез вирусного гепатита С. Иммунологические маркеры прогрессирования заболевания // *Журн. микробиол.* – 2007. – №6. – С. 75-84.
5. Родионов В.А. Хронические гепатиты у детей // *Здравоохр. Чувашии.* – 2012. – №3. – С. 55-64.
6. Alvarado-Esquivel C., Leroux-Roels G. *Immunologia de la hepatitis C* // *Rev. Invest. Clin.* – 1999. – Vol. 51, №5. – P. 315-322.
7. Mayo M.J. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection // *Amer. J. Med. Sci.* – 2003. – Vol. 325, №3. – P. 135-148.

ВИРУСОЛОГИЯ

УДК: 616.98-036-07-08

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 (обзор литературы)

Хикматуллаева А.С., Абдукадырова М.А., Эгамова И.Н., Рахимов Р.Р.
Научно-исследовательский институт вирусологии

ХУЛОСА

Ушбу мақолада COVID-19 нинг турли хил клиник кўринишларининг этиологияси, патогенези, эпидемиологияси, клиникаси ва даволанишига оид маълумотлар келтирилган. Шунингдек, у COVID-19 нинг Ўзбекистон Республикасида 2020 йил 9 мартдан 2 августгача бўлган даврдаги эпидемиологик ҳолатини тўғрисида қисқача маълумот беради.

Калим сўзлар: COVID-19, патогенез, эпидемиология, диагностика, даволаш.

Появление в декабре 2019 года заболевания, вызванного новым коронавирусом (COVID-19), поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой, клиническим ведением и лечением больных с этой инфекцией [11].

В Узбекистане 9-15 марта 2020 года выявили первый лабораторно подтвержденный случай заболевания COVID-19 [24,50]. С 9 марта по 2 августа 2020 года в Узбекистане было выявлено 25828 лабораторно подтвержденных больных COVID-19, что составило 0,08% от всего населения [22,23,25]. При сравнительной оценке тяжести течения заболевания установлено, что у большинства больных (83,0%) заболевание протекало в бессимптомной и легкой форме, заболевание средней степени тяжести диагностировали у 13,7% больных. Среди лиц 0-19 лет в легкой форме заболевание протекало у 90,1%, 20-39 лет – у 86,7%, 40-59 лет – у 79,2%, 60 лет и старше – у 46,0% [22-24].

С учетом имеющихся об этом заболевании данных и особенностях передачи возбудителя Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует проводить сортировку всех пациентов с подозрением на заражение COVID-19 [4].

Этиология. Коронавирусы (Coronaviridae) – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных [6,39]. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний – от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС). В настоящее время известно о циркуляции шести видов коронавирусов, вызывающих заболевание у людей, которые, как

SUMMARY

This article presents data from the literature on the etiology, pathogenesis, epidemiology, clinic and treatment of various clinical manifestations of COVID-19. It also provides brief information on the epidemiological situation of COVID-19 in the Republic of Uzbekistan for the period from March 9 to August 2, 2020.

Key words: COVID-19, pathogenesis, epidemiology, diagnosis, treatment.

правило, поражают верхние дыхательные пути легкой и средней тяжести [35]. Четыре вируса – HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1 – распространены и обычно вызывают симптомы простуды у иммунокомпетентных людей [35]. Два других штамма – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и ближневосточный респираторный синдром коронавируса (MERS-CoV) – зоонозные по происхождению и могут быть связаны со смертельным заболеванием [16].

До 2002 года коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей (с крайне редкими летальными исходами). В конце 2002 года появился коронавирус (SARS-CoV), возбудитель атипичной пневмонии, который вызывал ТОРС у людей. Данный вирус относится к роду *Betacoronavirus* [19]. Всего за период эпидемии в 37 странах по миру зарегистрировано более 8 тыс. случаев, из них 774 со смертельным исходом. С 2004 года новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано. В 2012 году мир столкнулся с новым коронавирусом MERS (MERS-CoV), возбудителем ближневосточного респираторного синдрома. С 2012 года зарегистрировано 2494 случая коронавирусной инфекции, вызванной вирусом MERS-CoV, из которых 858 закончились летально. Все случаи заболевания географически ассоциированы с Аравийским полуостровом (82% случаев зарегистрированы в Саудовской Аравии). В настоящий момент MERS-CoV продолжает циркулировать и вызывать новые случаи заболевания [8,33,34,42].

Новый коронавирус 2019-nCoV вызывается ранее неизвестным бетакоронавирусом SARS-CoV-2,

который был обнаружен в образцах жидкости, взятой из лёгких у пациентов с пневмонией в китайском городе Ухань в декабре 2019 года. SARS-CoV-2 относится к под роду Sarbecovirus и является седьмым по счёту известным коронавирусом, способным заражать человека [7]. Представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству Coronaviridae, к линии Beta-CoV B. Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV). Коронавирус 2019-nCoV предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Генетическая последовательность 2019-nCoV сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 70% [7].

Эпидемиология. В 2002 и 2003 гг. в провинции Гуандун (Китай) SARS-CoV был возбудителем вспышек тяжелого острого респираторного синдрома [17,55]. MERS-CoV был патогеном, ответственным за вспышки тяжелых респираторных заболеваний в 2012 году на Ближнем Востоке [53]. Учитывая высокую распространенность коронавирусов, большое генетическое разнообразие и увеличение активности взаимодействия человека и животного, новые коронавирусы могут периодически появляться у людей из-за частых межвидовых инфекций и случайных вторичных явлений [16,46].

В конце декабря 2019 года в городе Ухань, расположенном в одной из центральных провинций восточной части Китая, появилась информация о вспышке острой пневмонии. От больных был выделен вирус, относящийся к семейству Coronaviridae, идентифицированный как новый вирус, имеющий уникальный геном и способный поражать людей. 31 декабря 2019 года ВОЗ была проинформирована об обнаружении случаев пневмонии, вызванной неизвестным возбудителем. 3 января китайские службы сообщили ВОЗ о 44 случаях пневмонии в провинции Хубэй [48]. Патоген оказался новым коронавирусом (ныне известным как SARS-CoV-2), который ранее не обнаруживался среди человеческой популяции [7].

По имеющимся сведениям, в 80% случаев у взрослых COVID-19 характеризуются легким или бессимптомным течением, в 15% – тяжелым течением, при котором требуется оксигенотерапия, а в 5% заболевание принимает крайне тяжелый характер и требует искусственной вентиляции лёгких [31,36,44].

С декабря 2019 года по март 2020 года наиболее широкое распространение SARS-CoV-2 получил на территории КНР, в которой подтвержденные случаи заболевания были зарегистрированы во всех административных образованиях. С конца января 2020 года случаи COVID-19 стали регистрироваться во многих странах мира [41].

ВОЗ обозначила выявленный вирус как новый коронавирус – SARS-CoV-2, а вызываемое им заболевание – как COVID-19. Новый вирус стал быстро

распространяться в Китае и в странах Юго-Восточной Азии, а затем и в странах Европы, Азии, Африки и Америки. За короткий срок COVID-19 был занесен в 114 стран мира. Оценив эпидемическую обстановку в мире, 11 марта 2020 года ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19 [37, 40, 43, 47, 49].

Пандемия опасна тем, что одновременное заболевание инфекцией множества людей может привести к перегруженности системы здравоохранения с повышенным количеством госпитализаций и летальных исходов (Centers for Disease Control and Prevention, 18 March 2020). Пандемия закончится, как только среди населения выработается достаточный коллективный иммунитет (ОСДМ, 22 марта 2020).

Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным и контактным путями. Ведущим путем передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный, который реализуется при кашле, чихании и разговоре на близком (менее 2 м) расстоянии. Контактный путь передачи реализуется во время рукопожатий и других видах непосредственного контакта с инфицированным человеком, а также через пищевые продукты, поверхности и предметы, контаминированные вирусом.

Патогенез. Входные ворота возбудителя – эпителии верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензин превращающего фермента II типа (АПФ2) [20]. Этот рецептор экспрессирован на поверхности различных клеток органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга (гипоталамуса) и гипофиза, а также эндотелия и макрофагов. После присоединения к рецептору вирус SARS-CoV-2 использует рецепторы клетки и эндосомы для проникновения. Помогает проникновению протеаза TMPRSS2 [32]. После заражения вирус распространяется через слизистую по дыхательным путям, вызывая большой выброс цитокинов и иммунный ответ в организме. При этом может наблюдаться снижение количества лимфоцитов в крови, в частности Т-лимфоцитов. Некоторые исследователи предполагают, что на борьбу с вирусом расходуется слишком большое количество лимфоцитов. Уменьшение их количества также снижает защитные способности иммунной системы и может приводить к обострению заболевания [12]. Нуклеокапсидный белок вируса был обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток слюнных желез, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, мочевыводящих путей, а также в слезной жидкости. Однако основной и быстро достижимой мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа (AT2) лёгких, что определяет развитие диффузного альвеолярного повреждения [12].

В патогенезе COVID-19, без сомнения, важнейшую роль играет поражение микроциркуляторного русла, генез которого требует дальнейшего изучения, но наиболее вероятным представляется прямое вирусное повреждение. Для COVID-19 характерны выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей легочных артерий и вен, со сладжами эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами; внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные и интраальвеолярные кровоизлияния, а также периваскулярные кровоизлияния. В части наблюдений выявлены изменения и в других органах, которые можно предположительно связать с генерализацией коронавирусной инфекции: в лимфатических узлах, кишечнике, мягкой мозговой оболочке, сердце, поджелудочной железе, почках, селезенке. Отмечены тяжелые поражения микроциркуляторного русла с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), которые оказались наиболее выраженными в легких и почках. Описаны типичные для COVID-19 кожные проявления – от геморрагического синдрома до высыпаний различного вида, патогенез которых не ясен [2].

Таким образом, как и при других коронавирусных инфекциях, а также гриппе А/Н1N1, основным морфологическим субстратом COVID-19 является диффузное альвеолярное повреждение. Термин вирусной (интерстициальной) пневмонии, широко используемый в клинике, по сути своей отражает именно его развитие. В свою очередь, тяжелое диффузное альвеолярное повреждение является синонимом клинического понятия «острый респираторный дистресс-синдром» (ОРДС). Многие аспекты патогенеза и патоморфологии коронавирусной инфекции нуждаются в дальнейшем комплексном изучении с использованием современных методов. Данные о длительности и напряженности иммунитета в отношении 2019-nCoV в настоящее время отсутствуют. Иммунитет при инфекциях, вызванных другими представителями семейства коронавирусов, не стойкий и возможно повторное заражение [2]. Высокий уровень вирусывыделения в глотке наблюдается в первую неделю с появления симптомов, достигая наибольшего уровня на 4-й день, что предполагает активную репликацию вируса в верхних дыхательных путях. Продолжительность вирусывыделения после исчезновения симптомов заболевания оценивается в 8-20 дней [7]. Однако обнаружение РНК вируса после выздоровления не означает наличия жизнеспособного вируса [10]. При клиническом выздоровлении наблюдается выработка IgM- и IgG-антител, что означает развитие иммунитета против инфекции [9].

Клинические особенности [9]. Инкубационный период составляет от 2-х до 14 суток, в среднем 5-7 суток. Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов острой респираторной вирусной инфекции: повышение температуры тела (от 83 до 90%); кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) в 80% случаев; утомляемость (от 44 до

70%). Также установлено, что среди первых симптомов могут быть миалгия (от 11 до 35%), потеря аппетита (от 40 до 84%), головные боли (от 8 до 13,6%), диарея (3%), тошнота (5,0%). Данные симптомы могут наблюдаться и при отсутствии повышения температуры тела. По тяжести течения классифицируется на легкое, среднетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое течение.

По результатам проведенного комплекса клинического обследования решается вопрос о виде оказания медицинской помощи и объеме дополнительного обследования.

Диагноз устанавливается на основании клинического обследования, данных эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных исследований: 1) подробная оценка всех жалоб, анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза; 2) физикальное обследование с установлением степени тяжести состояния пациента, обязательно включающее: оценка видимых слизистых оболочек верхних дыхательных путей, аускультация и перкуссия легких, пальпация лимфатических узлов, исследование органов брюшной полости, термометрия, пульсоксиметрия, измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений.

Лабораторная диагностика включает: выявление РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР).

Выявление антител иммуноглобулинов класса М и класса G к SARS-CoV-2 (ИФА). Объем, сроки и кратность лабораторных исследований зависят от степени тяжести заболевания. Легкое течение заболевания с наблюдением пациента в амбулаторных условиях не требует дополнительных лабораторных исследований [13]. Инструментальные методы исследования включают обзорную рентгенографию и компьютерную томографию легких [2].

Стандартная рентгенография имеет низкую чувствительность в выявлении начальных изменений впервые дни заболевания и не может применяться для ранней диагностики. Однако надо учесть, что в условиях карантина является наиболее доступным инструментальным методом. Информативность РГ повышается с увеличением длительности течения пневмонии. Обзорная рентгенография органов грудной клетки в передней прямой и боковой проекциях при неизвестной локализации воспалительного процесса (целесообразно выполнять снимок в правой боковой проекции). *При рентгенографии грудной клетки основными проявлениями пневмонии являются двусторонние инфильтраты в виде «матового стекла» или консолидации инфильтратов, двусторонние сливные инфильтративные затемнения, имеющие преимущественное распространение в нижних и средних зонах легких. Также может присутствовать и небольшой плевральный выпот.*

КТ имеет высокую чувствительность в выявлении изменений в легких, характерных для COVID-19. КТ позволяет обнаружить характерные измене-

ния в легких у пациентов с COVID-19 еще до появления положительных лабораторных тестов на инфекцию с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот. В то же время КТ показывает изменения легких у значительного числа пациентов с бессимптомной и легкой формами заболевания, которым не требуется госпитализация. Результаты КТ в этих случаях не влияют на тактику лечения и прогноз заболевания при наличии лабораторного подтверждения COVID-19. Поэтому массовое применение КТ для скрининга асимптомных и легких форм болезни не рекомендуется.

Применение КТ, в отличие от рентгенографии, ограничивают меньшая доступность технологии в отдельных медицинских организациях, городах и регионах; недоступность исследования для части пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких; высокая потребность в КТ-исследованиях для диагностики других заболеваний. В связи с этим КТ может быть исследованием «первой линии» в тех медицинских организациях/территориях, в которых имеется достаточное количество аппаратов и кадровое обеспечение для выполнения требуемого объема исследований без ущерба для своевременной диагностики других болезней (онкологических, неврологических и т.д.) у наиболее нуждающихся в этом исследовании пациентов. *Характерные признаки наличия вирусной пневмонии обусловленной инфекцией COVID-19 на КТ: расположение преимущественно двустороннее, нижнедолевое, периферическое, периваскулярное, мультилобулярный двусторонний характер поражения.*

Многочисленные периферические уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» преимущественно округлой формы, различной протяженности. Уплотнение междолькового интерстиция по типу «бульжной мостовой», участки консолидации, симптом воздушной бронхограммы.

Лечение COVID-19. Этиотропное лечение. В настоящее время можно выделить несколько этиотропных препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19. К ним относятся фавипиравир, гидроксихлорохин, хлорохин, мефлохин, лопинавир+ритонавир, азитромицин (в сочетании с гидроксихлорохином), препараты интерферонов, а также ремдесивир, умифеновир. Однако имеющиеся на сегодня сведения о результатах терапии всеми препаратами не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности, в связи с чем их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск их применения.

