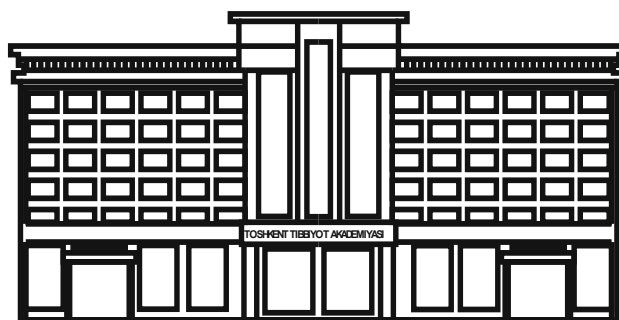


ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2016. №4

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI  
**АХВОРОТНОМАСИ**



**ВЕСТНИК**  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

---

Тошкент

## **ТАҲРИР ҲАЙЪАТИ**

**Бош муҳаррир**

**проф. Л.Н. Туйчиев**

**Бош муҳаррир ўринбосари**

**проф. А.Ш. Ваисов**

**Маъсул котиб**

**б.ф.д. Иноятова Ф.Ҳ.**

## **Таҳрир аъзолари**

*проф. Аляви А.Л., проф. Бахритдинова Ф.А.,*

*проф. Гадаев А.Г., акад. Даминов Т.А., акад. Каримов Ш.И.,*

*проф. Комилов Х.П., проф. Мавлянов И.Р., проф. Нажмутдинова Д.К.,*

*проф. Тешаев О.Р., проф. Шайхова Г.И.*

## **Таҳрир кенгаши**

*проф. Агзамходжаев Т.С. (Тошкент)*

*проф. Азимов М.И. (Тошкент)*

*проф. Азизов Н.К. (Тошкент)*

*проф. Акилов Ф.О. (Тошкент)*

*проф. Асамов Р.Э. (Тошкент)*

*проф. Ахмедов Р.М. (Бухоро)*

*проф. Аюпова Ф.М. (Тошкент)*

*проф. Бобожонов Б.Д. (Тошкент)*

*проф. Гиясов З.А. (Тошкент)*

*проф. Закирходжаев Ш.Я. (Тошкент)*

*проф. Ирсалиев Х.И. (Тошкент)*

*проф. Камиллов А.И. (Тошкент)*

*проф. Каримов М.Ш. (Тошкент)*

*проф. Каюмов У.К. (Тошкент)*

*проф. Курбанов Р.Д. (Тошкент)*

*проф. Мавлянходжаев Р.Ш. (Тошкент)*

*проф. Мамасолиев Н.С. (Тошкент)*

*проф. Наврузов С.Н. (Тошкент)*

*проф. Назыров Ф.Г. (Тошкент)*

*проф. Охунов А.О. (Тошкент)*

*проф. Парпиева Н.Н. (Тошкент)*

*проф. Рахимбаева Г.С. (Тошкент)*

*проф. Рустамова М.Т. (Тошкент)*

*акад. Саатов Т.С. (Тошкент)*

*проф. Сабирова Р. А. (Тошкент)*

*проф. Халиков П.Х. (Тошкент)*

*проф. Ходжибеков М.Х. (Тошкент)*

*проф. Шомирзаев Н.Х. (Тошкент)*

**ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРОДОНТА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Асадуллаев Н.С., Сафаров М.Т.

**КЕКСА ОДАМЛАРДА ПАРОДОНТИТ КАСАЛЛИГИ (АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ)**

Асадуллаев Н.С., Сафаров М.Т.

**PERIODONTAL DISEASES IN ELDERLY AND SENILE AGE PEOPLE (LITERATURE REVIEW)**

Asadullaev N.S., Safarov M.T.

*Ташкентский государственный стоматологический институт*

*Адабиётлар таҳлили шуни кўрсатдики, сурункали пародонтитда ривожланиш оғиз бўшлиғида ҳимоя иммун механизмларини муҳим бузилиши билан бирга кузатилганда, қон ҳужайралари таркибида маҳаллий ўзгаришлар намён бўлади (шу жумладан миқдорий нисбатда популяция ва субпопуляция лимфоцитлар), ҳамда сўлакдаги иммуноглобулин ва цитокинлар йиғилмаси. Бу ўзгаришлар, маҳаллий яллиғланиш ва иммун мудофаа механизмларини фаоллаштириш жараёнларини акс эттиради. Соматик патология айниқса коморбид ҳолати кекса беморларда дентал мақомига таъсир ва бадандаги даволаш. Шунинг учун, даволашга комплекс ёндашуви режаслаштириш ва уни баҳолашда гериаτρик беморларга полиморбид ҳолат.*

**Калит сўзлар:** периодантал касаллик, кекса беморлар, соматик патология.

*Analysis of the literature has shown that development of chronic periodontitis is accompanied by significant violation of the immune defense mechanisms of the oral cavity, which are manifested by local changes in the composition of gingival blood cells (including the proportion of populations and subpopulations of lymphocytes), as well as contents of immunoglobulins and cytokines in saliva. These changes reflect the processes of local inflammation and activation of immune mechanisms of protection. Somatic pathology and especially comorbid conditions in patients of elderly and senile age influence on dental status, and results of somatic treatment. Therefore, an integrated approach to treatment planning and prediction of its effects in geriatric patients with polymorbidity is important.*

**Key words:** periodontal diseases, geriatric patients, somatic pathology.

В современной стоматологии здоровье полости рта лиц пожилого и старческого возраста представляет собой проблему особой важности. При определении стратегии стоматологического обслуживания населения следует исходить из приоритетов, определяемых демографической ситуацией и ее развитием, эпидемиологически обоснованной потребностью в стоматологической помощи, а также ее эффективностью. При этом необходимо учитывать отношение пожилых людей к состоянию полости рта, пониженным интересом к жизни, их восприятие стоматологического обслуживания. За рубежом давно существует мнение о том, что стоматологическое обслуживание лиц пожилого и старческого возраста, как и детей, должно рассматриваться как приоритетное. При этом следует учитывать, что состояние полости рта человека отражает его здоровье, социальный, психологический, экономический статус, а также возрастные изменения.

Увеличение доли пожилых и старых людей в структуре населения в мире, в том числе и в нашей стране, является одной из важнейших проблем здравоохранения начало XXI века [4,32,75]. Такое изменение демографической ситуации определяет приоритетность геронтостоматологического направления современной медицины. На стоматологический статус пациента, прежде всего, влияет уровень его общего здоровья, характер возрастных изменений, а также экономические причины, определяющие доступность стоматологической помощи [46,55]. Эти факты указывают на важность дифференцированного подхода к возможности и эффективности реабилитации пожилого пациента.

Взаимосвязи соматической и стоматологической патологии у лиц пожилого и старческого возраста широко обсуждаются в литературе [1,2,66,71,72,76]. Однако подавляющее большинство исследований касаются связи стоматологического статуса и лишь отдельных пато-

логий внутренних органов. В тоже время известно, что в старших возрастных группах значительно выше не только заболеваемость, но и количество заболеваний у каждого пациента [50,58,78,81]. В среднем у каждого человека пожилого или старческого возраста при обследовании выявляется по три-пять болезней [56]. Однако ряд особенностей патологических и адаптационных процессов полости рта у лиц гериаτρического профиля, отягощенных хроническими заболеваниями внутренних органов и особенно их сочетанием, изучены недостаточно.

По данным мировой литературы, распространенность заболеваний пародонта достигает 98%. Наиболее часто встречается хронический пародонтит: среди лиц в возрасте до 35 лет – у 25-40%, после 40 лет – у 80-90% [6,17,18,24,34,35,42,65], а среди людей пожилого возраста – у 100% [3,7,8,23]. В пожилом возрасте болезни пародонта являются причиной потери зубов, вследствие чего возникают различные изменения в височно-нижнечелюстном суставе, нарушения жевания, речеобразования [14,36].

Некоторые исследователи указывают на то, что для лиц старше 40-45 лет и пожилого возраста характерно тяжелое течение пародонтита [18,29,35,42]. В то же время считается, что тяжелая степень заболевания не столь распространена, как это принято считать. Однако прогрессирующее течение болезни все же отмечается почти у 15-20% лиц данной возрастной категории [8,12,55A,74].

Значимость патологии пародонта определяется не только распространенностью и тяжестью заболевания, отрицательным влиянием на организм в целом, но и малой эффективностью проводимого лечения [18,19,34,35,68,80]. Одной из причин недостаточной эффективности и безопасности лечения является снижение иммунобиологической реактивности организма. В результате острые процессы переходят в хронические, укорачивается период ремиссии [33].

На фоне ухудшения экологической обстановки, роста аллергических заболеваний среди населения актуальной проблемой остается поиск как новых методов терапии хронического пародонтита, так и средств контроля их лечебной эффективности [65].

Проведено достаточно большое количество исследований по выявлению механизмов альтерации тканей пародонта при воспалительных заболеваниях пародонта, выявлено первостепенное участие в них высокоактивного микробного фактора агрессии при снижении общих и местных факторов резистенции [20].

Среди многих факторов, обуславливающих возможность возникновения и определяющих течение хронического пародонтита, важнейшим является состояние местных механизмов защиты ротовой полости [9,10,65]. Одновременное пародонтит рассматривается не только как локальное воспаление пародонта, вызванное микрофлорой «зубной» бляшки, но и как реакция всего организма на воздействие бактериальной инфекции [16]. С другой стороны, очевидно, что в патогенезе генерализованного пародонтита существенную роль играют системные процессы, приводящие к глубоким изменениям внутренней среды организма и, как следствие, к структурному поражению тканей пародонта [41].

Бактериальная флора «зубных» бляшек рассматривается в настоящее время как первичный фактор, вызывающий воспалительную реакцию при гингивите и пародонтите. Воспалительные заболевания тканей пародонта, как правило, сопровождаются дисбиозом полости рта, выраженность которого соответствует степени поражения пародонта. Используемые в стоматологической практике antimicrobные и антисептические препараты оказывают на все звенья микробиоценоза полости рта тотальное воздействие. При этом на фоне сильного роста концентрации патогенных видов микроорганизмов содержание нормальной микрофлоры резко уменьшается [21,47].

Воспалительные заболевания пародонта, протекающие на фоне соматической патологии, имеют длительное хроническое течение, зачастую устойчивое к лечению и, несмотря на совершенствование методов диагностики, широкий арсенал консервативных и хирургических методов лечения и возросшее внимание к профилактике, остаются значимой проблемой современной стоматологии [15,61,68].

В настоящий момент выделен ряд общесоматических факторов, сопровождающих и влияющих на развитие воспалительных заболеваний пародонта: патология сосудистой системы, атеросклероз, болезни ЛОР-органов, эндокринная патология, заболевания желудочно-кишечного тракта, патология желчевыводящих путей [15,45,52,70,77]. Эти точки зрения объединяет мысль о том, что ткани пародонта стереотипно реагируют сдвигами в своих структурных образованиях под влиянием самых разнообразных изменений в организме.

Параллельно со структурными изменениями в связочном аппарате зуба при болезнях пародонта происходят значительные сдвиги микроциркуляции: повышение проницаемости, вазодилатация, тромбоз в микрососудистом русле [42,81]. Нарушения микроциркуляции в тканях пародонта – явление, определяемое многими авторами как одно из звеньев патогенеза и влияния соматического заболевания на ткани пародонта [68]. Следствие этого – дезинтеграция гликозаминогликанов, изменение резистентности коллагена, реактивности пародонта и общей реактивности организма [34]. О состоянии микроциркуляции с определенной долей вероятности можно судить по результатам исследования реологических свойств крови и компонентов системы гемостаза [38]. Исследования по-

казателей коагуляционного звена системы гемостаза при пародонтите выявляют снижение скорости образования протромбина и тромбина, возрастание содержания в крови свободного гепарина, тенденцию к уменьшению активности фактора XII и угнетению фибринолиза [39,57].

В патогенезе пародонтита важную роль играют патологические изменения, возникающие в микроциркуляторном русле бассейна в результате воздействия экзо- и эндогенных факторов. У больных пародонтозом отмечаются сопутствующие заболевания, в частности гипертоническая болезнь [13,22], основным симптомом которой считают устойчивое повышение уровня артериального давления [30,48]. В начальном периоде выявляются гипертонус сосудов микроциркуляторного русла и неравномерность кровотока. Прогрессирование процесса сопровождается необратимыми патологическими изменениями структуры сосудистой стенки и нарастанием ее отечности, что вызывает сужение просвета сосудов [25].

Аналогичные нарушения возникают и в сосудах тканей пародонта. Дистрофические и продуктивные изменения гладкомышечного слоя артериол тканей пародонта у больных пародонтозом сочетаются с одновременным утолщением подэндотелиальной базальной мембраны, что обуславливает сужение просвета резистивных сосудов. При прогрессировании заболевания в процесс вовлекаются капилляры, в которых, наряду с адаптивными, развиваются и патологические нарушения [40]. Таким образом, наблюдается общность характера изменений сосудов пародонта и всего микроциркуляторного русла у больных с гипертонической болезнью [31].

Анатомо-физиологическая близость тканей пародонта и пищеварительного тракта, общность иннервации и гуморальной регуляции создают предпосылки к вовлечению пародонта в патологический процесс при заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта [15]. Исследование патогенетических взаимосвязей и взаимовлияний заболеваний внутренних органов и пародонта представляется актуальной проблемой как стоматологии, так и гастроэнтерологии.

При заболеваниях желудочно-кишечного тракта наблюдаются поражения органов полости рта [5]. Установлено, что воспалительно-деструктивные изменения тканей пародонта протекают значительно активнее на фоне язвенной болезни [15,61]. Результаты иммунологических исследований, проведенных у таких пациентов, свидетельствуют о том, что изолированный патологический процесс сопровождается существенными изменениями местного иммунитета [62,63].

Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки – гастродуодениты, язва желудка и двенадцатиперстной кишки – нередко обнаруживаются при обследовании пациентов с тяжелыми, рефрактерными формами воспалительных заболеваний пародонта. Выводы ученых изменялись параллельно с эволюцией взглядов на этиологию и патогенез язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [51].

Кроме того, терапия язвенной болезни включает прием антибиотиков, которые снижают иммунитет, ведут к образованию устойчивых штаммов бактерий, нарушению биоценоза полости рта [33,68]. Поэтому рациональная терапия стоматологических заболеваний на фоне язвенной болезни предусматривает учет показателей, определяющих иммунитет полости рта, и включение иммунокорригирующих препаратов [35,43].

Изменение состава и физических свойств слюны, происходящее при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, рассматривается как прямая и косвенная причины поражения пародонта, а тяжесть течения заболевания же-



лудка и двенадцатиперстной кишки определяет тяжесть хронического генерализованного пародонтита [27,51,53].

До настоящего времени вопрос о роли диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта и заболеваний желудочно-кишечного тракта до конца не изучен. Клетки диффузной нейроэндокринной системы расположены во всех органах желудочно-кишечного тракта, они регулируют функции пищеварения, участвуют в трофических процессах, регенерации и пролиферации [60].