Людам с легким течением заболевания госпитализация может не требоваться, если нет риска быстрого ухудшения состояния [4]. Не рекомендуется назначать пациентам с легким течением COVID-19 антибиотики с лечебной или профилактической целью. Не следует допускать широкого применения антибиотиков, поскольку их употребление может

привести к повышению уровня бактериальной резистентности, что скажется на бремени болезней и смертности населения во время пандемии COVID-19 и в последующий период [18,28]. В последней версии руководства, выпущенного Китайской Национальной комиссией здравоохранения по диагностике и лечению инфекции COVID-19, и временных руководствах ВОЗ выступила против ненужного использования антибиотиков даже широкого спектра действия [24]. Их следует использовать в случае увеличения уровня прокальцитонина в случае нозокомиальной пневмонии или при вентиляционной пневмонии, при наличии микробиологического анализа, свидетельствующего о бактериальной суперинфекции. Если подозревается грибковая инфекция, то вориконазол рекомендован при выявлении *Aspergillus*, а флуконазол показан при *Candida spp* [27].

Патогенетическое и симптоматическое лечение: Обильное питье, жаропонижающие средства, нестероидные противовоспалительные препараты, муколитические средства, антикоагулянтная терапия – низкомолекулярные гепарины, антибиотикотерапия широкого спектра действия – при присоединении вторичной бактериальной флоры, оксигенотерапия – при необходимости. Дыхательная гимнастика, глюкокортикостероиды (дексаметазон) – в зависимости от выраженности клинической картины [1].

Осложнения. Отек легких, ОРДС, острая сердечная недостаточность, ОПН, инфекционно-токсический шок, геморрагический синдром на фоне уменьшения количества тромбоцитов крови (ДВС), полиорганная недостаточность (нарушение функций многих органов и систем).

Иммунитет. Стойкость нейтрализующих антител (НАТ, прежде всего IgG) против SARS-CoV-2 еще не определена; описано их сохранение до 40 дней с момента появления симптомов. В этом контексте может иметь значение длительность ответного ответа против других коронавирусов человека. Например, после заражения SARS-CoV-1 (вирус, вызвавший SARS), содержание IgG оставалось высоким в течение приблизительно 4-5 месяцев, а затем постепенно медленно снижалось в течение следующих 2-3-х лет. НАТ после заражения MERS-CoV (вирус, вызвавший Ближневосточный респираторный синдром) аналогично сохранялись до 34 месяцев у выздоровевших пациентов [38,45,54].

Обнаружение IgG и НАТ не является синонимом стойкого иммунитета. Что касается COVID-19, то небольшое сообщение в препринте, не прошедшем рецензирования, содержит единственные данные о возможном постинфекционном иммунитете у приматов. В этом исследовании 4 макаки-резуса были заражены SARS-CoV-2, после выздоровления они не заболели при повторном заражении тем же вирусом через 28 дней после первой инокуляции. Могут ли люди быть повторно заражены SARS-CoV-1 и MERS-CoV, неизвестно; SARS не появляется с 2004 года, а случаи MERS остаются споради-

ческими. Реинфекции могут происходить, по крайней мере, у 3 из 4 других распространенных коронавирусов человека, а именно 229E, NL63 и OC43, которые обычно вызывают легкие респираторные заболевания. Причины этой повторной инфекции до конца не известны, но данные имеющиеся свидетельствуют о том, что это может быть как кратковременный защитный иммунитет, так и повторное воздействие генетически различных форм одного и того же вирусного штамма [51,52].

До настоящего времени не было подтверждено повторных инфекций человека SARS-CoV.

Вакцинация. В мире не менее 35 лабораторий и институтов занимаются разработкой вакцины от коронавируса. За прошедшую неделю несколько компаний объявило о планах начать клинические испытания первой фазы уже имеющихся у них прототипов. При этом большинство мировых экспертов и ВОЗ сходятся на том, что для разработки вакцины потребуется до полутора лет. Трудности при разработке вакцины могут возникнуть из-за того, что COVID-19 – это РНК-содержащий вирус, для которого характерна высокая частота мутаций [14,54].

Минздрав России 11 августа зарегистрировал первую в мире вакцину для профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19), разработанную НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи совместно с Российским фондом прямых инвестиций (РФПИ). Она получила название “Спутник V” [14,24].

Китайская сторона проинформировала об успешном проведении двух стадий клинических испытаний инактивированной и рекомбинантной вакцин против коронавируса, разработанных China National Biotec Group (CNBG, входит в Sinopharm Group). 25 июня 2020 года китайские власти приняли беспрецедентный шаг — вакцина фармацевтической компании CanSino Biologics после двух фаз испытаний была одобрена к выпуску сроком на один год [21,24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Акилов Х.А., Туйчиев Л.Н., Jaewook Choi и др. Временные рекомендации по ведению пациентов, инфицированных коронавирусом инфекции COVID-19. – Ташкент, 2020. – 84 с.
2. Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), Российская Федерация. – Версия 7, 03.06.2020 г.
3. Глобальный эпиднадзор за случаями инфекции человека, вызванной новым коронавирусом (2019-nCoV). Временные рекомендации. 31 января 2020 г. – Женева: Всемирная организация здравоохранения.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330857/WHO-2019-nCoV-SurveillanceGuidance-2020.3-rus.pdf>, по состоянию на 4 февраля 2020 г.
4. Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции при подозрении на новую коронавирусную (2019-nCoV) инфекцию. Временные рекомендации. 28 января 2020 г. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020 г.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330893/WHO-nCoV-Clinical-2020.3-rus.pdf>, по состоянию на 4 февраля 2020 г.
5. Протокол лечения COVID-19 медицинского центра Московского государственного университета. – М., 2020.
6. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных; Под ред. акад. РАМН Д.К. Львова. – М.: МИА, 2013. – 1200 с.
7. Beeching N.J., Fletcher T., Fowler R. COVID-19 // Brit. Med. J. Best Pract. – 2020. – Vol. 2.
8. Bleibtreu A., Bertine M., Bertin C. et al. Focus on Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) // *Med. Mal. Infect.* – 2020. – Vol. 50, №3. – P. 243-251.
9. CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). U. S. Centers for Disease Control and Prevention (11 February 2020). Дата обращения 31 марта 2020.
10. CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). U. S. Centers for Disease Control and Prevention (11 February 2020). Дата обращения 25 апреля 2020.
11. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 514-23.
12. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *The Lancet.* – 2020. – Vol. 30. – P.i.i. S0140-6736(20)30211-7.- ISSN 0140-6736.- doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.-PMID 32007143.
13. Colson P., Rolain J.M., Lagier J.C. et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19 // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2020.
14. Corum J., Grady D., Wee S.-L., Zimmer C. Coronavirus Vaccine Tracker. The New York Times (27.07.2020).
15. Corum J., Grady D., Wee S.-L., Zimmer C. Coronavirus Vaccine Tracker. The New York Times (10.08.2020).
16. Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2019. – Vol. 17. – P. 181-192.
17. Drosten C., Günther S., Preiser W. et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome // *New Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1967-1976.
18. Goossens H., Ferech M., Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic

- use in Europe and association with resistance: a cross-national database study // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365 (9459). – P. 579-587.
19. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.C. et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group // *BioRxiv*. – 2020.
 20. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics // *Drug. Develop. Res.* – 2020. – Vol. 25.
 21. <http://www.gamaleya.ru/>
 22. <https://coronavirusmonitor.info/country/uzbekistan/>.
 23. <https://mininnovation.uz/ru>.
 24. <https://minzdrav.uz>.
 25. <https://www.ebrd.com/uzbekistan.html>.
 26. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory infections in health care. Geneva: World Health Organization; 2014. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112656/9789241507134_eng.pdf?sequence=1, по состоянию на 26 января 2020 г.
 27. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M. et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 63, №5. – P. e61-e111.
 28. Llor C., Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem // *Ther. Adv. Drug. Saf.* – 2014. – Vol. 5, №6. – P. 229-241.
 29. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (version 6). 2020. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020/19/content_5480948.htm. Accessed 18 Feb 2020.
 30. National Health Commission of the People's Republic of China. Guideline for the diagnosis and treatment of COVID-19 infections (version 1-7). 2020. http://www.nhc.gov.cn/zyygj/zcwj2/new_zcwj.shtml. Accessed April 9, 2020.
 31. Rothe C., Schunk M., Sothmann P. et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an asymptomatic contact in Germany // *New Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, №10. – P. 970-971.
 32. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review // *J.A.M.A.* – 2020. – Vol. 13.
 33. Saudi Arabia Command & Control Center. MOH: 'No New Corona Cases Recorded.' <http://www.moh.gov.sa/en/CCC/PressReleases/Pages/statistics-2017-07-03-001.aspx>. Accessed August 14, 2017.
 34. Shrwani K.J., Noureldin E.M., Dafalla O.M. et al. MERS-CoV incidence in the kingdom of Saudi Arabia and worldwide: general review article // *J. Eyp. Soc. Parasitol.* – 2017. – Vol. 47, №3. – P. 467-478.
 35. Su S., Wong G., Shi W. et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses // *Trends Microbiol.* – 2016. – Vol. 24. P. 490-502.
 36. Sun K., Viboud C. Impact of contact tracing on SARS-CoV-2 transmission // *Lancet Infect. Dis.* – 2020. S1473-3099(20)30357-30351. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30357-1.
 37. Tagarro A., Epalza C., Santos M. et al. Screening and severity of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain // *J.A.M.A. Pediatr.* – 2020.
 38. To K.K., Tsang O.T., Leung W.S. et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study // *Lancet Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 20, №5. – P. 565-574.
 39. Virus Taxonomy. Classification and Nomenclature of Viruses/ Eds.: A.M.O. King. – Elsevier Academic Press, 2011. – 1338 p.
 40. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
 41. WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Accessed 5 Mar 2020.
 42. WHO. Emergencies preparedness, response; Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) – Saudi Arabia. <http://www.who.int/csr/don/19-june-2017-mers-saudi-arabia/en/>. Accessed August 14, 2017.
 43. WHO. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/classifications/icd/covid19/en/>.
 44. Wölfel R., Corman M.V., Guggemos W. et al. Virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 // *Nature*. – 2020.
 45. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 // *Nature*. – 2020.
 46. Wong G., Liu W., Liu Y. et al. MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease // *Cell. Host. Microb.* – 2015. – Vol. 18. – P. 398-401.
 47. World Health Organization (11 March 2020). Tedros Adhanom Ghebreyesus. **BREAKING**. Дата обращения 11 марта 2020.
 48. World Health Organization (5 января 2020). Pneumonia of unknown cause – China. Дата обращения 18 апреля 2020. **Архивировано** 18 апреля 2020 г.
 49. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125).
 50. www.coronavirus.uz

51. Xiao A.T., Tong Y.X., Zhang S. False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: rather than recurrence // J. Med. Virol. Published online. – 2020.
52. Xing Y., Mo P., Xiao Y. et al. Post-discharge surveillance and positive virus detection in two medical staff recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), China, January to February 2020 // Euro Surveill. – 2020. – Vol. 25, №10.
53. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M. et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia // New Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367. – P. 1814-1820.
54. Zhao J., Yuan Q., Wang H. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 // Clin. Infect. Dis. Published online. – 2020. – Vol. 28.
55. Zhong N.S., Zheng B.J., Li Y.M. et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People’s Republic of China, in February, 2003 // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 1353-1358.

СТОМАТОЛОГИЯ

УДК: 616.31-002.2

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ АФТОЗНЫМИ СТОМАТИТАМИ НА ФОНЕ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Гаффоров С. А., Абдуллаев Ш. Р. Гаффорова С. С.
Ташкентский институт усовершенствования врачей,
Ташкентский стоматологический институт

XUJLOSA

Ushbu maqolada diagnostika va davolashning samaradorligini baholash uchun klinik - laboratoriya va immunologik usul tasvirlangan urogenital tizimning infeksiyonli patologiyasi zamonida xoroniy yangi stomatitis bilan bemorlarda.

Kalit so'zlar: *Og'iz bo'shlig'i, genitoüriner tizim, immunofloresans, immunoferment, surunkali buyrak etishmovchiligi, sharitli patogenlar, interleykinlar.*

Актуальность. По проведенным нами литературным сведениям, по изучению патологии хронического рецидивирующего афтозного стоматита (ХРАС) выясняется, что есть ряд научных взглядов о этиопатогенезе этой патологии, как нейрогенной, иммунной, инфекционно-аллергической теории происхождения. Другие ученые продвигает понятие о склонности этой патологии в пользу эндокринной теории или ведущей роли иммунологической реактивности и резистентности организма [1, 2, 6, 7, 9, 10, 11, 20].

Сегодняшнего дня не менее актуальной проблемой остается изучение между связью патологии ХРАС и хроническими болезнями почек (ХБП), в том числе инфекционной патологии мочевого тракта, которая не дает покоя у больных постоян-

SUMMARY

This article describes the clinic - laboratory and immunological method for assessing the effectiveness of diagnostics and treatment in patients with chronic recurrent aftous stomatitis on the background of infectious pathology of the urogenital system.

Key words: *Oral cavity, genitourinary system, immunofluorescence, immunoenzyme, chronic renal failure, opportunistic pathogens, interleukins.*

ными своими неблагоприятными клиническими и психологическими симптомами, но и неблагоприятными воздействиями на качество жизни людей.

В стоматологической практике имели место случаи выявления сифилиса. Сейчас же все чаще обнаруживаются такие инфекции, как вирус простого герпеса первого и второго типа. Причем, если раньше второй тип встречался лишь в практике у венерологов, гинекологов и урологов, а первый – у стоматологов, то сейчас врачи стоматологи сталкиваются и с первым и со вторым типом этого вируса [33]. Нередки случаи выявления хламидии трахоматис, микоплазмы хоминис и уреоплазмы уреалитикум [15, 17, 18]. У больных с ослабленным иммунитетом часто встречается кандидоз в ротовой полости (РП) [4, 5].

При таких случаях, задача стоматолога заключается в определении степени тяжести и этиофакторов при патологиях ХРАС, для этого необходимы вместе анамнестические и стоматологические исследования. Придется проводить ряд специальных клинических методов исследования, в том числе иммуногистохимические, микробиологические, биохимические и пробы Вассермана, Кана, Закс – Витебского и другие методы [6, 7, 13, 16, 17, 19] с целью диагностики, дифференциальной диагностики и оценить эффективность проводимого лечения.

Все эти вопросы в настоящее время требуют выяснения с использованием комплексных и фундаментальных методов. И именно в стоматологии, по нашему мнению, возможно решение данной проблемы, так как врачи стоматологи сталкиваются с ХРАС, непосредственно занимаясь его диагностикой и лечением и также они нередко диагностируют инфекционное поражение мочеполового тракта вида его проявления в РП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности комплексных методов лечения у больных ХРАС на фоне инфекционной патологии мочеполовой системы на основе клинико-лабораторных и иммунологических методов исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедры «Стоматология, детская стоматологии и ортодонтия» и кафедры «Урология» ТашИУВ, где находится «Консультативно-диагностический медицинский центр» ТашИУВ и 1-я городская больница г. Ташкента, обследовано 180 больных в возрасте от 25 до 45 лет, страдающих ХРАС средней степени тяжести СОПР. Из них 120 на фоне инфекционной патологии почек и мочеполового тракта. Обследованные пациенты разделены по 60 больных (1-я основная группа (ОГ) и 1-я сравнительная группа (СГ) и 60 больных, страдающих ХРАС без инфекционной воспалительной патологии мочеполовой системы. Из них 20 пациентов практически здоровые люди в качестве условной контрольной группы (УКГ), с целью оценки результатов ряда клинико-лабораторных исследований и эффективности проводимых лечебных мероприятий.

ОГ - в которой в общее лечение были включены препараты антигистаминных, седативных, поливитаминных препаратов и полиоксидоний, в местном лечении на ПР – санация (пломбирование кариозной полости, протезирование по показаниям керамическими зубами), полоскания «Соками Петрушка» и «Гвоздичным эфирным маслом» [3, 8, 14].

СГ - в ней в схему общего лечения включали антигистаминные, седативные, поливитаминные препараты и для местного лечения на афтозные элементы в ПР ставили ватный тампон, смоченный в «масла алоэ вера» (*Aloe barbadensis*) [8, 12].

– II группа - КГ, где общее лечение включало назначение и внутрь размягченный корень «Имбирь», каждый день утром одну чайную ложку на 100 гр. стакан воды и мазь «Солкосерил» (60 паци-

ентов).

Вся клиническая информация стоматологического и урологического статуса вносилась в форму №043/у медицинской карты стоматологического больного и в специально разработанную карту характеризующих симптомов патологиями мочеполовой системы и почек. Все патология диагностировалась по МКБ-10.

Клинико-стоматологические исследование оценки гигиенического состояния ПР (J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964), определение интенсивности кариеса зубов (КПУ и УИК), определение комплексного пародонтального индекса (КПИ) П.А. Леусу 1988), определение вязкости слюны (Н.В. Грачева, 1999) и с помощью макро люминесцентной лампы обследовали СОПР.

Сбор анамнеза настоящего заболевания включал выяснение времени возникновения жалоб и появления эрозий и язв на СОПР. Внимание уделялось причинным факторам возникновения элементов по анамнезу и объективной картине, выясняли частоту рецидивов, а также проводилась ли ранее терапия данного заболевания и какие методы, и средства использовались. Выявлялись отечность СОПР, о чем свидетельствовали отпечатки зубов на щеках и боковых поверхностях языка. (О.В. Иванова, 2001; О.А. Злобина, 2001).

С целью изучения биохимического состава смещенной слюны ПР производили забор 3 мл не стимулированной ротовой жидкости (РЖ) с 9 до 11 часов утра натощак в течение 7-10 минут в стерильную пробирку: - для определения уровня сиаловых кислот (методом Е.Л. Несс с соавт.), фотометрирование в ФЭКе (КФК-2МП) (в норме 4,4-8,2 мг%); - определялась активность щелочной фосфатазы (ЩФ) (в норме 0,97-1,32 нмоль/мин×мл); определялось количество общего кальция в РЖ - проводилась цветная реакция с о-крезолфталейнкомплексом (о-КФК) (в норме 0,6-2,8 ммоль/л); определялась концентрация неорганического фосфора в РЖ (в норме; 2,9-6,4 ммоль/л).

С целью исследование уровня секреторного иммуноглобулина А (SIgA, G, A) в РЖ проводили методом радиальной иммунодиффузии (РИД) в геле (G. Mancini, A. Carbonara, 1965) (в норме: IgA-0,108±0,015 г/л; IgG-0,032±0,008 г/л; лизоцим - 50,5±1,48% (Л.Ю. Орехова с соавт., 1999): Ксб. =0-2- благоприятный уровень; Ксб. =2-5-умеренный уровень; Ксб. ≥5,1-неблагоприятный уровень местного иммунитета ПР.

При общем анализе крови изучался уровень гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов, лейкоцитарной формулы крови (палочкоядерных (в норме 1-6%), эозинофилов (в норме 0,5-5%), сегментоядерных нейтрофилов (в норме 47-72%), базофилов (в норме 0-1%), моноцитов (в норме 3-11%), лимфоцитов (в норме 19-37%):

Активные Т-лимфоциты определяли по методу J.Wibran, Y.Funderberg (1973) -ЕА-РОК; норма в крови 20 здоровых доноров составила 21,0± 1,8 % с

колебаниями 7% - 32,1%; 326,4±37,3 клеток в 1 мкл с колебаниями от 100 до 500.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием методов оценки достоверности результатов, методов вариационной статистики, метода автокорреляции по стандартным методикам и корреляционного анализа. Обработка и анализ полученных результатов выполнялись на компьютере с использованием прикладных программ Microsoft Office (Excel), пакета статистических программ «Statgraphics v.7», «Stadia» и «Statistica 7.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

По патологиям ПР у обследованных 1 группы обнаружено - КПУ декомпенсированный - 0; КПУ, субкомпенсированная форма - 0,8%; КПУ, компенсированная форма - 2,5%; частичная потеря зубов - 40,0%; патология прикуса - 24,1%; патологическая стираемость - 10,8%; местная гипоплазия - 1,6%; клиновидный дефект - 36,6%; пародонтоз - 7,5%; катаральный гингивит - 31,6%; гипертрофическая форма гингивит - 10,8%; пародонтит - 27,5%; отечность СОПР - 6,6%; сухость, атрофия СОПР - 4,1%; эксфолиативный хейлит - 1,6%; метеорологический хейлит - 7,5%; складчатый язык - 5,0%; десквамативный глоссит - 4,1%; травматическая эрозия - 1,6%; лейкоплакия плоская - 5,8%; мягкая лейкоплакия - 5,8%; хроническая трещина губы - 7,5%; красный плоский лишай; типичная форма - 6,6%; эксудатив-гиперимированная форма - 6,6%; герпес - 11,7%; ХРАС; афтоз Микулича - 75% и афтоз Сеттена - 25%. Состояние ПР у обследованных пациентов КГ, которая жалуется с ХРАС без патологии ХПН отмечается; 0; 0; 1,6%; 41,6%; 25%; 8,3%; 1,6%; 30%; 5,0%; 23,3%; 20,0%; 25,0%; 1,6%; 1,6%; 1,6%; 13,3%; 5,0%; 1,6%; 8,3%; 6,6%; 5,0%; 13,3%; 6,6%; 8,3%; 10%; 0; 0; соответственно.

У всех обследованных отмечается жалобы на дискомфорт, боль при приеме пищи и разговоре, наличие «язв» в ПР - 76%, на сухость в ПР - 7%, и конечно, интенсивность болевого синдрома зависела, в основном, от количества элементов поражения и локализации. При осмотре ПР у всех обследуемых были обнаружены афты, мягкие на ощупь, болезненные при пальпации, располагающиеся на фоне гиперемированного пятна округлой или овальной формы, покрытые фибринозным серовато-белым налетом, который при поскабливании не снимался, при насильственном удалении налета образовавшийся дефект эпителия кровоточил. Кроме этого, у 66% больных обнаруживалась некоторая отечность СОПР, 34% окружающая СОПР не изменена и при этом цвет слизистой бледно-розовый; у 19% больных отмечали повышенное слюноотделение, около 5% - сухость СОПР.

При осмотре ПР обследованных ОГ, афты локализовались в СОПР у 48% случаях - переходной складки, у 29% случаях - на боковой поверхности языка, у 12% случаях - на СО верхней и нижней губы, у 7% случаях - на СО щек, у 2% - на СО дна ПР,

у 1% - на СО ретромолярной области и у 1% случаях - на СО мягкого неба; а также в 59% случаев элементы поражения локализовались одновременно в нескольких участках СОПР.

В результатах исследования интенсивность кариеса зубов у больных ОГ по индексу КПУ составила - 14,61±0,8; константа «К» была равна 5,48±0,4 (35,7% от его значения), константа «П» - 6,86±0,8 (42%), константа «У» - 3,44±0,2 (21%): Уровень пломбирования зубов оказался высоким у больных ХРАС с патологиями мочеполовой системы, (УИК - 0,67±0,06): в КГ эти результаты составили 11,48±0,6; - 3,68±0,6 (27,6%), «П» - 4,44±0,4 (36,36%), «У» - 4,64±0,2 (36,36%) соответственно. Уровень интенсивности «П» и «У» оказался выше, чем «К» у больных с ХРАС без патологий ХПН (УИК - 0,47±0,06). Индекс ОНІ-S у больных составил: ОГ - 1,96±0,06; КГ - 2,6±0,08: Гигиеническое состояние ПР ОГ в среднем было неудовлетворительным; КГ - удовлетворительный. Результаты КПИ в 1-группе пациентов был равен 1,68±0,1, во 2-й группе КПИ составил 1,42±0,2.

При взаимосвязи между ХРАС и воспалительными проявлениями патологии мочеполовой системы у пациентов с ХРАС по сравнению с КГ ($p \leq 0,01$), были обнаружены местные клинические проявления воспалительного процесса в мочеполовом тракте.

По результатам больных ОГ по показателям биохимического состава- лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, эозинофилов, В-лимфоцитов и показателей НСТ-теста, отмечается значительная разница с сравнением обследованных людей КГ. В периферической крови у больных с ХРАС обнаружен повышенный процент моноцитов или приближающийся к верхней границе нормы, что косвенно также может указывать на наличие патологии, но пока в стадии компенсации за счет резервных возможностей организма. У количества палочкоядерных нейтрофилов обнаружено достоверные различия в показателях ($p < 0,01$). А также, с ХРАС обнаружен повышенный процент моноцитов или приближающийся к верхней границе нормы, что косвенно также может указывать на наличие патологии, но пока в стадии компенсации за счет резервных возможностей организма. У количества палочкоядерных нейтрофилов обнаружены достоверные различия в показателях ($p < 0,01$).

Мы наблюдали активное участие всех иммунокомпетентных клеток в процессе хронизации воспаления у больных ОГ. Среди этих клеток особая роль была у моноцитов, участвующих в регуляции иммунного ответа, и у лимфоцитов, которые называют ключевыми клетками иммунной системы, но при этом, наблюдаем разные изменения в показателях иммунного статуса практически у каждой из больных ОГ.

При анализе количества IgG мы не обнаружили его увеличения, однако в нашем случае происходило угнетение В - клеточного звена иммунной системы, так как развивалась хронизация воспаления,

инициированного урогенитальной инфекцией. Количество IgG у больных с ХРАС на фоне патологии мочеполовой тракте составило $11,2 \pm 0,16$ г/л по сравнению с КГ: $12,8 \pm 0,4$ г/л (в норма: 7,5-15,45 г/л); содержание IgA у 1-й группе больных равнялось $2,45 \pm 0,48$ г/л по сравнению с контролем $1,9 \pm 0,08$ г/л (в норме: 1,25-2,5 г/л).

По результатам, в крови у пациентов ХРАС и уреоплазмозе, ХРАС + хламидоз и ХРАС + микоплазмозе уровни общего белка достоверно выше, чем в УсКГ; - Уровни альфа 2-глобулинов, бета-глобулинов и гамма-глобулинов при ХРАС и уреоплазмозе достоверно выше по сравнению с УсКГ; уровни альбуминов и альфа 1-глобулинов достоверно ниже при ХРАС и уреоплазмозе по сравнению с УсКГ; - Среди белковых фракций при ХРАС и хламидозе обнаружены изменения про-

цента глобулинов альфа 2 и глобулинов гамма, они достоверно повышены по сравнению с УсКГ; А фракции альбуминов, глобулинов альфа и глобулинов бета при ХРАС и хламидозе достоверно снижены по сравнению с УсКГ; - А, уровни альбуминов и гамма-глобулинов при ХРАС и микоплазмозе достоверно снижены по сравнению с УсКГ; - Уровни альфа 1 и альфа 2 глобулинов и глобулинов бета при ХРАС и микоплазмозе достоверно выше, чем в УсКГ.

Результаты макро и микроэлементного состава в крови у пациентов с ОГ приведены в таблице №4. Как видно из таблицы уровни общего кальция и неорганического фосфора достоверно выше при ХРАС и уреоплазмозе, при ХРАС и хламидозе общего кальция по сравнению с УсКГ ($p < 0,05$).

Таблица 1.

Макро- и микроэлементы в крови у пациентов с ХРАС при инфекционном поражении мочеполового тракта (M±m)

Биохимические показатели крови	УсКГ n=20	Уреоплазмоз n=10	Хламидоз n=10	Микоплазмоз n=10
Железо, мкмоль/л	$20,22 \pm 0,66$	$13,62 \pm 0,96^*$	$12,44 \pm 0,64^*$	$24,6 \pm 1,32$
Медь, мкмоль/л	$19,04 \pm 0,6$	$14,0 \pm 0,67^*$	$13,12 \pm 0,83^*$	$14,8 \pm 0,94^*$
Хлор, ммоль/л	$98,6 \pm 0,44$	$54,53 \pm 4,67^*$	$103,8 \pm 0,47$	$105,2 \pm 0,66^*$
Общий кальций, ммоль/л	$2,44 \pm 0,80$	$2,69 \pm 0,021^*$	$3,0 \pm 0,88^*$	$2,0 \pm 0,68^*$
Неорганический фосфор, ммоль/л	$1,50 \pm 0,04$	$1,88 \pm 0,04^*$	$1,14 \pm 0,09^*$	$1,18 \pm 0,08^*$

Приложение: * - статистически значимые отличия относительно контроля ($p < 0,05$).

У пациентов с ХРАС и микоплазмозом выявлено повышение хлора; уровни общего кальция, меди, неорганического фосфора ниже, чем в УсКГ. А, при уреоплазмозе, уровни меди, железа, хлора ниже, чем в УсКГ. У пациентов с ХРАС и уреоплазмозом активность АЛАТ, альдолазы 1.6, АСАТ, альфа-амилазы, щелочной фосфатазы повышены по сравнению с УсКГ.

При ХРАС и хламидозе достоверно повышена активность АЛАТ, альдолазы 1.6, АСАТ, кислой фосфатазы, по сравнению с УсКГ. А активность ЩФ и уровни альфа-холестерина при ХРАС и хламидозе достоверно ниже, чем в УсКГ (таблица №2).

Таблица 2.

Активность некоторых ферментов, содержание холестерина и триглицеридов в крови у больных с ХРАС при инфекционном поражении мочеполового тракта (M±m)

Биохимические показатели крови	УсКГ n=20	Уреоплазмоз n=10	Хламидоз n=10	Микоплазмоз n=10
АЛАТ, мкмоль/с-л	$0,48 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,06^*$	$0,54 \pm 0,08^*$	$0,52 \pm 0,02^*$
АСАТ, мкмоль/с-л	$0,33 \pm 0,01$	$0,47 \pm 0,01^*$	$0,41 \pm 0,08^*$	$0,36 \pm 0,003$
Альфа-амилаза, мг/ч-мл	$24,44 \pm 0,45$	$28,02 \pm 0,23^*$	$26,04 \pm 0,53$	$27,08 \pm 0,42^*$
Альдолаза 1.6, ед.	$5,12 \pm 0,80$	$6,98 \pm 0,22^*$	$6,24 \pm 0,88$	$6,6 \pm 0,22^*$
Кислая фосфатаза, нкат/л	$136,0 \pm 5,08$	$156,62 \pm 4,76$	$200,1 \pm 6,43^*$	$192,4 \pm 10,01^*$
Щелочная фосфатаза, ммоль/ч-л	$0,90 \pm 0,04$	$1,45 \pm 0,03^*$	$0,55 \pm 0,04^*$	$1,18 \pm 0,22$
Общий холестерин, ммоль/л	$5,44 \pm 0,20$	$5,24 \pm 0,22$	$2,13 \pm 0,91$	$5,85 \pm 0,66^*$
Альфа-холестерин, ммоль/л	$1,48 \pm 0,04$	$1,30 \pm 0,06$	$1,13 \pm 0,03^*$	$1,30 \pm 0,04$
Триглицериды, ммоль/л	$1,36 \pm 0,08$	$1,40 \pm 0,08$	$1,22 \pm 0,05$	$1,48 \pm 0,04$

Приложение: * - статистически значимые отличия относительно контроля ($p < 0,05$).