Тесно связаны с функциями диффузной нейроэндокринной системы тучные клетки полости рта, в которых синтезируются биологически активные вещества, – гистамин, гепарин, лейкотриены, мелатонин и серотонин [37]. Участие тучных клеток в регуляции воспаления и регенерации тканей обуславливает повышенный интерес исследователей к изучению их роли в возникновении и течении воспалительных заболеваний пародонта [73,82]. Функциональная активность тучных клеток не может не изменяться в условиях патологии пищевода, желудка и билиарного тракта [54].

Общей патоморфологической картиной, определяющей течение и прогноз хронического заболевания, в том числе и пародонтита, является выраженность нарушений клеточного обновления эпителиоцитов пищеварительного тракта, что может быть использовано как с целью доклинической диагностики заболевания, так и для определения его течения и прогноза [11].

Изучение роли *Helicobacter pylori* в становлении и течении заболеваний верхнего этажа пищеварительного тракта и его связи с клеточным обновлением эпителиоцитов и компонентами диффузной нейроэндокринной системы может явиться основой для построения стройной системы этиопатогенеза хронического пародонтита [11].

Развитие хронического пародонтита сопровождается существенными изменениями состояния иммунных механизмов защиты ротовой полости, проявляющимися местными изменениями состава клеток крови десны (в том числе количественного соотношения популяций и субпопуляций лимфоцитов), а также содержания в слюне иммуноглобулинов и цитокинов. Эти изменения, варьирующие в зависимости от степени повреждения пародонта, отражают процессы местного воспаления и активации иммунных механизмов защиты [9,67].

При изучении концентрации цитокинов в полости рта получены достоверные сведения о снижении местного иммунитета полости рта у больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне язвенной болезни. При хроническом генерализованном пародонтите в тканях пародонта развивается поликлональная активация В-лимфоцитов, что привлекает в зону поражения нейтрофильные лейкоциты. Последнее в условиях активации В-лимфоцитов приводит к неадекватному ответу на присутствие патогенных микроорганизмов [44,62,63].

Таким образом, соматическая патология и особенно коморбидные состояния у пациентов пожилого и старческого возраста определяют, как стоматологический статус, так и результаты соматического лечения. Поэтому важен комплексный подход к планированию лечения и прогнозированию его эффекта у гериатрических больных с полиморбидными состояниями.

#### Литература

1. Агзамходжаев С.С., Гайбулаева Ю.Х. Распространенность и интенсивность кариеса зубов у лиц пожилого и старческого возраста // Мед. журн. Узбекистана. – 2008. – №1. – С.54-56.
2. Акулович А.В., Орехова Л.Ю. Зубы на склоне лет (геронтостоматология) // Мир медицины. – 1997. – №8. – С.29-30.
3. Алимский А.В. Особенности распространения заболеваний пародонта среди лиц пожилого и преклонного возраста // Стоматология для всех. – 2000. – №2. – С.46-49.

4. Анисимов В.Н. Фундаментальная геронтология на рубеже веков // Клин. геронтол. – 2000. – №1. – С.25-32.

5. Банченко Г.В. Сочетанные заболевания слизистой оболочки полости рта и внутренних органов. – М.: Медицина, 1979. – 190 с.

6. Барер Г.М. Заболевания слизистой оболочки полости рта. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.

7. Борисова Е.Н. Индивидуальные факторы, способствующие развитию заболеваний пародонта у лиц пожилого и преклонного возраста // Стоматология для всех. – 1999. – №4. – С.36-37.

8. Борисова Е.Н. Социальные и клинические аспекты заболеваний пародонта у людей пожилого возраста // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – №2. – С.31-36.

9. Булгакова А.И. Совершенствование местной терапии хронического генерализованного пародонтита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 22 с.

10. Булгакова А.И., Медведев Ю.А., Чемикосова Т.О., Валеев И.В. Влияние пи бактериофага поливалентного и интерферона на лечение хронического генерализованного пародонтита // Иммунол., аллергол., инфектол. – 2000. – №2. – С.2-4.

11. Булкина Н.В. Хронический пародонтит при заболеваниях органов пищеварения: клинико-инструментальные, морфологические и иммунологические критерии возникновения и прогнозирования течения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2005.

12. Виллерсхаузен-Ценхен Б., Глейснер К. Заболевания пародонта у пожилых пациентов // Клин. стоматол. – 1998. – №2. – С.56-63.

13. Вишняк Г.Н. Патогенез и клиника пародонта при патологии полового созревания: Автореф. ... д-ра мед. наук. – Киев, 1974. – 30 с.

14. Воложин А.И., Логинова Н.К. Патология пародонта. – М.: Изд-во ММСИ, 1994.

15. Григорян А.С. Системная концепция пародонтита Окушко В.Р. // Новое в стоматологии. – 2002. – №8 (108).

16. Грудянов А.И. Принципы организации и оказания лечебной помощи лицам с воспалительными заболеваниями пародонта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992. – 465 с.

17. Грудянов А.И. Методы профилактики заболеваний пародонта и их обоснование // Стоматология. – 1995. – №3. – С.21-24

18. Грудянов А.И., Фролова О.А. Заболевания пародонта и меры их профилактики // Леч. врач. – 2001. – №4. – С.56-60

19. Грудянов А.И., Безрукова М.В., Охупкина Н.Б. и др. Изучение эффективности использования препарата Имудон в пародонтологии. – М.: ЦНИИС МЗ РФ, 2002.

20. Грудянов А.И., Дмитриева Н.А., Фоменко Е.Б. Эубиотики в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. – М.: ЦНИИС, 2003.

21. Данилевский И.Ф., Вишняк Г.Н. Пародонтология детского возраста. – Киев: Здоровье, 1981. – 295 с.

22. Даниленко А.Н. Нуждаемость населения пожилого и старческого возраста в стоматологической помощи // Сборник научных трудов. – Кемерово, 1997. – Вып. 3. – С.40-44.

23. Данилевский И.Ф., Борисенко А.В. Заболевания пародонта. – Киев: Здоровье, 2000.

24. Дзян Л.А. Состояние микроциркуляции в различных стадиях гипертонической болезни // Материалы 1-й конференции молодых ученых-медиков УССР. – Киев: Здоровье, 1976. – С.27-28.

25. Дмитриева Л.А. Современные аспекты клинической пародонтологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – 128 с.

26. Епишев В.А. Клинические, электронно-микроскопические и экспериментально-морфологические исследования полости рта при хроническом гастрите: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1970.

27. Епишев В.А., Зуфаров А.А., Лунева М.Г. Состояние полости рта у лиц пожилого и старческого возраста, основы тактики врача при оказании им стоматологической помощи // Мед. журн. Узбекистана. – 1990. – №4. – С.41-44.

28. Закон М.Л., Овруцкий Г.Д., Пясецкий М.И., Солнцев А.М. Практическая геронтостоматология и гериатрия. – Киев: Здоровье, 1993. – 272 с.

29. Заноздра Н.С., Кришук А.А. Фармакотерапия гипертонической болезни. – Киев: Здоровье, 1983. – 111 с.

30. Заноздра Л.И. Местное применение клофелина в комплексном лечении пародонтоза и гипертонической болезни // Врач. дело. – 1990. – №2.

31. Здоровоохранение Узбекистана 2008: Статистический сборник. – Ташкент, 2008.

32. Зорян Е.В. Имудон в лечении гнойно-воспалительных процессов полости рта // Детский доктор. – 2000. – №2. – С.42-45.

33. Иванов В.С. Заболевания пародонта. – М.: МИА, 1998. – 296 с.
34. Иванов В.С. Заболевания пародонта // Терапевтическая стоматология; Под ред. Е.В. Боровского. – М.: Медицина. 2001. – С. 365-458.
35. Калпакянц О.Ю., Петросов Ю.А., Сеферян Н.Ю. Заболевания височно-нижнечелюстного сустава. – Краснодар: Советская Кубань, 1996.
36. Кветной И.М., Интель И.Э. Гормональная функция неэндокринных клеток: роль нового биологического феномена и регуляции гомеостаза // Бюл. экспер. биол. и медицины. – 2000. – №11. – С. 483-487.
37. Киричук В.Ф. Физиология крови. – Саратов: Изд-во СГМУ, 1998.
38. Киричук В.Ф., Лепилин А.В. и др. Микроциркуляторные нарушения у больных хроническим генерализованным пародонитом, и их коррекция методом КВЧ-терапии // Бюл. Сибирской мед. – 2003. – №2.
39. Колесова Н.А. Механизмы компенсации изменений гемодинамического русла пародонта при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Врач. дело. – 1980. – №3. – С. 61-64.
40. Кунин А.А., Леонтьев В.Н., Максимовский Ю.М. Обмен веществ в твердых тканях зуба: Материалы «Круглого стола». – Воронеж, 2003. – 43 с.
41. Курякина Н.В., Кутепова Т.Ф. Заболевания пародонта. – М.: Мед. книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – 162 с.
42. Немецкая Т.И. Клинико-экспериментальное обоснование классификации болезней пародонта и патогенетические принципы лечебно-профилактической помощи больным с патологией пародонта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1998. – 62 с.
43. Лепилин А.В., Булкин В.А. и др. Комплексное лечение гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области: Учеб.-метод. пособие. – Саратов, 2003.
44. Луцкая И.К. Потребность в стоматологической помощи лиц старших возрастных групп // Стоматология. – 1995. – Т. 54, №4. – С. 62-64.
45. Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Сидоренко С.В. и др. Сочетанная антибактериальная и пробиотическая терапия // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунол. – 2000. – №2. – С. 63-66.
46. Малая Л.Т. Лечение болезней сердца и суставов. – Харьков: Вища шк., 1982. – 447 с.
47. Максимовский Ю.М., Чиркова Т.Д. и др. Клинические аспекты применения иммуномодулятора Имудон в комплексном лечении заболеваний пародонта // Стоматология для всех. – 2000. – №2. – С. 38.
48. Модестов Е.А., Новиков О.М., Шевченко В.В. и др. Методические подходы к комплексной оценке состояния здоровья лиц пожилого и старческого возраста // Сибирское мед. обозрение. – 2001. – №2. – С. 23-25.
49. Нейзберг Д.М. Комплексный подход к прогнозированию течения и результатов лечения хронического генерализованного пародонтита, сочетающегося с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2004.
50. Николаев А.И., Цепов А.М. Практическая терапевтическая стоматология. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 506 с.
51. Николаев Е.Н., Царев В.И. Опыт разработки стандартного метода молекулярно-генетической диагностики и оценки эффективности лечения заболеваний пародонта // Dental Forum. – 2004. – №1. – С. 20-24.
52. Осадчук А.М., Осадчук М.А., Кветной И.М., Ивашкин В.Т. Клеточное обновление эпителиоцитов и диффузная эндокринная система кишечника при синдроме раздраженного кишечника; клинико-эндоскопическое и иммунологическое исследование // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – №6.
53. Пак А.Н. Стоматологический статус у лиц пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1991. – 22 с.
54. Пахомов Г.Н. Успехи и проблемы стоматологической помощи пожилым людям в США // Стоматология. – 1992. – №2. – С. 86-88.
55. Пименов Ю.С. Старение, старость, болезни // Практическая гериатрия; Под ред. Г.П. Котельникова. – Самара, 1995. – С. 24-29.
56. Пинелис И.С. Дифференциальные подходы к лечению некоторых заболеваний челюстно-лицевой области, сопровождающихся тромбеморрагическим синдромом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1988.
57. Померанцев В.П. Общие принципы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов в пожилом и старческом возрасте // Клини. мед. – 1990. – Т. 68, №8. – С. 93-98.
58. Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Осадчук М.А. АРИД-система (общепатологические и онкокардиологические аспекты). – Обнинск, 1993.
59. Сафаров Т.Х. Патогенетические аспекты и особенности терапии заболеваний пародонта у больных с хронической патологией желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1987.
60. Сафаров Т.Х. Некоторые особенности иммунного и иммуногенетического статуса при заболеваниях пародонта // Int. J. Immunorehabilitation. – 1996. – №2. – С. 178.
61. Сафаров Т.Х., Сафаров Р.Т. Локальный иммунитет и его определение при хроническом пародонтите // Бюл. ассоц. врачей Узбекистана. – 2005. – №2. – С. 59-61.
62. Сергеев Ю.В., Караулов А.В. Иммунокорректирующая терапия при инфекционных поражениях полости рта // Леч. врач. – 2000. – №4. – С. 54-55.
63. Современные аспекты пародонтологии; Под ред. Л.А. Дмитриевой. – М., 2001. – 125 с.
64. Токмакова С.И., Бутанова Л.Ю., Ефремушкин Г.Г. и др. Микрофлора слизистой оболочки полости рта у пожилых лиц при общесоматической патологии // Стоматология. – 2009. – Т. 80, №4. – С. 24-27.
65. Фрейдлин И.О. Цитокины в клинике // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии: Сб. тр. РААРИ. – М., 1998. – С. 104-119.
66. Цепов Л.М., Николаев А.И. Диагностика и лечение заболеваний пародонта. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 192 с.
67. Bohmer F. Aufgabender Praventivmedizin in der Gerontologie // Wien. Med. Wochenschr. – 2001. – Bd. 151, №18/20. – S. 468-471.
68. Buchmann R. Risikofaktoren in der Parodontologie Systematische Therapiebei parodontalen Risikofaktoren // J. Dental. Hygiene. – 2001. – №2. – P.24-31.
69. Desvarieux M., Demmer R.T., Rundek T. et al. Relationship between periodontal disease, tooth loss and carotid artery plaque in the Oral infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST) // Stroke. – 2003. – Vol. 34, №9. P. 2120-2125.
70. Dorfez C.E., Becher H., Ziegler C.M. et al. The association of gingivitis and periodontitis with ischemic stroke // J. Clin. Periodontol. – 2004. – Vol. 31, №5. – P. 396-401.
71. Dvorak A.M. Ultrastructure of Human Mast Cells // Int. Arch. Allerg. Immunol. – 2002. – Vol. 127, №2.
72. Gjermo P.E. Epidemiology of periodontal diseases in Europe // Periodontol. Oral. Implantol. – 1998. – Vol. 17, №2.
73. Kalache A., Gatti A. Active ageing a policy framework // Успехи геронтол. – 2003. – Т. 11. – С. 7-18.
74. Maupome G., Gullion C.M., White B.A. et al. Oral disorders and chronic systemic diseases in very old adults living in institutions // Spec. Care Dent. – 2003. – Vol. 23, №6. – P. 199-208.
75. Nunn M.E., Harrel S.K. The effect of occlusal discrepancies on periodontitis. I. Relationship of initial occlusal discrepancies to initial clinical parameters // J. Periodontol. – 2001. – Vol. 72. – P. 489-494.
76. Platt D. Multimorbiditat und Pharmakotherapieim Alter // Internist. – 1991. – Bd. 32, №8. – S. 460-466.
77. Rateitschak K.H. Безуспешность при лечении заболеваний пародонта // Квинтэссенция. – 1994. – №5/6. – С. 5-14.
78. Ribera-Casado J.M. Ageing and the cardiovascular system // J. Gerontol. Geriatr. – 1999. – Vol. 32, №6. – P. 412-419.
79. Roder G., Tidit N. Pathophysiologie der Entzündungimrriodont // Oral-Anatomie. – Rostok: Wilhelm-Piek-Universitat, 1985.
80. Walsh L.J. Mast cells and oral inflammation // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – 2003. – Vol. 14, №3. – P. 188-198.

**ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРОДОНТА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Асадуллаев Н.С., Сафаров М.Т.

*Анализ литературы показал, что развитие хронического пародонтита сопровождается существенным нарушением состояния иммунных механизмов защиты ротовой полости, проявляющимся местными изменениями состава клеток крови десны (в том числе количественного соотношения популяций и субпопуляций лимфоцитов), а также содержания в слюне иммуноглобулинов и цитокинов. Эти изменения отражают процессы местного воспаления и активации иммунных механизмов защиты. Соматическая патология и особенно коморбидные состояния у пациентов пожилого и старческого возраста влияют как на стоматологический статус, так и на результаты соматического лечения. Поэтому важен комплексный подход к планированию лечения и прогнозированию его эффекта у гериатрических больных с полиморбидными состояниями.*

**Ключевые слова:** заболевания пародонта, гериатрические больные, соматическая патология.

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА E**

Мирзаев У.Х., Рахимова В.Ш., Утегенова С.К., Саматова И.Р., Бригида К.С.

**ВИРУСЛИГАПАТИТ ЕКАСАЛЛИГИНИНГЗАМОНАВИЙМУАММОСИ**

Мирзаев У.Х., Рахимова В.Ш., Утегенова С.К., Саматова И.Р., Бригида К.С.

**THE MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF VIRAL HEPATITIS E**

Mirzayev U.X., Rakhimova B.Sh., Utegenova S.K., Samatova I.R., Brigida K.S.

*Научно-исследовательский институт вирусологии*

*Hepatit E kasalligi-virusli hepatitlarга мансуб бўлиб, гепатит E касаллиги ўткир ва сурункали кечиши билан ривожланади. Жигар касалликлари орасида вирусли гепатитлар алоҳида ўрин эгаллайди ва кўплаб мамлакатларнинг Соғлиқни Сақлаш Хизмати учун жиддий муаммони келтириб чиқаради. Ушбу мақолада, вирусли гепатит E касаллигининг этиологияси, клиникаси ва сурункали кечиши сабаблари келтирилган. Шунингдек, вирусли гепатит E нинг терапевтик ва профилактик усуллари қайта ўрганиш туғрисида ҳам келтирилган.*

*Hepatitis E, one of the known viral hepatitis, characterized by the development of acute or chronic forms of the disease. Among liver disease of viral etiology it has a special place and presents a serious public health problem in many countries. This article presents an overview data on etiology, clinic and causes of chronization of viral hepatitis E. There also provides a view of therapeutic and preventive research in the study of HEV.*

**И**стория и распространение  
Документально подтвержденная вспышка гепатита E зарегистрирована в 1955 году в Нью-Дели (Индия). Тогда заболели около 29 тыс. человек, употреблявшие воду, загрязненную, несмотря на хлорирование, неочищенными сточными водами. Такие же вспышки гепатита были зарегистрированы в Ахмадабаде (Индия) в 1975 и 1976 гг. Все эти вспышки рассматривались как эпидемии гепатита A, однако при ретроспективном анализе сывороток переболевших пациентов антитела класса IgM к вирусу гепатита A (анти-HAV-IgM) выявлены не были.

Учитывая эпидемиологические и клинические особенности вспышки, исключение этиологической роли вируса гепатита A, специалисты предположили о наличии неизвестного ранее возбудителя вирусного гепатита. Многие исследователи, занимавшиеся изучением гепатитов, не смогли обнаружить новый вирус под микроскопом. Это удалось сделать в 1983 году академику М.С. Балаяну из НИИ вирусологии, который совершил самозаражение. Принимая участие в ликвидации вспышки вирусного гепатита в Туркмении, он выпил материал от больного вирусным гепатитом. На 37-й день заражения у него появилась боль в животе, тошнота, рвота, повысилась температура. На 43-й день заражения появилась желтуха. Желтушный период продолжался 25 дней. После появления симптомов гепатита ученый стал собирать материал от себя для исследования. Таким образом, был выделен новый вирус, вызвавший гепатит у лабораторных животных, который был виден в электронном микроскопе. Позднее он был назван вирусом гепатита E [1].

Вирус гепатита E (ВГЕ) – одна из главных причин эпидемических и спорадических случаев гепатита вирусной этиологии, передающегося водным путем. Реальные показатели заболеваемости не установлены [2]. По данным ВОЗ, ежегодно происходит 20 млн случаев инфицирования ВГЕ, более 3 млн острых случаев заболевания ВГЕ и 56600 случаев смерти, связанных с ВГЕ [3].

В развитых странах Европы, Азии и Северной Америки гепатит E встречается исключительно в виде спорадических случаев в качестве «завозной» инфекции. В таких государствах как Китай, Индия, Сомали и Уганда регистрируются большие вспышки ВГЕ, которые часто совпадают с большими осадками, наводнениями, способствующими контаминированию питьевых вод человеческими экскрементами [3].

Вирусология, эпидемиология и пути передачи. ВГЕ имеет сферическую форму, диаметр его около 32 нм. Геном вируса представлен однонитевой РНК, по своим свойствам близок к калицивирусам (семейство Caliciviridae), в связи с чем его относили к данному семейству. В 2014 году для классификации ВГЕ была предложена новая таксономическая схема. Данная классификация основывается на результаты анализа имеющихся геномных последовательностей. По новой классификации ВГЕ относится к виду Orthohepevirus A из рода Orthohepevirus, который включает изоляты человека, млекопитающих и птиц [17,20].

В окружающей среде ВГЕ менее устойчив, чем вирус гепатита A.

В мировой литературе описано пять генотипов ВГЕ – 1-й, 2-й, 3-й и 4-й генотипы, способные инфицировать человека, 5-й генотип, который инфицирует птиц [20].

По эпидемиологическим оценкам, ежегодно в мире ВГЕ заболевают около 20 млн человек, у 3 млн развивается острый вирусный гепатит E (ОВГЕ), из числа больных вирусным гепатитом E погибают около 70 тыс. [18]. Большинство из этих пациентов находятся в эндемичных по ВГЕ районах, но все больше и больше инфицированных пациентов, в основном ВГЕ 3-го генотипа, регистрируются в настоящее время в развитых странах.

На данный момент не имеется известных резервуаров среди животных для ВГЕ 1-го и ВГЕ 2-го типов, но ВГЕ 3-го типа определяется у животных, таких как олени, свиньи, грызуны, мангусты и ракообразные [20].

На сегодняшний день наиболее распространенный путь передачи ВГЕ – фекально-оральный. ВГЕ 1-го и 2-го типов, обладая фекально-оральным путем передачи, часто встречаются в Южной Азии, Африке и Мексике и отвечают за крупные эпидемии на водной основе [15]. ВГЕ 3-го типа был впервые выявлен в виде нескольких спорадических случаев в США в 1997 году, а в настоящее время рассматривается как вновь возникший зооноз в ряде стран Европы, Северной Америки и Японии [17].

ВГЕ 4 вызывает спорадические случаи ОВГЕ у людей. Ранее считалось, что ВГЕ 4 ограничивается Азией (Китай, Тайвань, Япония и Вьетнам) [11,15]. Однако в последние годы ВГЕ 4 регистрируется и в странах Европы [20].

Высокая серопревалентность (обнаружение IgM и IgG в крови) ВГЕ характерна для развивающихся стран: Индия



и Юго-Восточная Азия, где вирус встречается в 27-80% в общей популяции. Некоторые исследования, проведенные в развитых странах, таких как Соединенные Штаты Америки и Великобритания, показали неожиданно высокую серопревалентность – соответственно 21 и 25% [18]. В эндемичных районах путями распространения ВГЕ являются пищевые продукты, особенно инфицированная свинина и сырая оленина. В частности, в развитых странах люди, контактирующие со свиньями (ветеринары, свиноводы и мясники), имеют статистически значительно высокие показатели серопозитивности ВГЕ.

В последнее время регистрируют случаи парентерального пути передачи. Так, положительные образцы ИФА на ВГЕ обнаруживаются у пациентов после переливания крови и ее компонентов. Частота серопревалентности после трансфузий, местами превышает 50%. Это обстоятельство дает основание думать о парентеральной передаче ВГЕ [17,18].

В литературе приводятся данные о случаях передачи ВГЕ половым путем. Задokumentированы также случаи вертикальной передачи HEV от матери к плоду [15].

Клиническая манифестация и диагностические критерии. Наиболее распространенной формой ВГЕ инфекции является острый гепатит. Болезнь, которая обычно длится в течение нескольких недель, сопровождается спонтанным выздоровлением. Редко болезнь имеет молниеносное течение, которое ведет к развитию печеночной недостаточности. Уровень смертности от ОВГЕ находится в интервале от 1 до 4%, при этом риск смерти выше у беременных и у пациентов с иммуносупрессией [11].

Инкубационный период варьирует от 15 до 60 дней.

Симптомами ОВГЕ выступают желтушность кожных покровов и склер, боли в подреберной области, у части больных подъем температуры тела, тошнота, рвота, боли в суставах и т.д. (табл. 1) [12].

Таблица 1

Эпидемиология и клинические особенности вируса гепатита E [16]

Генотип	1	2	3	4
Источник	человек, свинья	исключительно человек	человек, свинья и другие виды млекопитающих	
Механизм передачи	фекально-оральный; вертикальный; зоонозный (генотип 1)		зоонозный (от свиней); контактный (ракообразные, реки); переливание крови и ее компонентов	
Географическое распространение	в основном в Азии и Латинской Америка (Куба, Венесуэла и Уругвай)	Мексика и западная Африка	все страны	Китай, Восточная Азия, Центральная Европа и Америка
Эпидемиологические особенности	является причиной вспышек и спорадических случаев. Часто у туристов, побывавших в эндемичных регионах	является причиной вспышек и спорадических случаев	спорадические случаи в развитых странах	
Сезонность	да (вспышки во время наводнений / муссонов)		нет	
Возрастные группы	взрослые и молодые (15-30 лет)		среднего возраста и старше (>50 лет)	
Соотношение полов	2:1		>3:1	
Прогноз	тяжелое течение у беременных и у лиц с сопутствующей хронической болезнью печени	фульминантное течение не зарегистрировано в мировой литературе	течение тяжелее по сравнению с генотипом 1; летальность выше среди пожилых людей	
Хронизация инфекции	нет		да	

Как показывает анализ данных литературы, риск заболеть ВГЕ выше у беременных женщин, лиц с сопутствующей хронической болезнью печени или медикаментозным поражением печени, больных вирусным гепатитом В, активных алкоголиков [16].

Клиническая картина ВГЕ может существенно различаться – от бессимптомного течения до молниеносного. При этом клинические проявления в некоторой степени зависят от генотипа. В эндемичных районах, где наиболее распространены генотипы 1 и 2 являются, преобладает острый гепатит. В развитых странах, среди населения которых чаще регистрируются 3-й и 4-й генотипы, болезнь в основном протекает бессимптомно. По данным S. Kumar и соавт. [12], все острые случаи были вызваны подтипом генотипа 1а, а фульминантные случаи – подтипом 1с. Тем не менее, D.B. Smit и соавт. [18] высказывают мнение, что манифестация и течение болезни в большей степени зависят от специфических факторов инфицированного организма, чем от генотипа вируса.

По данным многих авторов, ВГЕ диагностируется у пациентов с хроническим заболеванием печени, что усложняет постановку диагноза. Наслоение ВГЕ в виде суперинфекции ухудшает прогноз. Мировой опыт показывает, что при суперинфекции ВГЕ у пациентов с хронической патологией печени летальность превышает 70% [16].

ОВГЕ также имеет широкий спектр внепеченочных проявлений. К ним относятся сыпь, артралгия, синдром Гийена – Барре, миастения, двусторонние плечевые невриты, периферическая невралгия с менингитом, судороги, параличи, нервные и псевдоопухли головного мозга [19].

Хронический вирусный гепатит E. Диагноз хронического вирусного гепатита E (ХВГЕ) ставится на основании повышенного уровня аминотрансфераз, наличия HEVРНК, который определяется в сыворотке, по крайней мере, в течение 3-х месяцев [11]. Считают, что ХВГЕ вызывается генотипом 3, данных о ХВГЕ, вызванным генотипами 1 и 2, в литературе не обнаружено. Сообщают об одном случае ХВГЕ, вызванного генотипом 4 [11].

Риск развития ХВГЕ высок [16] у пациентов с иммуносупрессией, у лиц, перенесших трансплантацию органов, со злокачественными опухолями, с хронической инфекцией, у больных, получающих гемодиализ, гематологических больных, у больных с ВИЧ-инфекцией.

Путь передачи хронической инфекции не отличается от такового при острой. У большинства пациентов болезнь протекает бессимптомно, либо присутствуют непатогномичные симптомы. К внепеченочным проявлениям относятся невралгическая амиотрофия, периферические нейропатии, энцефалит, энцефалопатия, син-

дром Тернера, пароксизмальная миопатия и двусторонние пирамидальные синдромы [11]. При несвоевременной диагностике и лечении ХВГЕ у пациентов с хроническими заболеваниями печени, а также у лиц с иммунодефицитом прогноз не благоприятный. Возможно прогрессирование болезни печени с развитием терминальной стадии вплоть до развития цирроза печени (10% в течение 2-х лет) [5,16].

ВГЕ во время беременности. ОВГЕ на фоне беременности протекает с осложнениями в виде повышенного риска преждевременных родов, аборта, низкой массы тела ребенка при рождении, перинатальной смертности или молниеносного гепатита с последующим летальным исходом для матери. Наиболее высокая материнская смертность, достигающая 25%, отмечается в III триместре беременности. Следует отметить, что в некоторых странах, в частности в Египте, ОВГЕ во время беременности не связан с повышенной смертностью. Этот феномен, вероятнее всего, объясняется тем, что преобладающий генотип ВГЕ менее вирулентен [16].

Диагностика ВГЕ. Клинические признаки, симптомы и результаты лабораторных исследований часто совпадают с таковыми при других формах гепатита, в связи с чем подтверждение диагноза становится затруднительным. Некоторые эксперты предполагают, что тестирование на ВГЕ должно быть частью диагностического алгоритма у всех больных с острым или хроническим гепатитом, который не может быть объяснен другими причинами [14].

Для диагностики применяют прямые и косвенные методы. Прямыми являются методы обнаружения вируса, вирусных белков или нуклеиновых кислот в крови или в образцах кала иммунологическими методами, электронной микроскопией или ПЦР. Обнаружение РНК HEV в биологических образцах (сыворотка и/или стул) служит «золотым стандартом» для подтверждения ВГЕ [6]. РНК HEV можно обнаружить в стуле за одну неделю до проявления симптомов болезни и до 6 недель после появления симптомов. Отрицательный ответ на РНК HEV не исключает острый процесс при ВГЕ.

Для исключения ошибочной диагностики Всемирная организация здравоохранения рекомендовала международный стандарт обнаружения и количественного определения РНК HEV, которым проводят диагностику генотипа 3а. Данный генотип, широко распространенный во всем мире, также является причиной развития ХВГЕ.

Другой метод амплификации нуклеиновых кислот, loop-mediated isothermal amplification (LAMP) был разработан для обнаружения RNA HEV. Метод LAMP более быстрый, чем ПЦР в реальном времени и не требует специального оборудования, что делает его идеальным для использования в странах с ограниченными ресурсами [16].