Данные изучения ряда биохимических характеристик крови у пациентов с ХРАС на фоне инфекционного поражения мочеполовой системы отражены в таблице №3. По сравнению УсКГ у больных с ХРАС+уреоплазмозом выше уровни креатинина и мочевой кислоты, ниже уровни мочевины; общий, связанный и свободный билирубин и глюкоза повышены по сравнению с УсКГ. А, тимоловая проба,

уровни бета-липопротеинов и сиаловых кислот снижены по сравнению с УсКГ.

У больных ХРАС+хламидозом имеется высокое содержание мочевины, мочевой кислоты и тимоловая проба по сравнению с УсКГ, уровни креатинина, бета-липопротеина и глюкозы понижены в сравнении с УсКГ. Уровни сиаловых кислот у ХРАС+хламидозом выше, чем у практически здо-

ровых людей (УсКГ).

У больных с ХРАС+микоплазмозом по сравнению с УсКГ выше уровни мочевины, мочевой кислоты, креатинина, общего, связанного и

свободного билирубина, бета-липопротеинов и сиаловых кислот. Тимоловая проба и уровни глюкозы при ХРАС и микоплазмозе понижены по сравнению с УсКГ.

Таблица 3.

Биохимические показатели в крови у больных с ХРАС при инфекционном поражении в мочеполовом тракте (M±m)

Биохимические показатели крови	УсКГ n=20	Уреоплазмоз n =10	Хламидиоз n =10	Микоплаз-3 n =10
Мочевина, моль/л	5,50 ±0,21	4,03 ± 0,42*	6,88 ± 0,42*	6,82 ± 0,18*
Креатинин, мкмоль/л	76,90 ±2,22	86,71 ±3,92*	66,42 ±2,62*	82,6 ±1,83*
Мочевая кислота, ммоль/л	0,34 ±0,001	0,39 ± 0,01*	0,40 ± 0,001*	0,40 ±0,01*
Общий билирубин, мкмоль/л	12,0 ±0,62	20,90 ±0,45*	13,88 ±0,42	16,44 ±0,23*
Связанный билирубин, мкмоль/л	2,9 ±0,22	3,88 ±0,12*	3,10 ±0,60	3,12 ±0,23*
Свободный билирубин, мкмоль/л	10,10 ±0,42	18,0 ±0,62*	11,0 ±0,44	13,82 ±0,87*
Тимоловая проба, ед.	2,50 ±0,21	1,78 ±0,21*	3,22 ±0,18*	1,90 ±0,73*
Бета-липопротеины, г/л	3,90±0,02	3,21 ±0,23*	3,02 ± 0,08*	4,92 ±0,43*
Сиаловые кислоты, ед.	670,42 ± 5,08	613,8 ± 7,11*	694,11 ± 4,14*	700,2 ± 6,37*
Глюкоза, ммоль/л	4,75 ±0,15	5,20 ±0,01*	3,02 ±0,45*	3,14 ±0,23*
Фибриноген, г/л	2,90 ±0,15	2,96 ±0,11	3,28 ±0,22	2,92 ±0,22

Приложение: * - статистически значимые отличия относительно контроля (p<0,05).

Таким образом, при ХРАС+урогенитальной инфекции уровни общего белка крови составили в среднем 79,21±1,3г/л, что достоверно (p<0,01) повышено по сравнению с контролем (70,92±2,47г/л), это типично для воспалительных процессов.

При ХРАС+хламидиозе имеют место статистически значимые обратные корреляционные зависимости между неорганическим фосфором и АСАТ, общим кальцием и креатинином, тимоловой пробой и щелочной фосфатазой, общим кальцием и щелочной фосфатазой, сиаловыми кислотами и щелочной фосфатазой, щелочной фосфатазой и общим белком, неорганическим фосфором и общим кальцием, неорганическим фосфором и сиаловыми кислотами, общим кальцием и сиаловыми кислотами.

Проведено стоматологическое обследование и последующее лечение больных с ХРАС при наличии инфекционной патологии мочеполовой системы. По результатам применяемых комплексных методов лечения в течение 12-15 дней у больных - 1-й группы с ХРАС на фоне ХБП и хронической инфекции мочеполовой системы отмечались положительные результаты. Жалобы больных напрямую связаны с процессами эпителизации элементов поражения на СОПР у больных ОГ к 7,7±1,2 дню; СГ к 10,1±1,4 дню; КГ к 8,2±1,1 дню наблюдения отмечалась полная эпителизация афт. В том числе гигиенические состояния ПР улучшались у всех обследуемых групп за счет параллельно проводимой санации ПР.

Чаще всего для обнаружения возбудителей заболеваний мочеполовой системы используют кровь, а также соскобы и мазки, взятые из мочеполового тракта и нам известно, что составы крови и слюны достаточно тесно связаны друг с другом. Поэтому исследование производилось на основе наличия ХРАС и инфекций, имеющих склонность к хрониче-

скому и рецидивирующему течению: микоплазмоз, хламидиоз, а также уреоплазмоз, а также изучали показатели сдвигов местного иммунитета РП у обследованных до и после.

Результаты анализов некоторых иммунологических, а также биохимических показателей РЖ в случае заболевания хламидиозом при ХРАС представлены в таблице №4. Как видно у практически здоровых лиц количество IgA и IgG в РЖ, а также значение Ксб. гораздо ниже, нежели у больных хламидиозом. В то же время у практически здоровых лиц в сравнении с больными хламидиозом+ХРАС в РЖ повышены уровни общего кальция, сиаловых кислот, уровни неорганического фосфора, SigA, лизоцима, а также активность щелочной фосфатазы.

В таблице №5 приведены результаты изучения некоторых иммунологических и биохимических показателей РЖ при ХРАС+уреоплазмозом до и после лечения.

В таблице №6 приведены результаты исследования некоторых иммунологических, а также биохимических показателей состава РЖ при заболевании микоплазмозом в сравнении с КГ. У практически здоровых пациентов уровни сиаловых кислот, IgA и IgG, а также значение Ксб. в РЖ гораздо ниже, чем у лиц с микоплазмозом.

Результаты исследования лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, сегментоядерных и поликлеточных нейтрофилов, эозинофилов, В-лимфоцитов и показателей НСТ-теста приведены в таблице №7.

Результаты лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови выявили повышение их количества у ОГ больных по сравнению с КГ. Степень выраженности лейкоцитоза у больных с ХРАС и инфекцией мочеполового тракта в большинстве случаев была связана с соматическими патологиями. Эти результаты означают, что лейкоцитоз и лимфоцитоз у больных 1-й группы обследованных, в отличие от

КГ и больных с выделенной урогенитальной инфекцией без рецидивов и без ХРАС. В периферической крови у больных с ХРАС обнаружен повышенный процент моноцитов или приближающийся к верхней границе нормы, что косвенно также может указы-

вать на наличие патологии, но пока в стадии компенсации за счет резервных возможностей организма. У количества палочкядерных нейтрофилов обнаружены достоверные различия в показателях ($p < 0,01$).

Таблица 4.

Биохимические и иммунологические показатели РЖ у больных с ХРАС + хламидиоз

Показатели РЖ	КГ 0)(n=20) группа (n=20)	До лечения n=20 (1-я ОГ)	После лечения	
			n=10 Я ОГ).	n=10 (1-я СГ)
ЩФ, ммоль/ч-л	1,3 ± 0,03	0,8 ± 0,06*	1,3 ± 0,02*	1,01 ± 0,24*
Сиаловые кислоты, ед.	6,8 ± 0,18	4,2 ± 0,12*	6,3 ± 0,08*	5,9 ± 0,34*
Общий Са, ммоль/л	4,97 ± 0,39	0,60 ± 0,04*	4,86 ± 0,06*	4,19 ± 0,42*
Неорг-й фосфор, моль/л	8,44 ± 0,62	2,9 ± 0,59*	8,8 ± 0,99*	7,9 ± 0,88*
IgA, г/л	0,08 ± 0,021	0,18 ± 0,02*	0,09 ± 0,01*	0,1 ± 0,01*
IgG, г/л	0,1 ± 0,01	0,18 ± 0,02*	0,98 ± 0,02*	0,68 ± 0,02*
Лизоцим, %	44,2 ± 2,4	10,42 ± 0,42*	42,88 ± 0,41*	40,22 ± 0,42*
SIgA, г/л	0,40 ± 0,06	0,06 ± 0,04*	0,44 ± 0,04*	0,28 ± 0,08*
Ксб.	1,48 ± 0,20	5,43 ± 0,02*	5,40 ± 0,02*	4,14 ± 0,02*

Приложение: * - статистически значимые отличия относительно контроля ($p < 0,05$).

Таблица 5

Биохимические и иммунологические показатели РЖ у больных с ХРАС + уреоплазмоз

Показатели РЖ	КГ (n=20)	До лечения (1-я группа n=20 (1-я группа) 1-я группа n=20)	После лечения Микоплазмозом N=20	
			n=10 (1-я ОГ).	n=10 (1-я СГ).
ЩФ, ммоль/ч-л	1,3 ± 0,06	0,90 ± 0,02*	1,24 ± 0,02*	1,1 ± 0,04*
Сиаловые кислоты, ед.	7,0 ± 0,12	5,20 ± 0,28*	6,78 ± 0,48*	6,24 ± 0,38*
Общий Са, моль/л	5,0 ± 0,88	1,26 ± 0,05*	4,86 ± 0,03*	4,0 ± 0,06*
Неорг-й фосфор, моль/л	8,14 ± 0,32	2,98 ± 0,11*	7,88 ± 0,22*	7,21 ± 0,44*
IgA, г/л	0,08 ± 0,006	0,20 ± 0,04*	0,07 ± 0,01*	0,06 ± 0,04*
IgG, г/л	0,10 ± 0,001	0,14 ± 0,002*	0,10 ± 0,009*	0,09 ± 0,001*
Лизоцим, %	45,4 ± 2,6	13,9 ± 0,59*	44,9 ± 0,59*	44,2 ± 0,78*
SIgA, г/л	0,33 ± 0,08	0,14 ± 0,06*	0,31 ± 0,02*	0,31 ± 0,88*
Ксб.	1,56 ± 0,17	2,66 ± 0,46*	1,51 ± 0,16*	1,46 ± 0,42*

Приложение: * - статистически значимые отличия относительно контроля ($p < 0,05$).

Таблица 6.

Биохимические и иммунологические показатели РЖ у больных с ХРАС + микоплазмоз

Показатели РЖ	КГ (n=20)	До лечения n=20 (1-я групп.)	После лечения	
			n=10 (1-я ОГ).	n=10 (1-я СГ)
ЩФ, ммоль/ч-л	1,2 ± 0,06	0,80 ± 0,02*	1,1 ± 0,02*	1,0 ± 0,08*
Сиаловые кислоты, ед.	6,6 ± 0,22	8,42 ± 0,04*	6,5 ± 0,12*	6,0 ± 0,24*
Общий Са, ммоль/л	4,98 ± 0,40	0,68 ± 0,02*	4,52 ± 0,01*	4,22 ± 0,02*
Неорганич-й фосфор, моль/л	8,22 ± 0,32	3,88 ± 0,34*	8,0 ± 0,39*	7,7 ± 0,19*
IgA, г/л	0,07 ± 0,008	0,14 ± 0,002*	0,07 ± 0,002*	0,06 ± 0,001*
IgG, г/л	0,08 ± 0,001	0,13 ± 0,004*	0,08 ± 0,002*	0,07 ± 0,004*
Лизоцим, %	44,2 ± 2,4	14,56 ± 0,24*	43,12 ± 0,31*	41,12 ± 0,28*
SIgA, г/л	0,32 ± 0,08	0,15 ± 0,004*	0,30 ± 0,002*	0,30 ± 0,008*
Ксб.	1,54 ± 0,20	3,21 ± 0,18*	1,51 ± 0,03*	1,47 ± 0,06*

Приложение: * - статистически значимые отличия относительно контроля ($p < 0,05$).

По нашим данным, у больных с ХРАС и при очаге инфекции мочеполовом тракте может развиваться хронический воспалительный процесс, связанный с присутствием в РП и в мочеполовом тракте условно-патогенных возбудителей. Полученные результаты свидетельствуют, что у больных с ХРАС

на фоне ХБП, особенно при инфицированном мочеполовом тракте, были обнаружены признаки местного иммунодефицита, который во многом определяется местом и распространенностью воспаления. При этом не выявлено зависимости от конкретного возбудителя инфекции в пути мочеполового тракта.

Таблица 7.

Обследованные больные с ХРАС и очагом инфекции мочеполового тракта (M±m в %-х)

№	Биосубстраты (Кровь)	Количество		
		До лечения n=120	После лечения	
			n=60 (1-я ОГ)	n=60(1-я СГ)
1	Количество лейкоцитов (в норме: 4-9×10 ⁹ /л)	5,8±0,28* (p<0,05)	7,8±0,48*	7,0±0,98*
2	Количество лимфоцитов (в норме: 19-37%)	34,0±0,42* (p<0,05)	30±0,92 (p<0,05)	30,4±0,22 (p<0,05)
3	Количество моноцитов (в норме: 3-11%)	5,6±0,64 (p<0,05)	24,0±0,92*	20,8±0,94*
4	Количество сегментоядерных нейтрофилов (в норме: 47-72%)	68,4±1,24* (p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)
5	Количество палочкоядерных нейтрофилов (в норме: 1-6%)	2,32±0,62* (p<0,05)	5,8±0,94	4,6±0,44
6	Количество эозинофилов (в норме: 0,5-6%)	1,9±0,44* (p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)
7	Количество В-лимфоцитов (в норме: 15-35%)	14,6±0,45* (p<0,05)	38,8±1,04*	18,8±1*
8	Показатели НСТ-теста (в норме: 40-80%)	12,6±0,85* (p<0,05)	(p<0,05)	(p<0,05)

Приложение: * - статистически значимые отличия относит. с нормы (p<0,05); ** - статистически значимые отличия относительно контрольной группы (p<0,05).

Количество IgG у больных с ХРАС на фоне патологии в мочеполовом тракте составила 11,2±0,16 г/л по сравнению с КГ: 12,8±0,4 г/л (в норма: 7,5-15,45 г/л); содержание IgA у 1-й группе больных равнялось 2,45±0,48 г/л по сравнению с КГ 1,9±0,08 г/л (в норме: 1,25-2,5 г/л).