Низкая чувствительность и специфичность диагностических тестов для обнаружения анти-HEV антител делает постановку диагноза сложной задачей. Проведенные исследования показывают, что только 13,3% образцов, с положительными анти-HEV IgM коррелируют с положительными ответами ПЦР на РНК HEV. Данное состояние демонстрирует крайне низкий уровень корреляции [4]. Кроме того, при наличии в организме вирусов Эпштейна – Барра и цитомегаловируса перекрестная реактивность для анти-HEV IgM встречается соответственно в 33,3 и 24,2% [6].

Косвенными являются методы обнаружения анти-HEV IgM и IgG антител [1]. Обнаружение анти-HEV IgM считается диагностическим признаком ОВГЕ. Наличие же IgG антител указывает на перенесенную инфекцию [13]. Анти-HEV IgM обнаруживается через 4 дня после начала клинической симптоматики и сохраняется до 3-5 месяцев. Вскоре после появления IgM появляются IgG антитела, пик обнаружения которых приходится на 4-ю неделю

после начала симптомов и сохраняются в течение от 1-го года до 14 лет [6].

Обнаружение анти-HEV-IgG и IgM методом ИФА – достаточно надежный метод у иммунокомпетентных лиц, что не характерно для лиц с иммунодефицитами. В связи с этим лицам с иммунодефицитом для подтверждения ВГЕ рекомендуется проведение ПЦР-диагностики [8].

Лечение ВГЕ. В настоящее время не существует определенного лечения ОВГЕ. Тем не менее, при лечении рибавирином наблюдается значительное клиническое улучшение за счет уменьшения симптомов. Учитывая высокую смертность от ОВГЕ с развитием печеночной недостаточности, назначение рибавирина является приоритетным.

Лица с ослабленным иммунитетом (пациенты с ВИЧ-инфекцией или трансплантированными органами), у которых часто развивается ХВГЕ, требуют раннего и эффективного лечения ОВГЕ [8].

Определяющим моментом развития ХВГЕ у лиц с трансплантированными органами является применение иммуносупрессоров. Исследования, проведенные Wang и соавт., показали, что ингибиторы кальциневрина (иммуносупрессоры) стимулируют развитие ХВГЕ, а микофенолаты (иммуносупрессоры) ингибируют его.

На первых этапах лечения хронических гепатитов В и С больным назначались препараты пегилированного интерферона. Однако учитывая наличие иммунодефицитного состояния и возможные побочные эффекты, связанные с применением препаратов интерферонового ряда, от такой терапии впоследствии отказались [14].

В настоящее время имеются данные о различных комбинациях препаратов. Есть сведения об ингибировании репликации ВГЕ при применении софосбувира у лиц с трансплантированной печенью [14].

В качестве наиболее эффективного препарата для лечения ХВГЕ был выбран рибавирин, который назначали в дозе 12 мг/кг/сут в течение 12 недель, что приводило к снижению вирусной нагрузки и клиническому улучшению состояния больного [10].

Специфическая профилактика. В 2011 году в Китае была зарегистрирована первая вакцина для профилактики ВГЕ. Наиболее полные результаты 3-й фазы клинических испытаний вакцины были представлены на конгрессе APASL. Предусмотрено трехкратное введение вакцины по следующей схеме: 0, 1 и 6 месяцев.

Представленные результаты испытаний убедительно свидетельствуют об иммуногенной и специфической активности вакцины. Проведено рандомизированное контролируемое исследование, в которое были включены более 112 тысяч здоровых лиц, получавших плацебо и вакцину. Промонстрирована хорошая переносимость вакцины и отсутствие осложнений на ее введение. Эффективность вакцины составила 100%. Установлено, что уже после второго введения почти у 100% вакцинированных выявляются антитела к компонентам вакцины [7,9]. И хотя эта вакцина пока не стала широко применяться, она может стать потенциально доступной в ряде других стран.

Таким образом, сегодня становится очевидным значение этой инфекции для здравоохранения, причем это касается и регионов, считавшихся ранее эндемичными. Учитывая новые особенности ВГЕ, необходимы дальнейшее изучение этой актуальной проблемы гепатологии.

#### Литература

1. Балаан М.С. Вирусный гепатит E // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1995. – №20. – С. 32-37.
2. Зубкин М.Л., Семенов Т.А., Кокоева Ф.К. и др. Гепатит E: новый взгляд на старую проблему // Клини. мед. – 2012. – №6. – С. 4-11.
3. Информационный бюллетень ВОЗ №280. – 2015.



4. Abe K., Li T.C., Ding X. et al. International collaborative survey on epidemiology of hepatitis E virus in 11 countries // South. Asian J. Trop. Med. Publ. Health. – 2006. – Vol. 37. – P. 90-95.
5. Boxall E., Herborn A., Kochethu G. et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a «nonhyperendemic» country // Transfus. Med. – 2006. – Vol. 16. – P. 79-83.
6. Dalton H.R., Stableforth W., Thurairajah P. et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease // Europ. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 20. – P. 784-790.
7. Debing Y., Emerson S.U., Wang Y. et al. Hepatitis E infection, epidemiology and treatment // Lancet. – 2015. – Vol. 354, №4.
8. Galiana C., Fernández-Barredo S., García A. et al. Occupational exposure to hepatitis E virus (HEV) in swine workers // Amer. J. Trop. Med. Hyg. – 2008. – Vol. 78. – P. 1012-1015.
9. Hoofnagle J.H., Nelson K.E., Purcell R.H. Current concept hepatitis E // New Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367. – P. 1237-1244.
10. Kamar N., Bendall R., Legrand-Abravanel F. et al. Hepatitis E // Lancet. – 2012. – Vol. 379 (9835). – P. 2477-2488.
11. Khuroo M.S., Kamili S., Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus // Lancet. – 1995. – Vol. 345. – P. 1025-1026.
12. Kumar S., Subhadra S., Singh B. et al.: Hepatitis E virus: the current scenario // Int. J. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 17. – P. e228-e233.
13. Meng X.J., Wiseman B., Elvinger F. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries // J. Clin. Microbiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 117-122.
14. Mirazo S., Ramos N., Mainardi V. et al. Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update // J. Hepat. Med. Evid. Res. – 2014. – Vol. 6. – P. 45-59.
15. Panda S.K., Thakral D., Rehman S. Hepatitis E virus // Rev. Med. Virol. – 2007. – Vol. 17. – P. 151-180.
16. Purcell R.H., Emerson S.U. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48. – P. 494-503.
17. Rein D.B., Stevens G.A., Theaker J. et al. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005 // Hepatology. – 2012. – Vol. 55. – P. 988-997.
18. Smith D.B., Simmonds P., Jameel S. et al.: Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae // J. Gen. Virol. – 2014. – Vol. 95. – P. 2223-2232.
19. Tei S., Kitajima N., Takahashi K., Mishiho S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 371-373.
20. Wedemeyer H., Pischke S., Manns M.P. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142. – P. 1388-1397.

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА E**

Мирзаев У.Х., Рахимова В.Ш., Утегенова С.К., Саматова И.Р., Бригида К.С.

*Гепатит E, один из известных вирусных гепатитов, характеризующийся развитием острой и хронической форм заболевания. Среди заболеваний печени вирусной этиологии занимает особое место и представляет серьезную проблему для здравоохранения многих стран. В данной статье представлен обзорные данные об этиологии, клиники и причинах хронизации вирусного гепатита E. Также представлен обзор терапевтических и профилактических разработок в изучении ВГЕ.*

**СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ БРУЦЕЛЛЕЗА**

Миррахимова Н.М., Ахмедова Х.Ю., Рuzимуратов М.А., Ибрагимов А.А.

**БРУЦЕЛЛЕЗ МУАММОСИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ҲОЛАТИ**

Миррахимова Н.М., Ахмедова Х.Ю., Рuzимуратов М.А., Ибрагимов А.А.

**CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF BRUCELLOSIS**

Mirrahimova N.M., Akhmedova X.Y., Ruzimuradov M.A., Ibragimov A.A.

*Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний*

*Бруцеллез – ўта-хавфли ва ижтимоий аҳаиятга эга бўлган, иқтисодий зиён келтирувчи, қўзғатувчининг ва макроорганизмининг генетик хусусияти туфайли юқори даражада ногиронликка олиб келувчи инфекция. Ушбу ҳолат 50%, айрим маълумотларга кўра эса 90% беморларнинг дори воситаларга ноҳуш жавоби, ушбу беморнинг генетик факторларга боғлиқ эканлиги билан изоҳланади. Мухим клиник аҳамиятга эга бўлган ва ҳозирги пайтга энг ўрганилган генетик факторлардан бири – дори транспортери гликопротеин - P (Pgp) ни кодловчи кўп дори воситаларга чидамли бўлган геннинг ((МЛУ/MDR1/Multidrug resistance 1) полиморфизми.*

**Калит сўзлар:** бруцеллезнинг эпидемиологияси, клиникаси, ташхислаш ва даволаш, макроорганизмдаги дори воситаларга чидамли бўлган ген.

*Brucellosis – especially dangerous and socially significant infection, bringing significant economic damage and cause a high level of disability of patients, which is caused not only by the properties of the pathogen, but also the genetic characteristics of the macroorganism. This is due to the fact that about 50%, and according to some sources up to 90% of all “unfavorable” responses to drugs due to genetic factors of the patient. One of the studies, to date, genetic factors, and have important clinical implications, is a polymorphism of multidrug resistance gene (MDR/MDR1/Multidrug resistance1) encoding a drug transporter glycoprotein – P (Pgp).*

**Key words:** epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment brucellosis, multiple drug resistance genemacroorganism.

**Б**руцеллез – особо опасная и социально значимая инфекция, приносящая значительный экономический ущерб и обуславливающая высокий уровень инвалидности больных. Бруцеллез является системной зоонозной инфекцией, передаваемой от животных людям посредством потребления инфицированных продуктов, прямого контакта с инфицированными животными или ингаляцией аэрозолями. Распространена повсеместно, особенно в странах Средиземноморья, Персидского залива, на Индийском субконтиненте, в Мексике, Центральной и Южной Америке, Восточной Азии, Африке. Возможна алиментарная передача инфекции при употреблении в пищу сырого молока и молочных продуктов инфицированных коз и коров.

Эпидемиологические особенности заболеваемости в значительной мере зависят от видовой принадлежности возбудителя, активности и массивности эпизоотического очага. В очагах бруцеллеза козье-овечьего вида нередки групповые заболевания. Заболевают бруцеллезом в основном лица, в силу своей профессии занимающиеся уходом за животными или употребляющие в пищу инфицированные продукты животноводства. Среди заболевших преобладают взрослые, но в неблагоприятных районах нередко заболевают и дети [2,4,5,7,13,14,18,23,24,32,40].

По данным Объединенного комитета экспертов ВОЗ по бруцеллезу, эта болезнь среди животных регистрируется в 155 странах мира. Наиболее широко бруцеллез распространен в странах Средиземноморья, Малой Азии, Юга и Юго-Восточной Азии, Африки, Центральной и Южной Америки [30,31].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется полмиллиона новых случаев бруцеллеза [30,31].

По информации Регионального Сопредседателя по Борьбе с Бруцеллезом в Центральной Азии и Восточной Европе (09-11 апреля 2013, Измир), несмотря на высокие показатели заболеваемости этой инфекцией, ее фактический уровень намного выше.

В России ежегодно регистрируется свыше 500 случаев впервые выявленного бруцеллеза среди людей [5,23]. В нашей республике эти данные сопоставимы или выше [6,7]. Эпидемиологическая обстановка по бруцеллезу в Узбекистане остается неблагоприятной и определяется наличием бруцеллеза среди сельскохозяйственных животных [6,7,13,14].

Ряд стран, особенно Европы (Англия, Дания, Германия, Финляндия, Швеция, Норвегия, Швейцария, Чехия, Словакия, Румыния), а также Япония добились практически полной ликвидации этой болезни среди животных и людей. Успешно проводится борьба с бруцеллезом в Болгарии, государствах бывшей Югославии, где случаи болезни регистрируются в отдельных регионах лишь в единичных случаях [24,30-32].

Возросшая в последние два десятилетия миграция населения, недостаточный ветеринарно-санитарный контроль за ввозом животных из стран, неблагополучных по бруцеллезу, включая сопредельные государства СНГ, способны в настоящее время осложнить и без того напряженную эпизоотическую и эпидемическую ситуацию по этой инфекции. Ослабление санитарно-ветеринарного надзора за животными индивидуальных хозяйств в СНГ создало тревожную эпизоотическую и эпидемическую ситуацию. Последнее диктует необходимость совершенствования эпиднадзора, долгосрочного прогнозирования динамики и интенсивности эпизоотического процесса и его эпидемических проявлений с целью своевременного осуществления адекватных профилактических мероприятий [8,35,36].

Отличительной особенностью бруцеллеза является полиморфизм клинических проявлений острой и хронической форм заболевания, малая информативность интерпретации результатов рутинного лабораторного общеклинического и биохимического обследования, что нередко приводит к диагностическим ошибкам на догоспитальном этапе. Возможности традиционно используемых методов серологической диагностики ограничены. Отсутствуют четкие прогностические критерии течения

бруцеллеза, в том числе в отношении его хронических форм [1,3,9,16,17,20,22].

Высокий процент инвалидизации обуславливает актуальность совершенствования терапевтических подходов при бруцеллезе. Многочисленные исследования свидетельствуют о необходимости использования при лечении больных, наряду с этиотропными средствами, иммунокорректирующие препараты, однако общепринятых стандартов по применению препаратов этой группы при данной инфекции нет [9,10,15,19,22,25,26,33,38,39].

Из-за бессимптомного дебюта заболевания на инкубационный период могут ошибочно отводить несколько месяцев до периода, когда заболевание принимает симптоматическое течение. Бессимптомные формы заболевания, несмотря на полное отсутствие клинических признаков болезни, могут быть диагностированы с помощью серологических тестов. По длительности болезни выделяют острую, подострую и хроническую формы. При острой форме заболевания в процесс может вовлекаться любой орган, но наиболее часто (практически в половине случаев) отмечается поражение суставов. В современной западной литературе вовлеченность отдельных органов в патологический процесс при острой форме бруцеллеза рассматривается как осложнение, тогда как при хронической форме это может быть единственным проявлением болезни [1,13,16,22,38,39].

Многие исследователи, наблюдавшие больных в эндемичных странах, отмечают, что клинические проявления острой формы бруцеллеза могут претерпевать существенные изменения ввиду самостоятельного и неконтролируемого приема пациентами антибактериальных и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств [7,10,17,33].

Неспецифичность клинической картины острого бруцеллеза, выражающаяся в объективных и субъективных проявлениях синдрома интоксикации, является следствием ведущего звена патогенеза – развития бактериемии. Тем не менее, интоксикационный синдром при бруцеллезе по механизму своего развития и длительности клинических проявлений отличается от синдрома интоксикации при заболеваниях, обусловленных бактериальными возбудителями, не способными к длительному внутриклеточному паразитированию [3,8,16,37].

Бруцеллы представляют собой факультативные внутриклеточные патогены, высокоадаптированные не только к выживанию, но и к размножению в клетках, преимущественно ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Именно данным фактом объясняется поражение при бруцеллезе главным образом органов и систем, богатых клетками РЭС. Бруцеллы способны инфицировать как фагоцитирующие, так и нефагоцитирующие клетки. В отличие от других патогенных бактерий, у бруцелл не описаны классические факторы патогенности, хотя исследования показывают, что они обладают удивительно широким арсеналом оборонительных ресурсов, обеспечивающих им длительную персистенцию в организме хозяина. К числу таких механизмов, реализуемых на ранних стадиях заболевания, относятся сниженная способность бруцелл к активации системы комплемента, резистентность к катионным белкам, уклонение от распознающих систем организма. Большая часть бруцелл, поступающих в фагоциты, уничтожается после слияния и фаголизиса. Однако в некоторых клетках данный процесс ингибируется, и формируются так называемые репликативные фагосомы, или бруцеллосомы, в которых происходит размножение возбудителя, подерживающее состояние бактериемии [3,8,16,37].

Таким образом, стратегия внутриклеточного выживания и размножения бруцелл с формированием длитель-

ной бактериемии обеспечивает инфицирование все новых и новых клеток, что проявляется клиническим прогрессирующим заболеванием с высоким риском формирования хронической формы.

Кроме этого, бруцеллы способны подавлять апоптоз инфицированных макрофагов, что выглядит парадоксально, поскольку клетки, которые должны уничтожить бактерии, становятся местом их сохранения и репликации [37]. Длительная персистенция бруцелл сопровождается выраженной иммунологической перестройкой организма с развитием таких иммунопатологических реакций, как гиперчувствительность замедленного типа и повышение уровней иммунных комплексов, которые могут лежать в основе клинических проявлений, таких как гломерулонефриты, гепатиты, артриты, кожные васкулиты [1,7,8,13,15,17,26,29]. Данный аспект патогенеза очень важен для понимания механизмов развития возможных необычных проявлений бруцеллезной инфекции на разных стадиях процесса.

Хронические формы бруцеллеза на сегодняшний день составляют особую группу патологии человека. Как это ни парадоксально, но единых, общепринятых и понятных критериев их диагностики не существует [15,19,22]. По формальному признаку хроническая форма бруцеллеза устанавливается в случае длительности заболевания свыше 12 месяцев. В то же время многие авторы отмечают неоднородность данной группы больных, что требует проведения специальных исследований.

В Узбекистане реализуется Правительственная программа КМ №03-35-20 от 16 февраля 2009 г., вытекающая из указов Президента РУз, в частности №308 от 23 марта 2006 г., №842 от 21 апреля 2008 г. и распоряжения Президента ПФ-4058 от 28 ноября 2008 г. по интенсивному развитию животноводства, увеличению производства мяса и молока, обеспечению населения высококачественной продукцией животноводства. Выполнение поставленных задач по развитию животноводства напрямую зависит от эпизоотического благополучия по зоонозным инфекциям. Эпизоотическое состояние и эпидемиологическое благополучие населения по зоонозным инфекциям, в частности бруцеллезом, взаимосвязаны.

Заболеваемость бруцеллезом в РУз за последние годы увеличилась. При этом источник инфекции во время эпидемиологического расследования очага бруцеллеза определялся до 60%, а по данным ветеринарной службы – лишь на 0,001%. Клиническая симптоматика бруцеллеза в силу факультативности проявлений с целым рядом инфекционных и неинфекционных заболеваний не позволяет своевременно установить диагноз. Даже в регионах, где хорошо знакомы с этой болезнью, удаётся диагностировать не более 10% больных, а 90% больных бруцеллезом лечатся под другими диагнозами – грипп, ОРЗ, радикулиты, авитаминозы, артриты, простатиты и т.д. Полиморфизм клиники бруцеллеза, наличие разных форм возбудителя (S, R, L), обеспечивающих огромное количество невыявленных источников инфекции, внутриклеточная персистенция бруцелл, обуславливают сложность различных аспектов этой инфекции [8,15,19,22,24,25].

Несвоевременное выявление источников инфекции и факультативность клинических проявлений являются причиной запаздывания лечебных и профилактических мероприятий.

Длительная интрамакрофагальная персистенция бруцелл, избирательность поражения возбудителем соединительной ткани, репродуктивных органов в сочетании с отсутствием эффективных способов элиминационной терапии являются патогенетической основой высокой вероятности хронизации болезни. Солидный вес инвалиди-



зации работоспособного населения при этой инфекции приводит к социальным проблемам и экономическому ущербу [4,5,7,9,12].

Бруцеллёз занимают особое положение среди других инфекционных болезней из-за своеобразия свойств возбудителя, а именно высокой контагиозности, инфицирующей и инвазирующей способности, устойчивости возбудителей к неспецифическим факторам защиты макроорганизма; ничтожно малой инактивирующей способности (противобруцеллёзных антител); устойчивости бруцелл к действию ферментов лизосомального аппарата макрофагов, что создаёт условия для их внутриклеточно (бруцеллы) размножения.

Спонтанное выздоровление от бруцеллеза наблюдается очень редко. Хроническое рецидивирующее течение бруцеллеза со временем неизбежно приводит к инвалидизации людей зачастую в молодом и работоспособном возрасте. Своевременно поставленный диагноз острого бруцеллеза обеспечивает успех лечения только при адекватной этиотропной терапии и иммунокоррекции [7,9,10,15,16].

В настоящее время наиболее важными являются генетические особенности пациентов. Это обусловлено тем, что около 50%, а по некоторым данным, и до 90% всех «неблагоприятных» ответов на лекарственные средства, обусловлено генетическими факторами пациента. Поэтому индивидуальные генетические различия между людьми являются серьезным фактором, который становится причиной многих нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в том числе приводящих к гибели или инвалидизации пациентов (кровотечения, поражения печени, почек, костного мозга и т.д.) [9-12,21].

Одним из изученных генетических факторов, имеющих важное клиническое значение, является полиморфизм гена множественной лекарственной устойчивости (МЛУ/MDR1/Multidrug resistance 1), кодирующий лекарственный транспортер гликопротеин – Р (Pgp) [9,11].

Ген *MDR1* является высокополиморфным, в его составе содержится полиморфный маркер С3435Т, которому отводят ключевую роль в геномной медицине, в отношении выявления предрасположенности к различным заболеваниям и особенности ответа на воздействие лекарственных средств (ЛС). В связи с клинической значимостью полиморфного маркера С3435Т по выявлению носительства у пациента соответствующего генотипа (ТТ – устойчивый, СТ – среднеустойчивый или СС – чувствительный в ответ на химиотерапию ЛС), генотипы С3435Т интенсивно исследуются в разработке новых режимов химиотерапии с целью преодоления множественной лекарственной устойчивости и повышения эффекта лечения [1,27-29,34].

В этой связи индивидуализация фармакотерапии сводится, в первую очередь, к выявлению полиморфных маркеров, ассоциированных с изменением реакции организма на лекарственные средства, разработке методов генотипирования больных, т.е. определению аллельных вариантов полиморфных маркеров и внедрению этой методологии в практическую медицину.

Таким образом, выявление генетических особенностей у пациентов по полиморфному маркеру С3435Т гена *MDR1* позволяет прогнозировать характер фармакологического ответа, что дает возможность повысить эффективность и безопасность применения ЛС – доза, кратность введения, путь введения, замена ЛС и реальная возможность индивидуализации фармакотерапии при различных инфекционных заболеваниях [21,27-29].

Результаты этих исследований позволяют разработать метод прогнозирования исходов бруцеллеза, с учетом носительства полиморфных маркеров С3435Т и G2677Т гена *MDR1* лекарственной устойчивости и иммунологических показателей больных бруцеллёзом до и после применения препаратов влияющих на гуморальный и клеточный иммунитет. Это позволит продвинуться в решении одной из глобальных задач современной медицины – **выбор элиминационной** терапии при бруцеллезе.

#### Литература

1. Белозеров Е.С., Змушко Е.И. Органопатология при бруцеллезе // Зоонозы: Актуальные проблемы в клинике и эксперименте: Сб. науч. тр. 6-й Респ. науч.-практ. конф. – Махачкала, 2000. – С.131-137.
2. Деонтовская С.В. Бруцеллез в Саратовской области: клинико-эпидемиологические аспекты, совершенствование лабораторной диагностики: Дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2000. – 24 с.
3. Драновская Е.А., Желудков М.М., Толмачева Т.А. и др. К вопросу о внутриклеточном паразитизме и персистенции бруцелл // 60 лет противочумной службы Кавказа // Актуальные вопросы профилактики особо опасных и других инфекционных заболеваний: Материалы науч.-практ. конф. – Ставрополь, 1995. – С. 269-271.
4. Желудков М.М., Цирельсон Л.Е., Кулаков Ю.К. Бруцеллез в России // Бруцеллез – пограничная инфекция животных и человека, требующая общих усилий разных стран: Материалы Международного совещания. – Серпухов, 2008. – С. 21-22.
5. Желудков М.М., Горшенко В.В., Хадарцев О.С. и др. Бруцеллез: современная эпидемиология и эпидемиологический надзор // Материалы 9-го съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – М., 2007. – Т. 1. – С. 148-149.
6. Имомалиев У.Н., Ниязова Т.А., Косимов О.Ш. и др. О состоянии выделения возбудителя бруцеллеза в Республике Узбекистан // Вестн. врача. – 2007. – №2. – С. 74-75
7. Имомалиев У.Н., Косимов О.Ш. Сурункали бруцеллезни беморнинг ёшига нисбатан кечилининг алохида хусусиятлари // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2004. – №2. – С. 83-85.
8. Кулаков Ю.К., Желудков М.М. Молекулярные основы персистенции бруцелл // Журн. микробиол. – 2006. – №4. – С. 72-77.
9. Кулаков Ю.В., Желудков М.М., Селютин Д.Ф. и др. Разработка современных средств диагностики и профилактики бруцеллеза с использованием методов геномной инженерии // Мол. генетика, микробиол. и вирусол. – 1994. – №5. – С. 32-34.
10. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Гасанов Н.А. Проблемы клинической фармакогенетики на современном этапе // Клини. мед. – 2007. – Т. 85, №2. – С. 58-63.
11. Кукес В., Сычев Д., Бруслик Т. и др. Изучение транспортеров лекарственных средств как новая возможность персонализации фармакотерапии // Врач. – 2007. – №5. – С. 2-5.
12. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Гасанов Н.А. Проблемы клинической фармакогенетики на современном этапе // Клини. мед. – 2007. – Т. 85, №2. – С. 58-63.
13. Маджидов В.М. Бруцеллез: Руководство по зоонозам и паразитарным заболеваниям. – Ташкент: Медицина, 2000. – С. 3-55.
14. Мирзаева М.А. Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики и профилактики бруцеллеза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 45 с.
15. Нанаева Г.К., Исмаилова Ж.С., Сергеева Г.С. Новые подходы в лечении бруцеллеза (Обзор зарубежной и отечественной литературы). <http://rudocs.exdat.com/docs/index-134962.html> (дата обращения: 17.01.2014 г.).
16. Нурпейсова А.Х. Клинико-лабораторные критерии диагностики и эффективности терапии хронического бруцеллеза: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2009. – 171 с.
17. Польщикова Н.Н., Желудков М.М., Никифоров В.Н. и др. Трудности оценки активности хронического бруцеллеза и выборов методов терапии // Сов. мед. – 1989. – №11. – С. 109-110.
18. Сафонова А.Д., Камышева В.Ф., Михайлов Ю.Д. и др. Бруцеллез в Омской области // Зоонозы: Актуальные проблемы в клинике и эксперименте: Сб. науч. тр. 6-й Респ. науч.-практ. конф. – Махачкала, 2000. – С. 43-45.
19. Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Шульдяков А.А. Бруцеллез. Современные подходы к терапии: Пособие для врачей. – Саратов: Санкт-Петербург, 2006. – 28 с.

20. Сергеева И.В. Ошибки в диагностике хронического бруцеллеза // Соврем. пробл. науки и образования. – 2013. – №4. URL: [www.science-education.ru/110-9838](http://www.science-education.ru/110-9838) (дата обращения: 17.01.2014).

21. Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Раменская Г.В. и др. Фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транспортеров для персонализации фармакотерапии в кардиологии (российский опыт): фармакогенетические исследования CYP2C9 // Клин. фармакол. и терапия. – 2007. – №3. – С. 44-48.

22. Фазылов В.Х. и др. Диагностика и лечение хронического бруцеллеза в реальной практике // Практ. медицина. – 2014. – №7 (83). – С. 72-75.

23. Черкасский В.Л., Иванов А.А. Эпидемиологическая ситуация по зоонозам в России // Эпидемиол. и инф. бол. – 2006. – №2. – С. 12-13.

24. Avdikou I., Maira V., Alamanos Y. Epidemiology of human brucellosis in a defined area of Northwestern Greece // Epidemiol. Infect. – 2005. – Vol. 133, №5. – P. 905-910.

25. Ariza J., Bosilkovski M., Cascio A. et al. Perspectives for the Treatment of Brucellosis in the 21st Century: The Ioannina Recommendations // PLoS Med. – 2007. – Vol. 4 (Is. 12). – P. 1872-1878.

26. Alp E., Koc R.K., Durak A.C. et al. Doxycycline plus streptomycin versus ciprofloxacin plus rifampicin in spinal brucellosis // BMC Infect. Dis. – 2006. – Vol. 6. – P. 72.

27. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – Vol. 97, №7. – P. 3473-3478.

28. Johne A., Kopke K., Gerloff T. et al. Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene // Clin. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 72, №5. – P. 584-594.

29. Contreras-Rodriguez A., Ramirez-Zavala B., Contreras A. Purification and characterization of an immunogenic aminopeptidase of *Brucella melitensis* // Infect. Immun. – 2003. – Vol. 71, №9. – P. 5238-5244.

30. Corbel M. Brucellosis in Humans and Animals: FAO, OIE, WHO. Available: <http://www.who.int/csr/resources/publications/Brucellosis.pdf> (Дата обращения: январь 2014 г.).

31. Corbel M.J. Brucellosis in humans and animals. – World Organisation for Animal Health; WHO, 2006. – 89 p.

32. Doyle T.J., Bryan R.T. Infectious diseases morbidity in the U.S. region bordering Mexico, 1990-1998 // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 182, №5. – P. 1503-1510.

33. Falagas M.E., Bliziotis I.A. Quinolones for treatment of human

brucellosis: critical review of the evidence from microbiological and clinical studies // Antimicrob. Agents Chemother. – 2006. – Vol. 50. – P. 22-33.

34. Kerb R. Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy // Cancer Lett. – 2006. – Vol. 234. – P. 4-33.

35. Kurata Y., Ieiri I., Kimura M. et al. Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein // Clin. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 72, №2. – P. 209-219.

36. Mahajan N.K., Kulshreshtha R.C., Malik G., Dahiya J.P. Immunogenicity of major cell surface protein(s) of *Brucella melitensis* Rev 1 // Vet. Res. Commun. – 2005. – Vol. 29, №3. – P. 189-199.