У больных с ХРАС+урогенитальной инфекцией не установлено существенной зависимости эффекта терапии от таких характеристик, как возраст, социальный статус, длительность использования препарата в днях, локализация и частота встречаемости местных воспалительных проявлений.

Продолжающийся курс приема комплексного метода лечения, особенно с фитотерапевтическими полосканиями долгое время, позволяют добиться эффективного результата, что было особенно важно для больных с наличием инфекционным поражением мочеполового тракта.

Наблюдение всех больных в течение 3 месяцев, 6 месяцев и 12 месяцев после полного курса лечения позволило констатировать длительную ремиссию. В I группе рецидива развития афт не было выявлено. Во II группе рецидив возник через 10 месяцев после лечения. В III группе афтозные элементы появились через 6, 9 месяцев после проведенного курса.

ВЫВОДЫ:

1. У больных с ХРАС и инфекционным поражением мочеполового тракта достоверно чаще (p<0,001) наблюдаются следующие клинические проявления: регионарный лимфаденит (97%), афтоз Микулича (67%), одновременное появление афт на разных участках СОПР (62%), отечность СОПР (54%), высокий уровень интенсивности кариеса зубов (УИК -0,37±0,06). Комплексный периодонтальный индекс составил 1,96±0,031, индекс ОНІ-S 2,14±0,06.

2. При ХБП, особенно инфекционные поражения мочеполового тракта, достоверно чаще (p<0,001) отмечается рецидивирование ХРАС, имеющие более длительное и тяжелое течение, с более яркой клиникой и значительно хуже поддающегося лечению.

3. Основным патогенетическим фактором рецидивирования инфекции при ХРАС является иммунодефицит Т-клеточного и В-клеточного звена, имеющий индивидуальные особенности и значительный разброс показателей у каждой больной с ХРАС, который вызывает нарушения функций полиморфоядерных лейкоцитов.

4. При ХРАС достоверно чаще (p<0,01) встречаются гиперпротеинемия, гипоальбуминемия, гипер-α2глобулинемия, гипокупремия, повышение уровня мочевой кислоты, АЛАТ, АСАТ и альдолазы 1.6 (p<0,05). Эти изменения связаны с персистенцией возбудителей ХБП особенно инфекционные поражения в мочеполовом тракте и хронизацией воспаления. При ХРАС и ХБП особенно в инфекционные поражения мочеполовой тракте в РЖ отмечается снижение активности ЩФ, уровня общего кальция и неорганического фосфора, SIgA и повышение значения Ксб. (p<0,001).

5. Этиопатогенетическая терапия включает комплексное лечение препаратами антигистаминных, седативных, поливитаминных препаратов и полиоксидоний, в местном лечении на ПР санация, полоскания ПР с «Соками Петрушка» и «Гвоздичным эфирным маслом», эффективна уже на 2-5 сутки, достоверно (p<0,01) снижает частоту рецидивов (3%), не вызывает побочных и аллергических реакций (0%), особенно эффективные результаты получаются, когда индивидуально проводится санация полости рта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Е.А. Современные аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения хронического афтозного стоматита / Е.А. Васильева // Врач-аспирант. - 2013. - Т. 61. - № 6. - С. 84-91.
2. Гаффаров С.А. Иммунологические процессы как этиопатогенетический фактор хронического рецидивирующего афтозного стоматита и хронического панкреатита / Гаффаров С.А и др. Методические рекомендации. Ташкен-2010г. с-20
3. Дегтярь Э.А. Клинико-биохимическое обоснование эффективности местной терапии эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта при стоматите зубных рядов: Автореф. Дисс. ...канд. мед.наук. -Краснодар, 2015.-19с.
4. Казарина Л.Н. Оценка иммунологического статуса полости рта у больных бронхиальной астмой, принимающих ингаляционные гормональные препараты / Л.Н. Казарина, И.М. Чуваркова // Пародонтология. – 2013. – Т. 18. - № 2. – С. 18-21.
5. Казарина Л.Н. Состояние пародонтального и иммунного статуса у детей с эзофагогастродуоденальной патологией / Л.Н. Казарина, А.Е. Пурсанова // Стоматология. – 2010. – Т. 89. - № 2. – С. 15-17.
6. Камиллов, Х.П. Клинико-микробиологические взаимосвязи хронического рецидивирующего афтозного стоматита и дисбиотических нарушений ротовой полости и кишечника у беременных женщин / Х.П. Камиллов, Г.И. Лукина, У.А. Шукурова // DentalForum. - 2009. - № 2. - С. 67-70.
7. Луницына, Ю.В. Коррекция локального иммунитета у пациентов с афтозным стоматитом / Ю.В. Луницына, С.И. Токмакова // Медицинский алфавит. - 2011. - Т. 2. - № 6. - С. 62-64.
8. Никонов Г.К., Майнуйлов Б.М. «Основы современной фитотерапии» //www.e-stomatology.ru
9. Рабинович, И.М. Иммуноморфология рецидивирующего афтозного стоматита / И.М. Рабинович [и др.] // Стоматология. – Медиа сфера. – 2012. – 2. – С. 23-25.
10. Рабинович, И.М. Рецидивирующий афтозный стоматит – этиология патогенез (часть I) / И.М. Рабинович, О.Ф. Рабинович, Е.Л. Панфилова, Е.В. Вахрушина // Стоматология. – Медиа сфера. – 2010. – 1. - С. 71-74.
11. Сохов, С.Т. Комплексное лечение ХРАС с применением сублингвальных таблеток иммуномодулирующего препарата галавит / С.Т.Сохов, А.А. Цветкова, Л.А. Аксамит // Российский стоматологический журнал - 2009. - №2. - 56-60 с.
12. Сирак С.В. Лечение вульгарной пузырчатки с локализацией очагов поражения на СОПР и губах с использованием местных ранозаживляющих средств в сочетании с имудоном // [https:// dental-magazine.ru](https://dental-magazine.ru)
13. Токмакова, С.И. Способы оценки эффективности криообезболивания афт при лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита / С.И. Токмакова, Л.Ю. Старокожева // М., 2008. – Том 7. - № 2. – 18-20 с.
14. Успенская О.А. Этиопатогенетическое обоснование терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита на фоне урогенитальной инфекции. Автореф. Док. Мед. Наук. 45 с. Нижний Новгород 2015.
15. Шевченко, Е.А. Анализ заболеваемости урогенитальными инфекциями в Приволжском Федеральном Округе / Е.А. Шевченко // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2010. - № 1. - С. 14-16.
16. Шевченко, Е.А. Особенности изменения некоторых биохимических показателей крови при вирусных урогенитальных инфекциях / Е.А. Шевченко // Вопросы вирусологии. - 2011. - Т. 56. - № 2. - С. 39-41.
17. Шевченко, Е.А. Способ экспресс-диагностики и дифференциальной диагностики урогенитальных инфекций / Е.А. Шевченко, К.Н. Конторщикова // Патент на изобретение. - RUS 2247373. - 28.04.2003.
18. Шевченко, Е.А. Хронические воспалительные процессы репродуктивной сферы и их этиологические особенности / Е.А. Шевченко, С.Б. Артифексов, А.А. Артифексова и др. // Медицинский альманах. - 2010. - № 4. - С. 161-163.
19. Aberdam, D. Embryonic stem cells as a cellular model for neuroectodermal commitment and skin formation / D. Aberdam, K. Gambaro, A. Medawar et al // C R Biol. – 2007. – 330. – 479 pp.
20. Abrahamsson, T.R. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema / T.R. Abrahamsson, H.E. Jakobsson, A.F. Andersson et al // J Allergy Clin Immunol. – 2012. – 129. – P. 434-440.

ОНКОЛОГИЯ

УДК: 616.327.2-006.6-022.7-053.71

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ВИРУСА ЭПШТЕЙН-БАРРА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ НОСОГЛОТКИ

Каримова Н.М., Полатова Д. Ш., Исмаилова А.А., Нуриддинов К.Р., Бобоев М.М., Абдухакимова М. И.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии

XULOSA

Ushbu maqolada bolalar va o'spirinlarda nazofarenksning xavfli o'smalari paydo bo'lishida Epstein-Barr virusining rolini o'rganish natijalari keltirilgan.

Tadqiqot 2014 - 2019 yillarda O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining RSNPMTSOiR bolalar bo'limi asosida o'tkazildi.

Kalit so'zlar: nazofarengal saraton, Epstein-Barr virusi, ferment immunoassay, polimeraza zanjiri reaksiyasi, IgG (EA), IgG (NA).

SUMMARY

This article presents the results of a study of the role of the Epstein-Barr virus in the occurrence of malignant tumors of the nasopharynx in children and adolescents.

The study was carried out on the basis of the children's department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan in 2014 - 2019.

Key words: nasopharyngeal cancer, Epstein-Barr virus, enzyme immunoassay, polymerase chain reaction, IgG (EA), IgG (NA).

По данным литературы известно, что в этиопатогенезе рака носоглотки может играть важную роль вирус Эпштейна-Барра, на который обнаруживаются специфические цитотоксические Т-лимфоциты, оказывающие повреждающее действие [3, 8, 9, 10]. Однако, показано, что вирус способен персистировать даже при наличии CD8⁺ Т-цитотоксических клеток, что становится основным механизмом прогрессирования заболевания [7]. Как известно, CD4⁺Т-клеточный ответ на вирусные белки является важным механизмом защиты макроорганизма, поскольку CD4⁺Т-хелперы стимулируют продукцию антител В-лимфоцитами и активируют CD8⁺Т-лимфоциты, специфичные для вирусинфицированных клеток [6, 13].

При изучении генетической структуры и функции отдельных генов ВЭБ, исследователи пришли к выводу о том, что ряд генов этого вируса, кодирующих белки латентной инфекции, обладают в той или иной степени трансформирующими клетку потенциальными [1, 2, 5, 4, 11]. Исходя из сказанного, изучение механизма возникновения ВЭБ-ассоциированных новообразований, включая и РНГ, является важной актуальной задачей современной онкологии, в частности детской онкологии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение роли вируса Эпштейн-Барра при возникновении злокачественных опухолей носоглотки у детей и подростков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведено исследование биологического материала (плазма и мононуклеары крови, слюна) 90 детей и подростков в возрасте от 1 года до 18 лет с диагнозом злокачественные новообразования носоглотки, госпитализированных в детское отделение РСНПМЦОиР МЗ РУз в 2014 – 2019 гг. В исследуемую группу для чистоты генетического исследования вошли лица обоего пола в возрасте до 18 лет составляющие представителей узбекского этноса.

Вирусологическое исследование включало: изучение серологических маркеров ВЭБ методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест», Россия, Новосибирск и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в периферической крови больных. Серологический метод идентификации маркеров ВЭБ основан на выявлении антител к антигенам ВЭБ, основанный на методе ИФА. Чувствительность метода составила 2,7 нг/мл. Используются тест-системы «Вектор-Бест», Россия.

Диагностическим тестом для рака носоглотки служит обнаружение в сыворотках больных высо-

ких титров IgG и IgA-антител к ВЭБ-ассоциированным антигенам

Из слюны, плазмы и мононуклеарных клеток периферической крови экстрагировали ДНК. Экстрагированную ДНК тестировали на присутствие специфических последовательностей ВЭБ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Тестирование проводили с помощью праймеров к одному из генов ВЭБ (EBNA2). Принцип метода заключается в многократном копировании (амплификации) в пробирке определенных, относительно небольших участков РНК, тДНК длиной от несколько десятков до несколько сотен пар нуклеотидов в процессе повторяющихся температурных циклов. Используются тест-системы «ДНК-технологии», Россия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Существует риск перехода инфекции в активную фазу. Диагностическим критерием этого процесса является детекция ранних белков (ЕА) ВЭБ на фоне выявления в крови IgG антител к капсидному (VCA) и/или ядерному белку (NA). Выявление антител IgG класса к ЕА и NA антигенам ВЭБ проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА). Серо-

позитивными считались лица, в материале которых определялись специфические IgG антитела, оптическая плотность которых превышала критическую оптическую плотность [1, 2, 11, 12].

Анализ данных частоты выявления антител IgG, в плазме крови больных раком носоглотки, к различным антигенам ВЭБ показал, что антитела IgG класса к NA антигенам тестировались у 53,3% (48) больных, антитела IgG(EA) были выявлены лишь у 15,6%(14) больных, в остальных случаях (84,4%) ИФА тестирование было отрицательным (табл.1). С помощью ИФА тестирования на наличие ВЭБ-инфекции установлено, что у 37,8% больных РНГ детей и подростков ВЭБ-инфекция отсутствует.

Таким образом, при обнаружении IgG (EA) на фоне присутствия серологических маркеров поздней фазы заболевания IgG(NA) можно исключить первичную острую инфекцию ВЭБ у обследованных нами пациентов. Полученные данные свидетельствуют, что обследуемые пациенты с РНГ имели позднюю фазу ВЭБ-инфекции. Однако у 15,6% больных РНГ детей и подростков отмечалась реактивация хронической ВЭБ-инфекции.

Таблица 1.

Частота выявления антител IgG классов к антигенам ВЭБ в плазме крови больных РНГ при ИФА.

Количество больных РНГ	IgG(EA), %		IgG(NA), %	
	нет	0,461-2,939 Оптическая плотность	нет	0,392-3,038 Оптическая плотность
90	76/84,4	14/15,6	42/46,7	48/53,3

Все образцы ДНК использовали для амплификации гена с помощью специфических праймеров. Был проведен ПЦР реал-тайм количественный анализ ВЭБ для верификации вируса в активной фазе в слюне, плазме и мононуклеарах крови. Количественное определение вируса Эпштейн-Барр (EBV) в слюне и плазме крови не дало достоверных результатов. Так только у 25,6% больных было выявлено присутствие EBV в слюне (табл.2.), а в плазме – только у 5,6% (5) больных (табл. 3.).

Было выявлено, что в мононуклеарах у больных РНГ детей и подростков встречался различный уровень вирусной нагрузки, то есть низкий от 3 до 100 геномных копий/ на 10⁶ клеток и высокий – от 101 до 12000 геномных копий / 10⁶ клеток. Так низкое количество копий в пересчете на 10⁶ мононуклеар-

ных клеток было выявлено у 28/70 (40,0%) больных детей и подростков, высокое - у 42/70(60,0%) больных. У 22,2% (20/90) больных детей и подростков наличие EBV (табл.3.) в мононуклеарах не было выявлено. Среди ВЭБ - отрицательных больных детей в возрасте от 6 до 11 лет было 6/20(30,0%), а подростков от 14-18 лет – 14/20(70,0%). Среди ВЭБ-положительных больных детей до 13 лет было 28/70(40,0%), до 18 лет – 42/70(60,0%).

Согласно Европейским клиническим рекомендациям от 500 геномных копий на 10⁶ клеток крови считается как высокая вирусная нагрузка. В нашем исследовании у 46,7% больных РНГ детей и подростков методом ПЦР-анализа было выявлено наличие ВЭБ-инфицированности.

Таблица 2.

Частота выявления EBV в слюне больных РНГ детей и подростков.

Количество больных РНГ	Положительные абс./%	Отрицательные абс./%
90	23/25,6	67/74,4

Таблица 3.