37. Moscow G.A., Cowan K.H. Multidrug resistance // J. Natl. Inst. – 1988. – Vol. 80. – P. 144.

38. Shamelian S.O. Diagnosis and treatment of brucellosis // Neth. J. Med. – 2000. – Vol. 56, №5. – P. 198-200.

39. Solera J. Treatment of human brucellosis // J. Med. Liban. – 2000. – Vol. 48. – P. 255.

40. Zheludkov M.M., Tsirelson L.E., Kulakov Y.K. Human brucellosis in Russia // Mat. Intern. Confer. Brucellosis 2008. – L., 2008. – P. 125.

**СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ БРУЦЕЛЛЕЗА**

Миррахимова Н.М., Ахмедова Х.Ю., Рузимурадов М.А., Ибрагимов А.А.

*Бруцеллез – особо опасная и социально значимая инфекция, приносящая значительный экономический ущерб и определяющая высокий уровень инвалидности больных не только из-за свойств самого возбудителя, но и в результате генетических особенностей макроорганизма, которыми обусловлено около 50%, а по некоторым данным, до 90% всех «неблагоприятных» ответов на лекарственные средства. Одним из наиболее изученных на сегодняшний день генетических факторов, имеющих важное клиническое значение, является полиморфизм гена множественной лекарственной устойчивости (МЛУ/MDR1/Multidrug resistance 1) кодирующий лекарственный транспортер гликопротеин – P (Pgp).*

**Ключевые слова:** эпидемиология, клиника, диагностика, лечение бруцеллеза, ген множественной лекарственной устойчивости макроорганизма.



**ЗНАЧИМОСТЬ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Нишанов Д.А., Абдуллаходжаева М.С., Абдужаббаров С.Б., Мадалиев А.А., Хамидов С.Ю.

**ЙЎҒОН ИЧАК ҲАВФЛИ ЎСМАЛАРИ ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИДА МОЛЕКУЛЯР-БИОЛОГИК ОМИЛЛАРНИНГ АҲАМИЯТИ (АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ)**

Нишанов Д.А., Абдуллаходжаева М.С., Абдужаббаров С.Б., Мадалиев А.А., Хамидов С.Ю.

**SIGNIFICANCE OF MOLECULAR-BIOLOGICAL FACTORS IN PREDICTING THE EFFECTIVENESS OF THERAPY IN COLON CANCER**

Nishanov D.A., Abdullakhodjayeva M.S., Abdujabborov S.B., Madaliyev A.A., Khamidov S.Yu.

*Республиканский онкологический научный центр*

Йўғон ичак ҳавфли ўсмалари жарроҳлик даволашда унинг ҳажмини аниқлаш, беморларда хусусий кимётерапияни режалашни, ўсмаларни қайталаниши ва беморларнинг яшовчанлигини олдиндан белгилаш имкониятини берувчи молекуляр-биологик омиллар таҳлили қилинган. Бундай омилларга Ki-67 антигени, Bcl-2 оқсили, nm23, pS2, E-кадгерин, CD68, CD20 В-хужайра, CD3 Т-хужайралар маркерлари, матрикс металлопротеиназалар, HER2/neu онкопротеини ва бошқалар кирди. Аммо уларнинг сезувчанлигининг юқори эмаслиги амалиётда исботланмоқда. Турли хилдаги молекуляр маркерларни комплекс қўлланилиши касаллик кечишини самарали индивидуал прогнослаш имкониятини яратиши мумкин.

**Калит сўзлар:** ангиопоэтинлар, Ki-67 антигени, p21 ва p27, Bcl-2, nm23, pS2 оқсиллари, хужайралараро матрикс, дендрит хужайралар, E-кадгерин, CD68, В-хужайраларининг CD20, Т-хужайраларининг CD3, CA-19-9 маркерлари.

The review article is devoted to the study of molecular-biological factors for colon cancer, which can contribute to a better definition of the volume of surgical intervention, individual program planning and forecasting treatment of patients' survival and recurrence. Currently, among these factors, isolated primarily antigen Ki-67, Bcl-2, nm23, pS2 protein's, E-cadherin, the marker CD68, a marker of B cell CD20, a marker of T cell CD3, matrix metalloproteinase oncoprotein HER2 / neu, p53 tumor marker, proteoglycan CD44, carcinoembryonic antigen, thymidylate synthase, fibroblast growth factor, cyclins cytokine VEGF and S100-proteins. Despite the high hopes that were pinned by researchers at the tumor markers, the practice often shows their low sensitivity. However, the integrated use of various molecular markers, may contribute to the development of effective models of individual prognosis of the disease.

**Key words:** angiopoietins, antigen Ki-67, proteins p21 and p27, Bcl-2 protein, protein nm23, protein pS2, extracellular matrix (ECM), dendritic cells (DC), E-cadherin, marker CD68, marker of B cell CD20, T cell marker CD3, marker CA-19-9, etc.

Заболваемость и лечение рака толстой кишки (РТК) остается актуальной проблемой на протяжении последних десятилетий, при этом во всём мире отмечается неуклонная тенденция к росту этой онкопатологии [2,12]. До сих пор ведущим в лечении РТК остается хирургический метод, что обусловлено большим числом пациентов с поздними стадиями заболевания, а также низкой чувствительностью злокачественных опухолей толстой кишки к химиолучевым методам воздействия. Выбор метода оперативного пособия при РТК зависит от локализации и распространенности опухолевого процесса, формы роста, морфологии опухоли, наличия или отсутствия лимфогенных и гематогенных метастазов и общего состояния больного [1,14].

В то же время, решение вопроса о целесообразности выполнения таких операций при РТК во многом определяется такими субъективными факторами, как позиция конкретного исполнителя, а также уровень его подготовки. Поэтому на современном этапе развития онкохирургии при выборе метода хирургического лечения больных РТК актуальной является необходимость широкого использования последних достижений в области клинико-лабораторной диагностики. Расширение показаний к функционально сберегательным операциям должно идти параллельно с поиском молекулярно-биологических факторов и формированием на их основе четких критериев к их выполнению, с учётом сравнительного анализа отдаленных результатов лечения и обязательным учетом патоморфологических характеристик опухоли [1,4,5,16].

Улучшение отдаленных результатов лечения РТК сопряжено с решением ряда проблем, и прежде всего с совершенствованием методов оценки биологических свойств опухоли,

что стало возможным благодаря внедрению в клиническую практику иммуногистохимических методов диагностики [3]. Изучение экспрессии молекулярно-биологических маркеров представляет большой интерес для более четкого определения стадии заболевания, планирования индивидуальной программы лечения, отбора больных для проведения таргетной терапии, прогнозирования выживаемости и составления персональной программы мониторинга [4,5].

Основные факторы, влияющие на прогноз заболевания. В возникновении РТК доказана роль генных нарушений, приводящих к нарушению процесса апоптоза эндотелиальных клеток толстой кишки, которые могут возникать как спонтанно, так и под воздействием различных канцерогенных факторов [13,22]. Установлена также зависимость частоты инвазии от гистологического строения опухоли. В этом плане наиболее неблагоприятными являются слизистая аденокарцинома, перстневидно-клеточный рак, недифференцированный и неклассифицируемый рак. Немаловажными факторами прогноза, по разным данным, являются такие морфологические критерии как периваскулярная и периневральная инвазия, а также степень дифференцировки опухоли [1,6,35].

Существуют данные о том, что высокий процент анеуплоидии ДНК и клеток в S-фазе является признаком высокой частоты рецидивов и низкой выживаемости оперированных больных в стадии В2 по Dukes [4]. Было также показано, что в процессе канцерогенеза происходит увеличение активности ядрышковых организаторов в ядрах клеток [3,5].

Необходимо отметить, что агрессивность опухолевого процесса в группах больных со сходными клиническими и морфологическими признаками заболевания часто имеет

значительные различия. Предполагают, что эти различия обусловлены молекулярными особенностями опухолей и могут служить дополнительными факторами, на основании которых можно прогнозировать метастазирование и выживаемость больных РТК [3].

Последние стремительные успехи в области молекулярной биологии и молекулярной клинической диагностики позволили выделить целый ряд молекулярных маркеров, наиболее часто ассоциирующихся с прогрессированием РТК [34]. Некоторые диагностически значимые маркеры могут быть достаточно полезными при выборе правильной тактики лечения, а также для контроля ответа опухоли на проводимое лечение [4,7,13].

Основой для выделения клинически значимых молекулярных факторов послужило открытие наблюдаемых в процессе развития и прогрессии опухоли структурных и функциональных изменения онкогенов и генов-супрессоров [8]. Особенности экспрессии кодируемых этими генами белков могут выявляться иммуногистохимическими методами в клетках РТК и служить специфическими показателями биологической активности раковых клеток. Кроме того, расширяются возможности для биохимического определения растворимых рецепторов антигенов в сыворотке крови больных РТК и в ткани опухоли с помощью иммуноферментных методов [6,22].

Оценка пролиферативной активности (ПА) опухоли толстой кишки. Пролиферативная активность является более важным прогностическим фактором в отношении выживаемости, чем тип роста опухоли или количество метастазов. Диагностически значимым маркером при определении ПА недавно признан антиген Ki-67. Ki-67 экспрессируется у 33% больных РТК, кроме того, его экспрессия положительно коррелирует с эффективностью проведения химиолучевой терапии [25]. Следует отметить, что в случае высокого уровня экспрессии Ki-67 пятилетняя безрецидивная выживаемость после химиолучевого лечения отмечена у 91% больных РТК, в случае низкого уровня – у 34% [3,21].

Важным ферментом синтеза ДНК является тимидилатсинтетаза (ТС), при повышении уровня экспрессии которой возрастает ПА клеток РТК. Высокий уровень экспрессии ТС в первичной опухоли определяется в среднем у 70-72% больных РТК [13]. ТС является мишенью для флуороурацила, который широко используют в химиотерапии РТК, поэтому внутриклеточная концентрация ТС также может быть индикатором клинического эффекта проводимой химиотерапии с использованием этого препарата [15]. Кроме того, уровень ТС является прогностическим фактором в отношении рецидивов и метастазов, а также безрецидивной и общей выживаемости больных РТК. Для пациентов с низким уровнем экспрессии ТС характерен более благоприятный прогноз по сравнению с таковым у пациентов, у которых отмечается высокий уровень экспрессии этого маркера [8,31].

Факторы апоптоза. Опухолевый супрессор p53 является центральным интегратором клеточного ответа на стресс, повреждение ДНК, а также играет важную роль в процессах канцерогенеза. В результате мутаций p53 трансформируется в онкоген, запуская экспрессию генов, негативно регулирующих клеточный цикл или вызывающих апоптоз. Белок p53 способствует остановке клеточного цикла в ответ на повреждение ДНК. Было показано, что гиперэкспрессия p53 в ткани РТК, которая встречается в 43-59% случаев, ассоциируется со сниженной дифференцировкой опухоли, распространенной стадией опухолевого процесса, ранним развитием рецидивов и метастазов [13,20,21].

Важную роль в регуляции экспрессии p53 играют белки p21 и p27, которые являются одними из основных ин-

гибиторов циклинзависимых киназ. Так, p21 экспрессируется в опухолевых клетках у 33-67% больных РТК и чем ниже уровень экспрессии p21 до предоперационного химиолучевого лечения, тем лучше отдаленные результаты лечения [32]. Установлено, что экспрессия p21 связана с частотой развития метастазов и выживаемостью больных РТК. Доказано, что безрецидивная выживаемость лучше у больных с низким уровнем экспрессии p21 [24], по данным других авторов при уровне экспрессии p21 в клетках опухоли более 50%, у больных РТК отмечается достаточно благоприятный прогноз в отношении выживаемости [21].

Экспрессия p27 в аденокарциноме толстой кишки и нормальной слизистой оболочке кишечника определяется в 40-54% опухолей и у 80% пациентов. Было установлено, что экспрессия p27 в опухолях больных РТК является независимым благоприятным прогностическим признаком в отношении общей выживаемости. Некоторые авторы отмечают, что снижение экспрессии p27 в опухолях больных РТК менее чем до 50% является неблагоприятным прогностическим признаком [29]. По данным других авторов, экспрессия p27 в опухолевых клетках влияет на эффективность химиолучевого лечения у больных с местно-распространенным РТК, безрецидивная выживаемость после лечения была лучше в группе пациентов без экспрессии p27 до начала проведения терапии [32].

У больных метастатическим РТК экспрессия p21 и p27 в опухоли является неблагоприятным прогностическим признаком. При отсутствии экспрессии этих маркеров медиана выживаемости больных с метастатическим РТК составила 22 месяца, тогда как при экспрессии в опухоли одного из маркеров – 15 месяцев, а обоих маркеров – всего 10 месяцев [29]. Однако следует отметить, что некоторые исследователи вообще не выявили прогностического значения экспрессии p27 у больных РТК [20].

Белок Bcl-2, кодирующийся геном Bcl-2, также является регулятором апоптоза при РТК и в норме экспрессируется клетками, выстилающими донную часть крипт толстого кишечника. При этом экспрессия Bcl-2 при РТК стадии В по Dukes' ассоциируется с лучшей выживаемостью больных, соответственно тем пациентам, чьи опухоли не экспрессируют Bcl-2, целесообразно проводить адъювантную терапию. Экспрессия Bcl-2 определяется в 29-53% опухолей у больных РТК [21]. Высокий уровень экспрессии Bcl-2 у больных РТК II стадии ассоциируется с высокой 5-летней выживаемостью (до 98%), а также низким риском развития рецидивов. При низком уровне экспрессии Bcl-2 в опухоли 5-летняя выживаемость больных РТК снижается до 70%, а также повышается риск возникновения рецидивов [22]. Однако некоторые авторы не установили связи между реакцией опухоли на химиолучевую терапию, выживаемостью больных РТК и уровнем экспрессии Bcl-2 в клетках РТК [5,6].

Онкоспецифические маркеры и факторы роста. Наиболее известным маркером РТК является раковоэмбриональный антиген (РЭА), открытый в 1965 г. Gold и Freedman. РЭА представляет собой гликопротеид, располагающийся в периферических слоях клеточной мембраны. Как опухолевый маркер он обладает рядом недостатков. Во-первых, РЭА не выявляется у 40% больных РТК, во-вторых, имеет низкую специфичность, поскольку повышение его уровня выявляется при других злокачественных опухолях и при неопухолевых заболеваниях. Поэтому РЭА не нашел применения в первичной диагностике РТК. Повышение уровня РЭА отмечается в запущенных стадиях опухолевого процесса.

Высокий уровень маркера часто выявляется при метастазах в печени, реже при локальном раке. После радикального лечения уровень РЭА в крови больного, как правило, снижается по отношению к исходному значению или

до нормы. Высокий уровень РЭА после операции является неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о неадекватности проведенного лечения, что сопровождается увеличением вероятности рецидива и уменьшением выживаемости. Систематическое определение уровня РЭА у больных после радикального лечения позволяет выявить рецидив. Повышение уровня РЭА в плазме больного более чем в 2 раза по сравнению с исходным (послеоперационным) или показатель 10 нг/мл может считаться сигналом тревоги. В этом случае необходимо углубленное обследование больного с целью выявления рецидива [4,18,19].

Прогностическое значение при РТК имеет еще один широко определяемый маркер – СА-19-9. Если его уровень превышает 37 ед/мл, риск смерти в течение 3-х лет после операции в 4 раза выше, чем у тех больных, у которых этот показатель отрицательный или более низкий [4,5].

Факторы роста (эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста- $\alpha$ , амфигулин, гепарин-связывающий фактор роста, херегулин и бетацеллюлин), а также рецепторы к эпидермальному (ErbB1/HER1, ErbB2/HER2, ErbB3/HER3, ErbB4/HER4) и инсулиноподобным (IGFR) факторам роста влияют на рост и регенерацию слизистой оболочки кишечника, а также могут быть непосредственно связаны с прогрессированием РТК. Помимо структуры, эти рецепторы отличаются между собой относительной специфичностью и родством к различным общим лигандам [9,16,33].

Гиперэкспрессия онкопротена ErbB2 (HER2/neu), являющегося рецептором эпидермального фактора роста 2-го типа, придающего клеткам свойство неограниченного деления, служит фактором риска рецидива заболевания для ряда опухолей: рака молочной железы, толстой кишки, легкого и др. ErbB2 – это ещё один перспективный прогностический маркер неблагоприятного исхода, частоты метастазирования при РТК. Сверхэкспрессия ErbB2 (Hercept-Test) служит показанием к назначению химиотерапевтических препаратов (в частности герцептина) [27,34].

Различные белковые факторы. Для исследования клеточного цикла используются циклины – белки, оказывающие регулирующий эффект на рост активированной клетки. Этот эффект реализуется посредством активации циклинзависимых киназ (Cdk2). В настоящее время принята классификация циклинов в соответствии с фазами клеточного цикла: циклины фазы G1 – D1, D2 и D3, циклины S-фазы – А и Е, фазы G2/M – В1 и В2. Уровень циклинов направленно меняется в ходе клеточного цикла таким образом, что в каждой стадии цикла активен обычно только один определенный комплекс Cdk. Прогрессию фаз G1>S регулируют циклин D-, E- и A-зависимые киназы, а фаз G2>M – циклин-B-зависимые [5,24].

Белок pS2, имеющий важное прогностическое значение при раке молочной железы, также экспрессируется у 89% больных РТК, при этом в опухоли определяется достоверно более высокий уровень pS2, чем в нормальной слизистой оболочке кишечника. Уровень экспрессии pS2 намного выше в дистально расположенных опухолях ободочной кишки, а также в опухолях прямой кишки. По данным ряда авторов, pS2 играет роль в канцерогенезе РТК, но достоверного прогностического значения этого маркера не установлено [3,6].

Белок nm23 является одним из маркеров клеточной пролиферации, дифференцировки и контроля метастазирования опухоли [3]. Ряд исследователей доказали, что экспрессия nm23 в опухолях больных РТК является благоприятным прогностическим фактором [20]. В то же время встречаются данные, что экспрессия nm23 у больных РТК, напротив, коррелирует с риском развития метастазов и не-

благоприятным прогнозом [4]. Согласно другим данным, экспрессия nm23 является независимым прогностическим фактором развития отдаленных метастазов и выживаемости больных РТК [3]. Несмотря на это, некоторые исследователи не наблюдали прогностической роли nm23 [5].

В норме в слизистой прямой кишки мембранный белок MUC1 не синтезируется, но его экспрессия характерна для РПК. Гиперэкспрессия MUC1 в РПК связана со снижением степени дифференцировки опухолевых клеток. При неопластической трансформации наблюдается связывание MUC1с рецепторами эпидермальных факторов роста и тирозинкиназы, что способствует активации ряда клеточных сигнальных систем [5,6].

S100-протеины представляют собой кальций-связывающие протеины, которые являются маркером дендритных клеток (ДК), которые присутствуют в следовых количествах во всех органах, в том числе и в слизистой кишечника. Миелоидные предшественники дифференцируются в классические эпителиальные CD1a и неэпителиальные тканевые ДК, которые мигрируют через лимфатические узлы в Т-зависимые области вторичных лимфоидных органов. В результате происходит стимуляция клонов нативных Т-клеток, играющих основную роль в развитии противоопухолевого иммунитета [3,7].

Внутриклеточные факторы. Об опухолевой прогрессии можно косвенно судить по состоянию сосудов микроциркуляторного русла и более крупных сосудов. Опухоль, достигая в диаметре более 1 мм, приобретает возможность метастазирования с началом ангиогенеза в ней. Во взрослом организме определяющую роль в ангиогенезе играют основной фактор роста фибробластов и VEGF [10,23]. VEGF – цитокин, действующий как специфический митоген для эндотелиальной клетки (ЭК) и фактор, индуцирующий повышение проницаемости сосудов. В норме VEGF экспрессируют активированные макрофаги, эпителиальные и мезангиальные клетки клубочков почек, тромбоциты и кератиноциты [30].

Пролиферации ЭК способствует также ряд других факторов: сосудистые эндотелиальные кадгерин (КГ) и ангиопоэтины (АГП-1 и АГП-2). В опухолевом ангиогенезе большую роль играют ангиостатин и эндостатин. В образовании сосудов важна способность ЭК к адгезии к тромбоцитам и эндотелиальным КГ [11]. В норме гетеротипическая адгезия проявляется связью ЭК с форменными элементами крови. В условиях патологии способность к адгезии с ЭК и циркулирующими элементами крови приобретают и клетки опухоли. Это происходит при инвазии опухоли в сосуды, а затем во внеклеточный матрикс (ВКМ) и является одним из основных механизмов распространения неопластического процесса и метастазирования [17,26].

Важным маркером прогрессирования злокачественного процесса может быть нарушение адгезии между клетками. Одними из основных молекул, обеспечивающих прочность адгезивных связей, являются E-кадгерин и протеогликан CD44 [11], снижение уровня экспрессии которых в опухолевых клетках больных РТК связывают с повышенным риском развития метастазов и неблагоприятным прогнозом [26].

Важную роль в прогрессировании РТК играют матриксные металлопротеиназы (ММП), которые участвуют в разрушении экстрацеллюлярного матрикса, ангиогенезе опухоли; они также взаимодействуют с факторами роста и их рецепторами, медиаторами апоптоза и молекулами клеточной адгезии [28]. Обнаружен более высокий уровень экспрессии ММП в плазме крови и опухолевых клетках у больных РТК по сравнению с таковыми в плазме крови здоровых лиц и в нормальной слизистой оболочке



кишечника. Экспрессия ММП-2 определяется в 68,8% опухолях больных РТК [4]. Некоторые авторы установили, что уровень ММП в плазме крови и клетках опухоли у больных РТК коррелирует с метастатической активностью и инвазией опухоли в окружающие ткани, а также стадией заболевания и клиническим прогнозом [5,28].

В последние годы изучают влияние экспрессии фермента циклооксигеназы-2 (COX-2) на прогрессирование РТК. Установлено, что COX-2 влияет на неоангиогенез опухоли и отдаленное метастазирование у данной категории больных. Существует мнение, что уровень экспрессии COX-2 может коррелировать со стадией РТК, но для определения прогностического значения экспрессии COX-2 необходимы дальнейшие исследования [3,5].

Опубликовано значительное количество работ, посвященных влиянию оксида азота (NO), а также ферментов его синтеза на развитие и прогрессирование РТК. Экспрессия iNOS в опухоли отмечается у 20-50% больных РТК, однако имеющиеся данные о возможном влиянии экспрессии iNOS на прогноз заболевания носят весьма противоречивый характер. Согласно результатам ряда исследований, при экспрессии iNOS метастазы в лимфатические узлы обнаруживают у 63% больных, а при отсутствии таковой – у 30% [4]. Другие исследователи не выявили прогностического значения iNOS [5].

Современные эпидемиологические, экспериментальные и клинические данные подтверждают гипотезу о влиянии эстрогенов на развитие и прогрессирование РТК. Экспрессию рецепторов эстрогенов (РЭ) определяют у 60-91% больных РТК, тогда как в нормальной слизистой оболочке кишечника – всего в 30% случаев [3]. Существуют сведения, что экспрессия РЭ опухолевыми клетками положительно коррелирует с благоприятным течением заболевания и выживаемостью больных РТК [5].

#### Заключение

В настоящее время комплексный анализ факторов, участвующих в поддержании тканевого гомеостаза РТК, включает в себя, прежде всего, антиген Ki-67, белки p21 и p27, Bcl-2, nm23, pS2, E-кадгерин, маркер CD68, маркер В-клеток CD20, маркер Т-клеток CD3, маркер CA-19-9, матриксные металлопротеиназы, мембранный белок MUC1, онкопротеин ErbB2 (HER2/neu), опухолевый супрессор p53, протеогликан CD44, раковоэмбриональный антиген, тимидилатсинтетаза, фактор роста фибробластов, циклины, цитокин VEGF и S100-протеины [4,6,14,22,25,35].

В то же время, несмотря на большие надежды, которые возлагались исследователями на опухолевые маркеры как на средство повышения степени выявляемости ранних форм РТК, практика показывает, что их чувствительность обычно колеблется между 10 и 30%, значительно увеличивается по мере нарастания клинической манифестации и может достигать 90%. Однако ни один из онкомаркеров не обладает 100% чувствительностью и специфичностью, они не могут указывать на развитие опухоли на доклинической стадии, величина их сильно варьирует в зависимости от массы, стадии и метастазирования РТК. Ещё одной из причин немногочисленного внедрения молекулярных маркеров в диагностическую практику является высокая стоимость подобных исследований и сложность интерпретации данных множества прогностических факторов [5,16,21,30].

Таким образом, на сегодняшний день существует достаточно много молекулярных маркеров прогрессирования РТК, уровень экспрессии которых зачастую может ассоциироваться с высоким риском развития рецидивов или отдаленного метастазирования, а также позволяют контролировать результаты проведенного лечения и в

некоторых случаях даже прогнозировать выживаемость больных РТК. Комплексное использование различных молекулярных маркеров может способствовать разработкам эффективных моделей индивидуального прогнозирования течения заболевания. Представляется целесообразным дальнейшее изучение диагностической значимости существующих и поиск новых маркеров, имеющих прогностическое значение при РТК [3,6,15].

#### Литература

1. Барсуков Ю.А., Кныш В.И. Современные возможности лечения колоректального рака // *Соврем. онкол.* – 2006. – Т. 8, №2. – С.7-16.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в России и странах СНГ в 2008 г. // *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* – 2010. – Т. 21, №2 (прил.1). – С. 52-86.
3. Делекторская В.В. Молекулярно-биологические маркеры метастазирования и прогноза при раке толстой кишки: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 240 с.
4. Завалишина Л.Э. Молекулярно-биологические факторы инвазивного роста и метастазирования рака при морфологическом исследовании: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2006. – 292 с.
5. Имянитов Е.Н. Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация лечения // *Практ. онкол.* – 2005. – Т. 6, №2. – С. 65-70.
6. Корсакова Н.А. Иммунофенотипическая характеристика клеток эпителиальных новообразований толстой кишки: Дис. .... канд. мед. наук. – М., 2007. – 135 с.
7. Олейник Е.К., Шибяев М.И., Олейник В.М. Динамика экспрессии маркеров активации лимфоцитов больных с опухолями желудочно-кишечного тракта на различных стадиях заболевания // *Вопр. онкол.* – 2005. – Т. 51, №5. – С. 571-574.
8. Anderson D.D., Woeller C.F., Chiang E.P. et al. Serine hydroxymethyltransferase anchors de novo thymidylate synthesis pathway to nuclear lamina for DNA synthesis // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287, №10. -P.7051-7062.
9. Azria D., Bibeau F., Barbier N. et al. Prognostic impact of epidermal growth factor receptor (EGFR) expression on loco-regional recurrence after preoperative radiotherapy in rectal cancer // *BMC Cancer.* – 2005. – Vol. 5. – P. 62.
10. Bendardaf R., Buhmeida A., Hilska M. et al. VEGF-1 expression in colorectal cancer is associated with disease localization, stage, and long-term disease-specific survival // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol. 28, №6B. – P. 3865-3870.
11. Bendardaf R., Elzagheid A., Lamlum H. et al. E-cadherin, CD44s and CD44v6 correlate with tumor differentiation in colorectal cancer // *Oncol. Rep.* – 2005. – Vol. 13, №5. – P. 831-835.
12. Boyle P., Leon M.E. Epidemiology of colorectal cancer // *Brit. Med. Bull.* – 2002. – Vol. 64. – P. 1-25.
13. Broll R., Busch P., Duchrow M. et al. Influence of thymidylate synthase and p53 protein expression on clinical outcome in patients with colorectal cancer // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2005. – Vol. 20, №2. – P. 94-102.
14. Chin C.C., Wang J.Y., Yeh C.Y. et al. Metastatic lymph node ratio is a more precise predictor of prognosis than number of lymph node metastases in stage III colon cancer // *Int. J. Colorectal. Dis.* – 2009. – Vol. 24. – P. 1297-1302.
15. Conradi L-C., Bleckmann A., Schirmer M. et al. Thymidylate synthase as a prognostic biomarker for locally advanced rectal cancer after multimodal treatment // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18, №9. – P. 2442-2452.
16. Deng Y., Kurland B.F., Wang J. et al. High epidermal growth factor receptor expression in metastatic colorectal cancer lymph nodes may be more prognostic of poor survival than in primary tumor // *Amer. J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 32, №3. – P. 245-252.
17. Filiz A.I., Senol Z., Sucullu I. The survival effect of E-cadherin and catenins in colorectal carcinomas // *Colorectal. Dis.* – 2010. – Vol. 12, №12. – P. 1223-1230.
18. Nicholson B.D., Shinkins B., Pathiraja I. et al. Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 10, №12. – P. CD011134.
19. Sorensen C.G., Karlsson W.K., Pommergaard H.C. et al. The diagnostic accuracy of carcinoembryonic antigen to detect colorectal cancer recurrence – A systematic review // *Int. J. Surg.* – 2015. – Vol. 15. – P. S1743-1747.
20. Guan-Zhen Y., Ying C., Can-Rong N. et al. Reduced protein expression of metastasis-related genes (nm23, KISS1, KAI1 and p53) in lymph node and liver metastases of gastric cancer // *Int. J. Exp. Pathol.* – 2007. – Vol. 88, №3. – P. 175-183.