Количественное определение EBV в мононуклеарах и в плазме крови больных РНГ детей и подростков

Количество больных РНГ	Отсутствие ВЭБ	Количество копий EBV/10 ⁶ клеток в мононуклеарах		Количество копий EBV/мл клеток в плазме	
		3 - 100	101 - 11940	0	От 100- 400
90	20/22,2	28/40,0	42/60,0	85/94,4	5/5,6

Таким образом, исследование вирусной нагрузки при РНГ у детей и подростков с использованием

ПЦР - диагностики является более эффективным в качестве диагностического критерия для анализа

корреляций между клиническим течением заболевания и эффективностью лечения. Учитывая диагностическое значение вирусной нагрузки ВЭБ при РНГ у детей и подростков необходимо проведение противовирусной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей – актуальная проблема современной клинической практики // Детские инфекции. - 2010. - Т. 9, № 2. - С. 3-7.
2. Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей : диагностика, клиника и лечение. Роль в формировании контингента часто болеющих детей : учеб. пособие для студ. фундамент. мед. МГУ им. М. В. Ломоносова, ординаторов и врачей-педиатров / А. Г. Боковой. - М. : МАКС Пресс, 2008. - 144 с.
3. Голева О.В., Мурина Е.А., Осипова З.А. Серологические маркеры реактивации вируса Эпштейна-Барр у детей с вирусными энцефалитами. Журнал инфектологии.- 2015.-Том 7, №1.- С.70-74
4. Долгих Т.И. Современная стратегия лабораторной диагностики герпесвирусных инфекций, ассоциированных с перинатальной патологией // Справочник заведующего КДЛ. - 2011. - № 4. - С. 21-32.
5. Долгих Т.И., Минакова Е.Ю. Особенности течения герпесвирусных инфекций у детей// Детские инфекции.-2012.-Т.11,№3.- С.56-58).
6. Иммунология вирусных инфекций у детей. Учебное пособие / Подред. Н.В. Скрипченко. — СПб., 2011. — 40с.
7. Кан Н. Ю. Значение персистирующей герпесвирусной инфекции в формировании вторичного иммунодефицита у часто болеющих детей / Н. Ю. Кан // Детские инфекции. - 2008. - № 2. -С. 66-67.
8. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и др. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: методические рекомендации. - М.: Спецкнига. - 2012. - 128 с.
9. Breda E., Catarino R. J., Azevedo I., Lobao M., Monteiro E., Medeiros R. Epstein-Barr virus detection in nasopharyngeal carcinoma: implications in a low-risk area // Braz. J. Otorhinolaryngol. — 2010. — Vol. 76. — P. 310—315.
10. Chan KCA, Woo JKS, King A, et al. Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA to Screen for Nasopharyngeal Cancer. N Engl J Med 2017; 377:513.
11. Changxin Sons, Shujuan Yang. A meta-analysis on the EBV DNA and VCA-IgA in diagnosis of Nasopharyngeal Carcinoma Pak J. Med. Sci. 2013 Vol.29 No. 3 www.pjms.com.pk
12. Li S., Deng Y., Li X., Chen Q. P., Liao X. C., Qin X. Diagnostic value of Epstein-Barr virus capsid antigen-IgA in nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis // Chin. Med. J. (Engl.). — 2010. — Vol. 123. — P. 1201—1205.
13. Mittrucker H. W., Kaufmann S.H. Mini-review: regulatory T cells and infection: suppression revisited // Eur. J. Immunol. — 2004. — 34. — 306-312.

УДК: 613.6

АҚЛИЙ МЕҲНАТ ФАОЛИЯТИ БИЛАН ШУҒУЛЛАНУВЧИ КАСБ ЭГАЛАРИНИНГ МЕҲНАТ ФИЗИОЛОГИЯСИ

Курбанова Ш.И., Хаширбаева Д.М.

Тошкент тиббиёт академияси, Тошкент Фармацевтика институти

SUMMARY

During mental work, the brain undergoes a number of changes associated with the processes of inhibition and excitation, the consumption of large amounts of oxygen, increased total metabolism. Thus, pronounced functional changes occur in the cardiovascular system, visual and auditory analyzers. Studies among common professional groups of mental work revealed a high level of mental and emotional stress during work, identified functional shifts in the cardiovascular system contributing to hypertension, cardiosclerosis, atherosclerosis. The causes of changes in the body, as well as emotional tension were the peculiarities of the labor process: management of several processes changing over time, receiving and analyzing a large number of different information, time deficit, prolonged concentration of attention, work at night, high responsibility.

Key word: *mental work, workers, working conditions, central nervous system, cardiovascular system, analyzers.*

Жамоатни ривожлантиришнинг замонавий босқичида яъни илмий техник тараққиётни ривожланиш даврида, келиб тушаётган маълумотлар оқими кескин равишда ортиб бормоқда [1,3]. Бу маълумотларни таҳлил қилиш, узатиш ва янги излашларни кашф этишда инсоннинг меҳнат фаолиятини айнан ақлий меҳнатини маълум миқдорда фаоллашувини талаб этади [2,4]. Ақлий меҳнат фаолияти давомида миянинг тормозланиш ва қўзғалиш жараёнларининг кетма-кет алмашинуви, кўп миқдорда кислород сарфланиши, юрак-қон томир тизимининг зўриқиши ва бошқа физиологик жараёнлар кечади. Ушбу меҳнат фаолият турини организм узоқ вақт самарали бажара олиши учун, эрта чарчаш аломатларининг келиб чиқмаслиги ва баъзи бир асаб-руҳий касалликларининг ривожланмаслиги учун, ишчиларга оқилона меҳнат шароитларини ташкил қилиш зарур. Ақлий меҳнат фаолияти билан шуғулланувчи ҳар бир касб эгаларида касалланишга

РЕЗЮМЕ

Во время умственного труда мозг претерпевает ряд изменений, связанный с процессами торможения и возбуждения, потреблением большого количества кислорода, увеличением общего обмена веществ. Так, выраженные функциональные изменения происходят в сердечно-сосудистой системе, зрительной и слуховом анализаторах. Проведенные исследования среди распространенных профессиональных групп умственного труда выявили высокий уровень психического и эмоционального напряжения во время работы, определили функциональные сдвиги в сердечно-сосудистой системе способствующие развитию гипертонии, кардиосклероза, атеросклероза. Причинами изменений в организме, а также эмоциональной напряженности явились особенности трудового процесса: управление несколькими процессами изменяющиеся во времени, получение и анализ большого количества различной информации, дефицит времени, длительное сосредоточение внимания, работа в ночное время, высокая ответственность.

Ключевые слова: *умственная работа, работники, условия труда, центральная нервная система, сердечно-сосудистая система, анализаторы.*

олиб келувчи ўзига хос таҳлика омиллари мавжуд. Шунинг учун ҳам илмий ишмизда кенг тарқалган ва марказий асаб тизими фаолиятини зўриқиши билан кечадиган касб эгалари организмда физиологик жараёнларнинг ўзгаришини ўрганишга бағишланган.

Тадқиқот мақсади, ақлий меҳнат фаолияти билан шуғулланувчи касб эгалари организмга таъсир этувчи физиологик ўзгаришларни ўрганиш ва иш жараёнида эрта чарчаш, касбий касалликларга олиб келмайдиган меҳнат шароитларини замон талабига биноан ташкиллаштириш бўйича самарадор чораларни ишлаб чиқишдан иборат.

ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛИ ВА УСУЛЛАР

Тадқиқот олиб боришда соғлом ва текширув натижаларини баҳолашда касаллик аломатлари кузатилмаган турли хил касб эгалари танлаб олинган. Кузатувлар учун қуйидаги касб эгалари танлаб олинган: ҳар бир касб эгаларидан 10 тадан ишчи

олинган, яъни 10 та оператор, 10 та диспетчер, 10 та олимлар, спортчилардан – 10 та шахматист ва 10 та машинистлар.

Физиологик текширувлар ишчиларнинг 8 соатлик иш куни динамикасида (ишдан аввал, иш куни давомида ва иш куни охирида) ўтказилди. Юрак қон-томир тизими функционал ҳолатини баҳолаш учун юракнинг уриш частотаси пайпаслаш усули ва пульсатохometr асбоби ёрдамида, артериал қон босими тонометрия (Коротков усулида) усулида олиб борилди. Ақлий меҳнат фаолиятида ахборот қабул қилишда бевосита эшитиш ва кўриш анализаторларининг аҳмияти асосий бўлганлиги сабабли ушбу иккита тизим реакцияларининг функционал ҳолатини текшириш мақсадида, ташқи сигналларга жавоб реакциялари орасидаги яширин (латент) даврлари хронорефлексометр асбоби ёрдамида ва хронорефлексометрия усулида ўтказилди. Қон таҳлилини ўтказиш учун биокимёвий лаборатория усулларида фойдаланилди.

Тадқиқот натижалари ва муҳокамаси. Ҳозирги даврда ақлий меҳнат билан шуғулланувчи ва мураккаб технологик жараёнларни олиб боровчи касб эгаларига ишлаб чиқариш корхоналарида автоматик линияларда ишлаётган ходимлар киради. Аниқландики, энг кўп тарқалган бундай касб эгаларига нафақат ишлаб чиқариш корхоналарида операторлар, авиация, темир йўл, транспорт диспетчерлари, мураккаб ҳисоб-китоб машиналарида ишловчи ҳисобчилар электростанция ва телевидение студияларида пулт бошқарув операторлари, конструкторлар киради, балки спорт соҳасида шахматистлар, илмий-тадқиқот институтларида тадқиқотчилар ва олимлар ҳам киради. Бу тоифадаги касбий гуруҳларнинг иш фаолиятида ақлий меҳнатнинг ўзига хос хусусиятлари, уларнинг иш куни давомида руҳий-эмоционал зўриқишига олиб келувчи жиҳатлари аниқланди, яъни катта ҳажмдаги маълумотларни қабул қилиши ва тез таҳлил қилиш, уларни узатиши ва зудлик билан уларга жавоб бериш, шошилинич равишда масалаларга ечим топиш.

Ақлий меҳнат марказий асаб тизимининг фаолияти билан чамбарчас боғлиқ бўлган ҳолатда, юқоридаги касб эгаларининг иш фаолиятининг ўзига хос хусусиятлари ўзоқ вақт давомида таъсир кўрсатиши бош миёдаги ахборот узатилишга жавоб берувчи ҳужайраларида тормозланиш жараёни устун келиб, эрта чарчаш ҳолати юзага келади. Бундан ташқари, ақлий меҳнат билан шуғулланувчи касб эгаларида бош мия функцияларининг фаоллашуви билан биргаликда организмнинг бошқа тизимларига юклама тушади, айнан ҳаракат фаоллиги чегараланиб, гипокинезия ривожланади, ҳаракатсизлик туфайли қориннинг пастки қисмида қон айланиш бузилади, ошқозон-ичак йўлларида ҳазм қилиш, қисқариш жараёни секинлашади, нафас олиш функциялари кучсизланади натижада бирламчи (алиментар) семизлик ривожланади.

Ақлий иш бажариш вақтида жисмоний меҳнат сингари қон босими ва пульс частотаси икки қарра ортади, модда алмашинуви жараёни тезлашади му-

шак зўриқишининг интенсивлиги ҳисобига. Бунда қанчалик мушак зўриқиши билан боғлиқ операцияларнинг миқдори кўп бўлса, модда алмашинуви жараёни ҳам шунчалик юқори бўлади. Аниқландики, спорт вакилларида шахматистларда шахмат ўйнаётганда - 43% га, тадқиқотчи ва олимлар ўқиши вақтида модда алмашинуви-16% га, анжуманларда турган ҳолда маъруза ўқишда-94% га, амалий семинар машғулотларини ўтказишда -9,9-83,5% гача модда алмашинув жараёни ортади.

Ақлий меҳнат туридаги касб эгаларида организмда умумий модда алмашинуви 10-15% дан ошмайди, бош миёда эса модда алмашинув жараёни юқори даражада бўлиб, бу бош миёни кислородга бўлган эҳтиёжи 100 г. моддага мушакларга нисбатан 15-20 марта юқори эканлигини исботлаб берди.

Ақлий меҳнат тури асаб эмоционал зўриқиш билан боғлиқдир ва бу ҳолат соматик функциялардаги ўзгаришларда яққол намоён бўлади.

Шахматистларда ўтказилган текширув натижаларига кўра ўйиннинг 2-соатидан бошлаб артериал босимнинг ортиб кетганлиги аниқланди. Талабаларда ҳам физиологик текширув ўтказилганда имтиҳон вақтида уларнинг юрак уриши (пульси) дақиқасига 90-115 тага, максимал артериал қон босими 30-35 мм сим. уст., минимал артериал қон босими 14-18 мм сим. уст.га ортганлиги, тана ҳароратининг 38⁰С ошганлиги, биокимёвий текширувларда қонда эритроцитларнинг сони кўпайиши, қанд миқдорини ортиши ва эозинофилларнинг сони камайиши кузатилди. Бунга ўхшаш ўзгаришлар пултда бошқарув операторларида ҳам кузатилди. Биокимёвий текширувларни ўтказишда навбатчи операторлар иш куни давомида қондаги қанд миқдорининг ўртача 37 мг.% га ва аэропорт диспетчерларида -40-50мг.% га ортишини кўрсатди.

Анализаторлар функционал ҳолатини аниқлашда қуйидаги натижалар олинди: кўриш-мотор реакциясининг яширин даври локомотив машинистларда 20-25% га узайганлиги, рангли ва товуш сигналларини қабул қилиши ва аниқлаш пасайган. Қўшимча равишда ўтказилган электроэнцефалограмма ҳам шу тоифадаги ўзгаришларни берди яъни чарчаш туфайли организмда тормозланиш жараёни юзага келиб, барча реакцияларга ўз таъсирини кўрсатди.

Пулт бошқарув операторларида марказий асаб тизими фаолиятида кузатилган анализаторлардаги ўзгаришлар иккинчи фазада намоён бўлди. Биринчи фазада кўришанализаторини кўзгалиш жараёнини ортиши кузатилган бўлса, иккинчи фазада иш бошлагандан сўнг бир неча соат ўтгандан кейин кўриш анализаторини кўзгалиш жараёнининг пасайиши кузатилди.

Анализаторлар функционал ҳолати метрополитен машинистларида текширилганда иш кунининг 4-5 соатидан бошлаб машина тезлигини камайиши ва ёруғликка бўлган жавоб реакциясининг пасайиши кузатилди. Шу билан бир қаторда иш кунининг 5-соатидан бошлаб 30-50% ҳолатларда марказий асаб

тизимда тормозланиш жараёни кузатилиб, маълумотларни қабул қилиши сусайди.

Текиширув олиб боришда танланган касб эгалари орасида, кескин иш тури фаолиятни бажариб келувчи аэропорт диспетчирларининг меҳнат шароитлари ўзига хос хусусиятлари билан ажралиб туради. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, самолётларни қўнишини бошқарадиган диспетчер операторларда ҳаракатга, ёруғликга ва товушга бўлган жавоб реакциялари узайиб, бош мияда тормозланиш жараёни юзага келганидан далолат беради. Бу соҳа ишловчиларида кузатиладиган физиологик силжишларнинг характери ишнинг кескинлиги билан боғлиқдир. Солиштирма таҳлил ўтказилганда ҳаракат интенсивлиги юқори бўлган самолётларни бошқарувчи диспетчерлар меҳнат фаолиятида физиологик ўзгаришлар, яъни пульс уришининг ортиши, максимал артериал қон босимнинг пасайиши, минимал артериал қон босимнинг кўтарилиши ҳаракат интенсивлиги паст бўлган самолётларни бошқарувчи диспетчерларникига нисбатан кучлироқ номоён бўлган. Уларда кўриш ва эшитиш анализаторларининг яширин (латент) даврининг узайиши ҳам аниқланди.

Текиширув натижаларини таҳлил қилганда, ақлий меҳнат фаолияти билан шуғулланувчи касб гуруҳ эгаларида руҳий эмоционал ҳолатларнинг зўриқиши кузатилди, юрак-қон томир тизимида функционал силжишлар эса уларда гипертония касалликлари, кардиосклероз, атеросклероз касалликларининг ривожланиш эҳтимоллиги юқорилиги аниқланди.

ХУЛОСА:

Хулоса қилиб айтиш лозим-ки, ақлий меҳнат фаолияти билан шуғулланувчи касб эгаларида, яъни операторлар, диспетчерлар, машинистлар,

тадқиқотчи ва олимлар, ҳамда спортчилардан шахматчиларда юрак қон-томир тизими ва марказий асаб тизимларида физиологик силжишлар туфайли эрта чарчаш, қўзғалишга нисбатан тормозланиш жараёнини устуңлиги аниқланди. Шунинг учун бу каби касб эгалари меҳнат шароитини яхшилашга қаратилган қуйидаги бир қатор яъни вақтида ва етарли дам олиш, таркибида витаминларга бой айникса фосфорни кўп тутувчи овқатланиш билан таъминлаш, асаб-руҳий зўриқишни пасайтириш учун контрастли душ қабул қилиш, жисмоний гимнастика билан шуғулланиш, тинч мусикали таънафуслар бериш каби тиббий профилактик чора тадбирлар тавсия этилади.

АДАБИЁТЛАР

1. Дядичин В.П. Количественная интегральная оценка рабочего напряжения при умственном и физическом труде // Гигиена и санитария. М.1990.-С. 34-37.
2. Девисиллов В. А. Охрана труда: Учебник. – 3-е изд., испр. и доп.- М.: ФОРУМ: ИНФРА-М, 2007. – 448 с.: ил. – (Профессиональное образование)
3. Замотаев Ю.Н., Еникеев А.Х. Оценка психофизиологического состояния и работоспособности больных гипертонической болезнью, занятых на производстве с напряженным ритмом работы // Клиническая медицина. - Москва, 2009. - №12. - С. 44-47.
4. Сорокин Г.А. Интегральная оценка субъективных симптомов для выявления хронического зрительного, двигательного и неспецифического переутомления работающих // Медицина труда и промышленная экология.- М., 1998. № 11.-С.15-19.

УДК: 616-002.77+616.12-002.7

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ВОДЫ РЕКИ АМУДАРЬИ

Мадаминова М.А., Камилова Р.Т., Нуралиева Х.О.
Научно-исследовательский институт санитарии,
гигиены и профессиональных заболеваний,
Ташкентский фармацевтический институт

ХУЛОСА

Мақсадни Амударё сувларининг намуналарини кимевий таркибини динамикада ўзгаришини кузатиб бориш белгилади. Амударё сувларининг намуналарини органолептик хусусиятлари ва минерализациясини кўрсаткичлари бирламчи ва қайта тадқиқотларда нормал даражада бўлганлиги аниқланди. Амударё сувининг органолептик хусусиятига таъсир этадиган темир, марганец, мис, цинк, фтор, СПАВ, полифосфатлар каби жами кўрсаткичларнинг ва компонентларнинг миқдори

SUMMARY

The purpose was to study the dynamics of changes in the chemical composition of water samples of the Amudarya river. It was found that organoleptic indicators and indicators of water mineralization in water samples of the Amudarya river in primary and repeated studies were within the norm. All indicators and components that affect the organoleptic properties of the water of the Amudarya river-iron, manganese, copper, zinc, fluorine, SSAS, polyphosphates were

норматив даражага тенг бўлди. Амударё сувларининг намуналарида ноорганик компонентлар (алюминий, бериллий, мишьяк, ртуть, қўрғошин ва бошқ.) нинг концентрацияси нормал даражага нисбатан ошмаган, аммо айрим токсик кимёвий элементлар (кальций)нинг параметри кузатув давомида юқори бўлиб қолди. Ўрганилган параметрларга асосланиб текширилган сув хўжаликда, ичимлик суви сифатида, маданий ва ижтимоий мақсадда аҳоли томонидан ишлатилиши мумкин, аммо аҳоли сувни ичишга ишлатганда сувнинг таркибини минерализациясини (кальций билан) ошишини назарда тутуш керак. Амударё сувининг намуналарини таркибида ГХЦГ, ДДТ пестицидларини α -, β - ва γ -изомерлари ва уларнинг метаболитлари (ДДД, ДДЕ) топилма-ганлиги исботланди.

Калим сўзлар: Амударё, минерализация, ноорганик компонентлар, токсик кимёвий элементлар, пестицидлар, СПАВ, ГХЦГ, ДДТ.

Поверхностные водные ресурсы Узбекистана достаточно разнообразны. По территории республики протекают большие и малые реки. Кроме рек имеются гидротехнические сооружения, использующиеся для хозяйственно-питьевых, бытовых, ирригационных, энергетических и других целей. Самые крупные реки, используемые для водоснабжения страны и водопользования, – Амударья и Сырдарья [2,10].

Амударья берет начало в месте слияния рек Пяндж и Вахш. Помимо этих двух рек, в число основных притоков входят Сурхандарья и Кафирниган. Бывший приток Зеравшан более не впадает в Амударью. Средний объем годового стока бассейна Амударьи составляет около 78 км³. Дельта Амударьи страдает от уменьшенного стока и плохого качества водных ресурсов, оказывающих отрицательное влияние на экосистемы. Сокращение стока Амударьи, вызванное отбором и отводом вод реки, усугубляет проблемы, связанные с качеством водных ресурсов [7].

К факторам, отрицательно влияющим на качество воды Амударьи, относятся места захоронения бытовых отходов; возвратные воды ирригационных систем; недостаточная пропускная способность канализационных сетей; наводнения, сели, землетрясения; наводнения и оползни, береговая эрозия и деградация почв; регулирование течения реки, которые изменяют ее режим и др. [4,7].

Химический состав поверхностных водоемов – это совокупность растворенных минеральных и органических веществ в различных состояниях. Из 87 стабильных химических элементов, установленных в земной коре, в открытых водоемах обнаружено около 80 [8,9,12].

Распределение химических элементов в поверхностных водах определяется их распространенностью в земной коре, растворимостью в воде. Сложность химического состава поверхностных водоемов определяется присутствием в них большого числа химических элементов и многообразием их соединений, а также разным содержанием каждого из них, которое

within the standard. It is proved that the water samples of the Amudarya river do not show an increase in the concentrations of inorganic components (aluminum, beryllium, arsenic, mercury, lead, and others) in relation to normal values, but some parameters of toxic chemical elements (calcium) remain consistently high for the entire period of observation. According to these studied parameters, the studied water is suitable for use by the population for economic, drinking and cultural purposes, but when providing the population with drinking water, it is necessary to keep in mind the constant increased content of water mineralization (calcium). It is proved that the water samples of the Amudarya river during the entire observation period did not contain pesticides - α -, β - and γ -isomers of HCH, DDT and its metabolites (DDD, DDE).

Key words: Amu Darya, mineralization, inorganic components, toxic chemical elements, pesticides, SSAS, isomers of HCH, DDD, DDE.

меняется в различных типах вод, что связано с особенностями условий их формирования [1,8,10,11].

Питьевая вода для населения и используемые в различных целях воды из открытых и закрытых водоемов в нашей республике нормируется О'zDSt (ГОСТ), СанПиН, а также другими нормативно-методическими документами Республики Узбекистан [3,5,6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка динамики изменений химического состава проб воды реки Амударьи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Точка водозабора находился в Олутском районе Бухарской области, в 110 км от г. Бухара на берегу Аму-Бухарского канала реки Амударьи. Для определения органолептических показателей, химического состава и минерализации воды отбор проб воды проводили с соблюдением всех официальных требований [9,10]. Исследования проводились в течение последних 5 лет (2015-2019 гг.), первичные и повторные исследования выполнялись через каждые 2 года.

Пробы воды отбирали в одинаковых условиях. Транспортировку проб осуществляли традиционно. При транспортировке обращали внимание на защищенность проб от влияния физических (прямое попадание солнечных лучей, высокая температура, механические воздействия), химических (попадание различных естественных и искусственных загрязнителей) и биологических факторов (попадание патогенной, условно-патогенной и сапрофитной микрофлоры с внешней среды).

Для определения вкуса, запаха, цветности и мутности использовали органолептические методы и фотометрические методы определения цветности и мутности. Определение общей жесткости основано на образовании прочного комплексного соединения трилона Б с ионами кальция и магния. Определение проводили титрованием в присутствии соответствующего индикатора. Сухой остаток определяли весовым методом. Определение содержания сульфатов комплексно-

нометрическим методом основано на осаждении в кислой среде ионов SO_4^{2-} хлористым барием в виде сернокислого бария, последующим его растворением в титрованном растворе трилона Б с обратным титрованием раствором хлористого магния в присутствии соответствующего индикатора. Определение содержания хлор-иона в воде производили титрованием азотно-кислой ртутью в присутствии индикатора дифенилкарбазона. Метод определения содержания нитратов основан на реакции нитратов с салициловокислым натрием в присутствии серной кислоты с образованием соли нитросалициловой кислоты. Определение содержания азота нитритов проводили колориметрическим методом с помощью сульфаниловой кислоты и α -нафтиламина.

Метод определения содержания общего железа основан на взаимодействии в сильнокислой среде окисного железа и роданида с образованием окрашенного в красный цвет комплексного соединения роданового железа. Определение четвертичного аммония проводили химическим методом с помощью раствора Несслера и тест-полосок фирмы QUANTOFIXQUIT (Германия). Полифосфаты определяли колориметри-

ческим методом. Токсические химические элементы определяли на основании «Методических указаний 8м/254-2011», утвержденных МЗ РУз, с помощью оптико-эмиссионного спектрометра Optima 2100 DV с индуктивно связанной аргоновой плазмой (ОЭС ИСП) Perkin Elmer (Германия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью традиционных методов вариационной статистики с применением пакета прикладных программ Excel в персональном компьютере на базе процессора Pentium IV. При организации и проведении исследований использованы принципы доказательной медицины.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты первичного исследования показывают, что некоторые органолептические показатели воды реки Амударья близки к питьевой воде (выбранный норматив – O'zDSt 950-2011). Результаты запаха и водородного показателя (pH) были в пределах нормы, только цветность в 2 раза, а мутность в 4,3 раза больше выбранной нормы (табл. 1).

Таблица 1

Органолептические показатели и параметры минерализации проб воды реки Амударья (первичные исследования)

Показатель	O'zDSt 950-2011	Результат
Запах, баллы	2	1
Мутность, мг/дм ³	1,5	6,4
Цветность, °	20	38,9
pH	6-9	7,2
Общая минерализация (сухой остаток), мг/дм ³	1000	433,6 (0,43 ПДК)
Общая жесткость, мг-экв/дм ³	7	5,0 (0,71 ПДК)
Кальциевая жесткость, мг-экв/дм ³	7	3,4 (0,49 ПДК)
Хлориды, мг/дм ³	250	109,5 (0,44 ПДК)
Сульфаты, мг/дм ³	400	183,9 (0,46 ПДК)
Нитраты, мг/дм ³	45,0	14,0 (0,31 ПДК)
Нитриты, мг/дм ³	3,0	0,041 (0,014 ПДК)
Перманганатная окисляемость, мгO ₂ /дм ³	5,0	2,09 (0,42 ПДК)

Примечание. Погрешность использованных методов составляет $\pm 10\%$.

Общая минерализация или сухой остаток в наших первичных исследованиях был на границе нормального уровня, составляя 433,6 мг/дм³ (0,43 ПДК) против 1000 мг/дм³ в выбранном нормативе.

По перманганатной окисляемости значения также были в пределах нормативных значений (0,42 ПДК) – 2,09 мг/дм³ в исследуемой воде против 5,0 мгO₂/дм³ в O'zDSt 950-2011.

Общая жесткость исследованной нами воды (5,0 мг-экв/дм³ – 0,71 ПДК) было в пределах нормальных значений (норма 7 мг-экв/дм³).

Содержание хлоридов в питьевой воде нормируется в пределах 250-350 мг/дм³ (O'zDSt 950-2011). Выявляемость хлоридов в изученных пробах воды в среднем составлял 109,5 мг/дм³ (0,44 ПДК), что в 2,3 раза ниже допустимой концентрации.

Сульфаты в норме в питьевой воде допускаются до 400 мг/дм³ (O'zDSt 950-2011). В исследованных нами пробах воды содержание сульфатов в среднем составляло 183,9 мг/дм³ (0,46 ПДК), что в 2,2 раза ни-

же нормы.

Нитраты в питьевой воде допускаются до 45 мг/дм³ (O'zDSt 950-2011). В проведенных первичных исследованиях в пробах воды реки Амударья они выделялись в низких количествах (в среднем 14,0 мг/дм³ – 0,31 ПДК).

Наличие в воде больших количеств нитритного азота или нитритов может свидетельствовать о свежем загрязнении ее азотсодержащими органическими веществами. В наших исследованиях нитриты из проб воды определялись в низких количествах (0,041 мг/дм³, 0,014 ПДК), которые были в несколько десятков раз ниже нормальных значений (норма до 3,0 мг/дм³).

Результаты первичных и повторных исследований показывают, что при первичных исследованиях параметры цветности и мутности соответственно в 2,0 и 4,3 раза были выше, а остальные органолептические показатели и параметры минерализации воды были в пределах нормативов. Результаты повторных исследова-

ний отличались тем, что практически все показатели были в пределах нормальных величин ПДК.

Таким образом, изученные нами органолептические показатели и некоторые показатели минерализации воды, а также азот аммиака, азот нитритов, азот нитратов, сульфаты, хлориды в пробах воды реки Амударья в точке водозабора в основном были в пределах нормативных величин (O'zDSt 950-2011). Отсутствие нитритов указывает на отсутствие свежего загрязнения реки Амударья.

Дальнейшие исследования были посвящены изучению химического состава исследованной воды.

Результаты первичных исследований показывают, что содержание химических веществ в пробах воды реки Амударья в точке водозабора были в пределах нормальных значений.

При повторных исследованиях было обнаружено, что содержание химических веществ в пробах воды реки Амударья были в пределах нормальных значений (табл. 2).

Таблица 2

Показатели и компоненты (химический состав), влияющие на органолептические свойства воды реки Амударья

Показатель	O'zDSt 950-2011	Результат
Fe, мг/дм ³	0,3	0,3 (1,0 ПДК)
Mg, мг/дм ³	0,1	не обнаружен
Cu, мг/дм ³	1,0	не обнаружено
F, мг/дм ³	0,7	0,3 (0,43 ПДК)
Zn, мг/дм ³	3,0	не обнаружено
Нефтепродукты, мг/дм ³	0,1	1,77 (17,7 ПДК)
СПАВ анионные, мг/дм ³	0,5	0,11 (0,22 ПДК)
Полифосфаты, мгР/дм ³	3,5	2,7 (0,77 ПДК)
БПК ₅ , мгО ₂ /дм ³	3,0	4,0 (1,3 ПДК)

Примечание. Погрешность использованных методов составляет ±10%.

По нормативу содержание железа в пробах воды не должно превышать 0,3 мг/дм³. В пробах исследованной воды содержание железа было установлено на уровне нормы (0,3 мг/дм³), составляя 1,0 ПДК.

Марганец, медь и цинк в исследуемой воде не обнаружены, хотя по нормативу их количество в пробах воды допускается соответственно до 0,1, 1,0 и 3,0 мг/дм³ (0,43 ПДК). Полученные результаты позволяют сделать вывод, что параметры данных химических элементов в исследуемых пробах воды были в норме по O'zDSt 950-2011.

Содержание фтора по нормативу допускается до 0,7 мг/дм³, а в наших исследованиях содержание данного элемента в пробах воды составило 0,3 мг/дм³ (0,43 ПДК), что находится в пределах выбранного норматива.

Содержание нефтепродуктов и анионных синтетических поверхностно-активных веществ (СПАВ) также являются важными параметрами качества исследуемой воды, поэтому они нормированы в O'zDSt 950-2011.

Результаты повторных исследований показывают, что содержание СПАВ в пробах исследуемой воды составили 0,11 мг/дм³ (0,22 ПДК), что находятся в пределах норматива (до 0,5 мг/дм³).

Но параметры нефтепродуктов в исследуемых пробах воды были резко повышены до 1,77 мг/дм³, хотя норма до 0,1 мг/дм³ – 17,7 ПДК. Нужно подчеркнуть, что повторный анализ проб воды из той же точки через одну неделю показал противоположный результат, то есть полученный повторный результат равнялся 0,1 мг/дм³, что является в пределах нормы. Повышенный параметр при исследовании первой пробы, по-видимому, связан с однократным загрязнением воды исследуемого водоема и случайным попаданием нефтепродуктов в акваторию водоема.

Полифосфаты – это одно-, дву- и трехзамещенные соединения фосфорной кислоты, в воде по нормативу допускаются до 3,5 мг/дм³. В пробах исследованной воды количество полифосфатов были сравнительно низким (2,7 мгР/дм³ – 0,77 ПДК).

Кроме того, биохимическое потребление кислорода (БПК) воды в течение 5 дней (БПК₅) было несколько повышенным до 4,0 мгО₂/дм³ (1,3 ПДК), при норме 3,0 мгО₂/дм³. По-видимому, это связано с местом взятия проб воды (точкой водозабора), который отличается высокой степенью заиления, большим количеством камышей и заболоченными берегами. Мы убеждены, что если водозабор будет отвечать современным требованиям, описываемый параметр будет на уровне норматива. Наши убеждения подкреплены результатами ранее выполненных многочисленных исследований отечественных исследователей по изучению БПК₅ и БПК₂₀ в воде реки Амударья и водохранилищах Узбекистана [1-4,10], где все вышеприведенные параметры были в пределах норматива.

Данные параметры, кроме нефтепродуктов, СПАВ, БПК₅, были изучены и в первичных исследованиях из этой же точки взятия пробы воды. В тех исследованиях все результаты также были в пределах норматива. Следовательно, за прошедшее время естественных или искусственных факторов, отрицательно влияющих на указанные показатели, не появилось.

Нами также было изучено содержание неорганических компонентов в пробах воды данного водоема. По показателям неорганических компонентов исследуемая вода считается безопасной и может быть рекомендована для использования населением в хозяйственно-питьевых и культурно-бытовых целях.

Кроме того, были определены 19 показателей солей тяжелых металлов и других элементов в пробах воды реки Амударья, 4 (21,05%) из которых не были

обнаружены, 15 (78,95%) параметров были в пределах нормативных значений для питьевой воды. Только 2 показателя обнаруживались в заметно больших количествах – кальций (2,4526 мг/дм³) и натрий (3,2056 мг/дм³). Данное увеличение указывает на повышенное содержание этих элементов в пробах воды реки.

Нами повторно определено содержание неорганических компонентов, а также солей тяжелых металлов и токсических элементов в пробах воды данного источника воды (табл. 3).

Таблица 3

Содержание неорганических компонентов в пробах воды реки Амударья, определение которых предписано O'zDSt 950-2011 (повторные исследования), мг/дм³

Хим. элемент	O'zDSt 950-2011	Результат
Al	0,2	0,00226 (0,01 ПДК)
Be	0,0002	0,00013 (0,65 ПДК)
B	0,5	не обнаружен
Cd	0,001	не обнаружен
Mo	0,25	не обнаружен
As	0,05	не обнаружен
Ni	0,1	не обнаружен
Hg	0,0005	не обнаружен
Pb	0,003	не обнаружен
Se	0,01	0,0037 (0,37 ПДК)
Sr	7,0	0,1787 (0,03 ПДК)
Cr	0,05	не обнаружен

Полученные результаты показывают, что содержание всех изученных неорганических компонентов (химических элементов) было в пределах норматива или вообще они не были обнаружены. То есть качество исследованной воды соответствует нормативам, принятым в Республике Узбекистан (O'zDSt 950-2011 и O'zDSt 951-2011).

Из 12 параметров 8 (66,67%) не были обнаружены, а остальные 4 (33,33%) были на границе нормальных значений. Такие же результаты, соответствующие

нормативам качества воды, были получены и при первичных исследованиях, что указывает на отсутствие изменений этих показателей в динамике исследований в течение нескольких лет.

Одновременно определяли содержание токсических химических элементов, определение которых не обязательно по O'zDSt 950-2011 (табл. 4), но имеют большое значение для определения качества исследуемых проб воды с различных источников, в том числе из поверхностных водоемов (река Амударья).

Таблица 4

Содержание токсических химических элементов в пробах воды реки Амударья (повторные исследования), мг/дм³

Хим. элемент	Результат
Ca	67,2187
Li	0,00087
Mg	не обнаружен
K	0,00153
Ag	0,00011
Na	не обнаружен
Rb	0,00014
V	не обнаружен
Ga	0,00041
In	0,00031
Tl	не обнаружен
Ba	0,00712
U	не обнаружен

Из 13 показателей 5 (38,46%) не были обнаружены, 7 (53,85%) элементов обнаружены в незначительных количествах. Анализ показывает, что в исследуемых пробах воды обнаружено высокое содержание кальция (67,2187 мг/дм³), что, по-видимому, связано с постоянной высокой минерализацией воды водоемов Узбекистана, в том числе реки Амударья.

В предыдущих наших исследованиях были получены близкие к сегодняшним показателям, и тогда отмечали повышенное содержание кальция (2,4526 мг/дм³) и натрия (3,2056 мг/дм³) в исследуемой воде. Если со временем содержание натрия снизилась до

уровня норматива, то содержание кальция осталась на высоком уровне.

Установлено, что по этим изученным параметрам вода годна для пользования населением в хозяйственно-питьевых и культурно-бытовых целях, но при обеспечении населения питьевой водой нужно иметь в виду постоянное повышенное содержание минерализации воды (кальциевой).

Следующим этапом исследований были определение содержания пестицидов в исследуемой воде. Данное определение проводили традиционными методами (МУ №012-3/0010 и МУ №012-3/0012 –

газохроматографический метод) на основании СанПиН РУз «Гигиенические нормативы пестицидов в объектах окружающей среды и продуктах питания». Были определены остаточное содержание α -, β - и γ -изомеров гексахлорциклогексана (ГХЦГ), дихлордиметилтетраметана (ДДТ) и его метаболитов (ДДД, ДДЕ).

Исследуемые пестициды не были обнаружены ни при первичных, ни при повторных исследованиях, следовательно, отсутствие пестицидов в воде исследуемого водоема носит постоянный и стабильный характер. По этим показателям вода соответствует всем требованиям O'zDSt 950-2011.

Полученные данные позволили унифицировать методику определения химического состава проб воды реки Амударья и оценить эффективность использования воды данного водоема для хозяйственно-питьевых и культурно-бытовых нужд населения. Кроме того, результаты исследований позволяют провести мониторинг качества воды, улучшить эффективность и безопасность водопользования населением.

ВЫВОДЫ:

1. Установлено, что органолептические показатели и некоторые показатели минерализации воды, а также азот аммиака, азот нитритов, азот нитратов, сульфаты, хлориды в пробах воды реки Амударья при первичных и повторных исследованиях в основном были в пределах нормативных величин (O'zDSt 950-2011). Отсутствие нитритов указывает на отсутствие свежего загрязнения исследуемого водоема.

2. В период наблюдения содержание всех показателей и компонентов, влияющих на органолептические свойства воды реки Амударья, – железо, марганец, медь, цинк, фтор, СПАВ, полифосфаты, были в пределах норматива, кроме содержания нефтепродуктов и показателя БПК₅, которые в некоторых пробах превышали верхние границы норматива. Однако это превышение норматива носит случайный характер и не отражает истинное состояние качества воды реки Амударья в точке водозабора.

3. В пробах воды реки Амударья не обнаружено повышение концентраций неорганических компонентов (алюминий, бериллий, мышьяк, ртуть, свинец и др.), но содержание некоторых токсических химических элементов (Ca) остаются стабильно высокими в течение всего периода наблюдения. Установлено, что по этим изученным параметрам исследованная вода годна для пользования населением в хозяйственно-питьевых и культурно-бытовых целях, но при обеспечении населения питьевой водой нужно иметь в виду постоянное повышенное содержание минерализации воды (кальциевой).

4. В пробах воды реки Амударья во весь период наблюдения не обнаружены пестициды – α -, β - и γ -

изомеры ГХЦГ, ДДТ и его метаболиты (ДДД, ДДЕ). По этим показателям вода соответствует всем требованиям O'zDSt 950-2011.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алматов Б.И., Нуралиев Н.А., Нуралиева Х.О. Анализ и оценка посезонной динамики показателей химического состава некоторых водохранилищ // Гиг. и сан. – 2017. – №1. – С.148-152.
2. Алматов Б.И., Нуралиев Н.А., Тетюхина Л.Г., Тупичина М.Г. Сравнительный анализ показателей химического состава воды водохранилищ Узбекистана // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2014. – №4. – С. 43-46.
3. Гигиенические и противоэпидемические требования к охране воды водоёмов на территории Республики Узбекистан: СанПиН РУз №0318-15.
4. Искандарова Ш.Т., Искандарова Г.Т. Безопасное водоснабжение – профилактика инфекционных и паразитарных заболеваний // Междунар. науч. журн. – 2016. – №3. – С. 36-39.
5. O'zDSt 950-2011. Вода питьевая. Гигиенические требования и контроль за качеством.
6. O'zDSt 951-2011. Источники централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения. Гигиенические, технические требования и правила выбора.
7. Оценка состояния трансграничных вод в регионе: оценка трансграничных рек, озер и подземных вод в Центральной Азии // Европейская экономическая комиссия ООН. – Женева, 2010. – ECE/MP.WAT/WG.2/2011/11
8. Скальная М.Г. Содержание химических элементов в питьевой воде, потребляемой жителями г. Москвы // Вестн. СПб гос. мед. акад. им. И.И. Мечникова. – 2004. – №3. – С. 114-115.
9. Скоробаткин В.В., Киричкова С.Н., Осипова Е.А., Денисенко Е.В. Качество питьевой воды и здоровье населения // Здравоохран. РФ. – 2011. – №4. – С. 38-39.
10. Шоумаров С.Б., Тетюхина Л.Г., Нуралиев Н.А., Тупичина М.Г. Химический состав воды водохранилищ Узбекистана, отличительные особенности от других поверхностных водоёмов: обзор // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2012. – №7. – С. 41-44.
11. Chen Z., Yu D., He S. et al. Prevalence of Antibiotic-Resistant Escherichia coli in Drinking Water Sources in Hangzhou City // Front Microbiol. – 2017. – Vol. 16. – P. 1133-1136.
12. Su M., Jia D., Yu J. et al. Reducing production of taste and odor by deep-living cyanobacteria in drinking water reservoirs by regulation of water level // Sci. Total. Env. – 2017. – Vol. 574, №1. – P. 1477-1483.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа. В официальном направлении должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы.

2. Статья должна быть подписана руководителем работы на право ее опубликования, в конце статьи должны стоять подписи всех авторов, телефоны авторов, с кем следует вести редакционную работу и переписку.

3. Статья должна быть представлена в двух экземплярах и в электронном виде. Объем оригинальных статей, включая таблицы, рисунки, литературу и резюме, не должен превышать 12 страниц, обзоров и лекций – 10 страниц.

4. Статья должна быть напечатана через 1,5 интервала на компьютере, шрифт 14 Times New Roman.

5. В выходных данных указываются: а) название работы; б) фамилии авторов и инициалы (инициалы в статье и списке литературы ставить после фамилии); в) название учреждения, в котором выполнена работа; г) город.

6. Статья должна быть тщательно выверена и построена с выделением следующих рубрик: актуальность, цель исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы. Изложение статьи должно быть ясным, без длинных исторических введений. Там, где в исследованиях без статистической обработки полученного материала трудно оценить достоверность заключений и выводов, статистическая обработка цифровых данных обязательна.

7. Иллюстрации представляются внутри текста, под рисунком указывается его номер. Графики и схемы не должны быть перегружены текстовыми надписями. Микрофотографии, фото, рисунки должны быть черно-белыми.

8. Таблицы должны быть напечатаны в тексте, иметь название, быть компактными, наглядными, заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию. Все цифры должны соответствовать цифрам в тексте и быть обработаны статистически.

9. Применяемые лекарственные вещества и методы их введения должны быть утверждены Фармакологическим комитетом Минздрава РУз и разрешены для клинического применения.

Материалы по новым аппаратам, приборам и инструментам, применяемым в медико-социальной экспертизе и реабилитации, должны иметь разрешение по новой медицинской технике Минздрава РУз.

10. Сокращения (кроме общепринятых) не допускаются. Условные обозначения при первом упоминании приводятся полностью.

11. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, который должен быть оформлен следующим образом:

Источники приводятся в алфавитном порядке с указанием фамилий авторов и инициалов, вначале отечественные, затем иностранные. Полностью указываются названия книг, статей журналов, место издания, издательство, год издания, тома и номера выпуска, страницы «от» и «до». Работы отечественных авторов опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов в общем алфавитном порядке, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, - среди работ отечественных авторов в общем алфавитном порядке. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи.

Если цитируется несколько работ одного автора (в том числе и в соавторстве), их располагают в хронологическом порядке.

При ссылках на авторефераты диссертаций следует указывать их название. Ссылаться на неопубликованные работы нельзя.

За точность библиографии ответственность несет автор.

12. К оригинальной статье должно быть приложено УДК (порядковый номер статьи), резюме на русском, английском и узбекском языках (краткое содержание статьи) объем до 1/2 страницы на компьютере с указанием фамилий всех авторов статьи и ее названия.

13. Представление в редакцию статей, опубликованных в других изданиях или направленных для публикаций в другие редакции, не допускается.

14. При несоблюдении перечисленных правил статьи возвращаются авторам без рассмотрения.

Контактный телефон +(998 71) 233-92-83 Сагидова Римма Загидовна