21. Gurzu S., Jung J., Mezei T., Pávai Z. The correlation between the immunostains for p53 and Ki67 with bcl-2 expression and classical prognostic factors in colorectal carcinomas // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2007. – Vol. 48, №2. – P. 95-99.
22. Guzinska-Ustymowicz K., Pryczynicz A., Kemona A., Czyzewska J. Correlation between proliferation markers: PCNA, Ki-67, MCM-2 and antiapoptotic protein Bcl-2 in colorectal cancer // Anticancer Res. – 2009. – Vol. 29, №8. – P. 3049-3052.
23. Hanrahan V., Currie M.J., Gunningham S.P. et al. The angiogenic switch for vascular endothelial growth factor (VEGF)-A, VEGF-B, VEGF-C, and VEGF-D in the adenoma-carcinoma sequence during colorectal cancer progression // J. Pathol. – 2003. – Vol. 200, №2. – P.183-194.
24. Holland T.A., Elder J., McCloud J.M. et al. Subcellular localisation of cyclin D1 protein in colorectal tumours is associated with p21 (WAF1/CIP1) expression and correlates with patient survival // Int. J. Cancer. – 2001. – Vol. 95, №5. – P. 302-306.
25. Huh J.W., Lee J.H., Kim H.R. Expression of p16, p53, and Ki-67 in colorectal adenocarcinoma: a study of 356 surgically resected cases // Hepatogastroenterology. – 2010. – Vol. 57 (101). – P. 734-740.
26. Karamitopoulou E., Zlobec I., Patsouris E. et al. Loss of E-cadherin independently predicts the lymph node status in colorectal cancer // Pathology. – 2011. – Vol. 43, №2. – P.133-137.
27. Kim J.Y., Bae B.N., Kwon J.E. et al. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor in colorectal adenocarcinoma // APMS. – 2011. – Vol. 119, №7. – P. 449-459.
28. Langenskiöld M., Holmdahl L., Falk P., Ivarsson M.L. Increased plasma MMP-2 protein expression in lymph node-positive patients with colorectal cancer // Int. J. Colorectal. Dis. – 2005. – Vol. 20, №3. – P. 245-252.
29. Li G.Q., Zhang H.F. Mad2 and p27 expression profiles in colorectal cancer and its clinical significance // Wld J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10 (21). – P. 3218-3220.
30. Liu H., Wan D., Pan Z. et al. Expression and biological significance of leptin, leptin receptor, VEGF, and CD34 in colorectal carcinoma // Cell. Biochem. Biophys. – 2011. – Vol. 60, №3. – P. 241-244.
31. Liu Y., Xia Q., Jia Y. et al. Significance of differential expression of thymidylate synthase in normal and primary tumor tissues from patients with colorectal cancer // J. Hematol. Oncol. – 2011. – Vol. 33, №4. – P. 1-2.
32. Prall F., Ostwald C., Nizze H., Barten M. Expression profiling of colorectal carcinomas using tissue microarrays: cell cycle regulatory proteins p21, p27, and p53 as immunohistochemical prognostic markers in univariate and multivariate analysis // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. – 2004. – Vol. 12, №2. – P. 111-121.

33. Rego R.L., Foster N.R., Smyrk T.C. Prognostic effect of activated EGFR expression in human colon carcinomas: comparison with EGFR status // Brit. J. Cancer. – 2010. – Vol. 102, №1. – P. 165-172.

34. Yang D., Schneider S., Azuma M. et al. Gene expression levels of epidermal growth factor receptor, surviving, and vascular endothelial growth factor as molecular markers of lymph node involvement in patients with locally advanced rectal cancer // Clin. Colorectal Cancer. – 2006. – Vol. 6, №4. – P. 305-311.

35. Zlobec I., Holler S., Tornillo L. et al. Combined histomorphologic and immunohistochemical phenotype to predict the presence of vascular invasion in colon cancer // Dis. Colon. Rectum. – 2009. – Vol. 52, №6. – P. 1114-1121.

#### **ЗНАЧИМОСТЬ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ**

Нишанов Д.А., Абдуллаходжаева М.С., Абдужаббаров С.Б.,  
Мадалиев А.А., Хамидов С.Ю.

*Описаны молекулярно-биологические факторы при раке толстой кишки, которые могут способствовать более четкому определению объёма хирургического вмешательства, планированию индивидуальной программы лечения больных и прогнозированию выживаемости и рецидивирования. В настоящее время среди таких факторов выделяют, прежде всего, антиген Ki-67, белки Bcl-2, nm23, pS2, E-кадгерин, маркер CD68, маркер В-клеток CD20, маркер Т-клеток CD3, матриксные металлопротеиназы, онкопротейн HER2/neu и некоторые другие. Несмотря на большие надежды, которые возлагались исследователями на опухолевые маркеры, практика часто показывает их невысокую чувствительность. Однако комплексное использование различных молекулярных маркеров может способствовать разработкам эффективных моделей индивидуального прогнозирования течения заболевания.*

**Ключевые слова:** ангиопоэтины, антиген Ki-67, белки p21 и p27, белок Bcl-2, белок nm23, белок pS2, внеклеточный матрикс, дендритные клетки, E-кадгерин, маркер CD68, маркер В-клеток CD20, маркер Т-клеток CD3, маркер CA-19-9 и др.



**ВРОЖДЕННЫЕ РАСЩЕЛИНЫ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА**

Шамсиев Ж.А., Шамсиев Р.А.

**ЮҚОРИ ЛАБ ВА ТАНГЛАЙНИНГ ТУҒМА БИТМАСЛИГИ**

Шамсиев Ж.А., Шамсиев Р.А.

**CONGENITAL LIP AND PALATE CLEFTS**

Shamsiyev J.A., Shamsiyev R.A.

*Самаркандский государственный медицинский институт*

*Туғма юқори лаблар ва танглай туғма нуқсонларига бағишланган адабиётларни таҳлили. Бу патологияни даволаш натижаларини атрофлича таҳлил қилиш заруратини, ва энг муҳими, илғор жарроҳлик ва шикастланган ўчоқ ва организмга таъсир этувчи альтернатив усулларни қўлланилишидан қатъий назар, касалликнинг қайталаниш сабабларини аниқлаш лозимлигини кўрсатди.*

**Калит сўзлар:** туғма ёриқ, юқори лаби ва болалар, генетик жиҳатлари, даволаш.

*The study of the literature on congenital lip and palate clefts demonstrates the need for rigorous analysis of results of treatment of this pathology, and most importantly, analysis of the causes of recurrence of the disease regardless of the use of advanced methods of surgical and alternative effects on the lesion and on the body.*

**Key words:** congenital lip and palate clefts, children, genetic aspects, treatment.

Частота и распространенность рождения детей с врожденной расщелиной губы и неба. Врожденная расщелина верхней губы и неба (ВРГН) в структуре врожденных аномалий развития челюстно-лицевой области по частоте занимает первое место, а среди всех видов врожденных аномалий 4-7-е место и относится к наиболее тяжелым порокам развития, приводящим к значительным анатомическим (косметическим) и функциональным нарушениям (Исмайлова В.И., 2000; Мамедов Ад.А., 2002; Очнева Г.И., 2002; Хемприх А., 2002; Мурзабаева С.Ш., 2004; Сутулов В.В., 2006; Дворяковский И.В., 2007; Кугушев А.Ю., 2012; Нелюбина О.В., 2012; Coleman J., 2001).

Анатомические и функциональные нарушения, выявляемые у детей с данной патологией, приводят не только к задержке физического развития этих больных и частым сопутствующим заболеваниям, но и к изменениям со стороны психического состояния ребенка, обусловленного замкнутостью, развитием комплекса неполноценности. Кроме того, в некоторых случаях ВРГН может сочетаться с врожденными пороками развития других органов и систем (сердца, легких, почек и др.) (Мещерякова Т.И., 2015).

Частота рождения детей с ВРГН в мире, по данным Всемирной организации здравоохранения (2006), составляет 1:800-2000 новорожденных. В последние десятилетия отмечается тенденция к возрастанию частоты этого показателя, как и в целом врожденных пороков развития. Одной из причин этого считают неблагоприятную экологическую обстановку (Mossey P.A., 2003; Gundlach K.K., 2006). Высказывается предположение, что в ближайшее десятилетие количество расщелин у живущего населения увеличится не менее чем до 1,5% (Аверьянова Н.И., 1996).

Распространенность врожденной расщелины верхней губы и неба зависит от географического положения, расы и социально-экономического статуса (Кугушев А.Ю., 2012; OPCS Congenital malformation statistics, 1992; Croen L.A., 1998; Coboume M.T., 2004;). По данным К. Patel (2006), встречаемость данного порока наиболее высока у азиатских народов – 1:500 новорожденных, реже эта аномалия встречается у кавказских народов – 1:750, еще реже у афроамериканцев – 1:200. G. Smith отмечает высокую частоту этого порока в Сингапуре – до 5,38:1000 и, напротив, низкую у народа банту в ЮАР.

Согласно данным статистики, в США частота этого порока варьирует от 0,78 до 2,5 на 1000 новорожденных: от

0,78 в штате Нью-Йорк до 1,82 на Гавайях, 1,94 в Алабаме и даже до 2,5 на 1000 новорожденных в Нью-Мехико. В России дети с врожденными пороками развития составляют от 1 до 12% от всех новорожденных (Нелюбина О.В., 2012).

В Узбекистане в год с аномалией развития рождаются более 4 тысяч младенцев, третью часть из них составляют дети с врожденной патологией челюстно-лицевой области, из них 90% приходится на врожденные расщелины верхней губы и/или неба.

По данным Р.А. Амануллаева (2006), частота рождения детей с ВРГН в Узбекистане в 2003 г. в Аральском регионе составила 1:540, в Ферганской области – 1:943, в Самаркандской области – 1:518, в Ташкентской области – 1:714, в Ташкенте – 1:806.

Несмотря на успехи современной медицины в совершенствовании хирургических методов лечения пациентов с ВРГН, до сих пор остаются спорными такие вопросы, как сроки выполнения хирургического лечения, выбор наиболее эффективных и наименее травматичных методов, которые в дальнейшем повлияют на состояние, речи, роста верхней челюсти и средней зоны лица и общее развитие ребенка (Махкамов Э.У., 1989; Артюшкевич А.С., 2002; Кугушев А.Ю., 2012; Henningsson G.E., 1986;).

Этиология и патогенез врожденной расщелины верхней губы и неба. Врожденная расщелина губы и неба – это порок, возникающий в результате нарушений морфогенеза плода на 7-8 и 11-12 неделях гестации (Аверьянова Н.И., 1996; Калюш А.В., 1999; Баландина Е.А., 2001; Водолацкий М.П., 2004; Викторова Т.В., 2005; Нелюбина О.В., 2012; Hruskova N., 1998). Высокие показатели рождения детей с ВРГН отмечаются в зонах с загрязненным атмосферным воздухом. Особенно высока частота рождения детей с ВРГН в районах с неблагоприятной экологической обстановкой, связанных с промышленным производством (Чуйкин С.В., 2008) и радиоактивным излучением (Ушаков И.Б., 1999).

Тератогенные яды представляют собой химические мутагены. К ним относятся соли тяжелых металлов, никотин, алкоголь, хлороформ, гормоны коры надпочечников, дефолианты, инсектициды, гербициды, органические вещества, содержащие бензолное кольцо (фенолы) и т.п. (Вейн А.М., 1981).

Гипоксия, как химический фактор при заболевании крови у матери (анемия чаще всего) влияет на синтез нуклеиновых кислот и белков, что приводит к структурным

изменениям формирующихся тканей и органов эмбриона. Кроме того, гипоксия на тканевом уровне возможна при любом инфекционно-воспалительном заболевании, хроническом алкоголизме и др. (Тутуева Т.А., 1999).

Тератогенным фактором является также неполноценное, несбалансированное питание. Немаловажную роль в возникновении врожденных пороков развития у детей играют эндокринные заболевания родителей, прежде всего, сахарный диабет и заболевания щитовидной железы. Причиной врожденной расщелины губы может также стать гинекологическая патология, перенесенная женщиной во время беременности. Особо опасны краснуха, грипп, эпидемический паротит, цитомегаловирусная и герпетическая инфекция, токсоплазмоз (Красникова О.П., 1999; Касаткина А.Л., 2000; Баландина С.И., 2002; Нелюбина О.В., 2012).

Особое значение имеет проблема тератогенного действия лекарственных препаратов, принимаемых женщинами во время беременности. Имеются многочисленные данные о тератогенном влиянии на плод химиопрепаратов, гормонов коры надпочечников, инсулина, витаминов А, салицилатов и др. Доказана тератогенность талидомида и диазепама (седуксен, реланиум). Вышеизложенное говорит о том, что медикаменты женщинам в I триместре беременности лучше не назначать или такое лечение свести к минимуму (Полунин И.Н., 1999).

В будущем необходимо изучить влияние ряда других питательных веществ и микроэлементов с целью поиска доказательств эффективности их применения в качестве профилактического средства.

С. Rouget и соавт. (2005) сообщил о снижении риска появления врожденных расщелин лица при достаточном содержании фолиевой кислоты в пище (около 0,35 г в день). Он считает, что одним из наиболее изученных методов профилактики появления ВРГН является прием фолиевой кислоты в первые месяцы беременности. Имеются сведения о низкой концентрации материнского витамина В12 и В6 в сыворотке крови детей с расщелинами лица (Van Rooij I.A., 2003). Антагонисты фолиевой кислоты в ранние сроки гестации удваивают риск формирования врожденных расщелин верхней губы (Hernandez-Diaz S., 2000). Антитератогенные эффекты фолиевой кислоты и пищевых фолатов доказаны исследованиями, проведенными на животных (мыши, крысы, собаки) (Fu S.S., 1996; Elwood J.M., 1997; Paros A., 1999; Bienengraber V., 2001; Burgoon J.M., 2002; Malek F.A., 2003; Reynolds P.R., 2003; Malek F.A., 2004). Результаты этих исследований свидетельствуют также о влиянии дефицита микроэлементов на развитии расщелин лица и возможность профилактики расщелин лица с применением микроэлементов. Известна взаимосвязь дефицита витаминов В1 и В6, а также инозитола, с увеличением риска развития расщелин лица (Krapels I.P., 2004; Krapels I.P., 2004; Munger R.G., 2004; Tamura T., 2005; Tamura T., 2007).

Например, есть данные, подтверждающие роль дефицита цинка в повышении риска появления лицевой расщелины в популяциях, где существует недостаток потребления цинка (Munger R.G. et al., 2009). Однако, по некоторым данным, содержание цинка не оказывает никакого влияния на вероятность развития расщелины лица (Lee, 2003).

Есть сведения о роли повышенной температуры тела беременной в этиологии ВРГН, которая возможна как в результате инфекционных заболеваний, так и вследствие вредных условий работы (горячий цех и т.п.). Гипертермия возможна также в результате злоупотребления солнечными ваннами или сауной (Гуцан А.Э., 1981).

Чем старше возраст родителей, тем больше вероятность рождения ребенка с пороком развития и хромосом-

ными аномалиями. Так, у женщин после 40 лет дети с пороками развития рождаются чаще, чем в возрасте до 30 лет (Мамедов Э.В., 2002).

Для понимания патогенеза врожденных пороков развития лица и челюстей необходимо рассмотреть некоторые периоды эмбриогенеза в челюстно-лицевой области.

Формирование лица человека начинается на 2-4-й неделе эмбрионального развития (Карлсон Б., 1983; Быков В.Л., 1999; Данилов Р.К. и др., 2004), на 6-7-й неделе внутриутробного развития формируется первичное нёбо, и происходит начальное разделение между ротовой и носовой полостями. Впоследствии первичное нёбо дает начало передней (премаксиллярной) части окончательного нёба, а также среднему отделу верхней губы (Cobourne M.T., 2004). В дальнейшем из первичного нёба развивается премаксиллярная часть верхней челюсти и передняя треть твердого нёба с резцами верхней челюсти. С 6-й по 8-ю недели эмбриогенеза формируется вторичное нёбо (Murray J.C., 2004; Nawshad A., 2004), которое дает начало двум задним третям твердого нёба с клыками и задними зубами верхней челюсти, расположенными дорсальнее резцового отверстия, а также мягкому нёбу и нёбному язычку (Hinrichsen K., 1985; Yoon H., 2000; Cobourne M.T., 2004). В течение 6-й и 7-й недель эмбриогенеза завершается формирование верхней губы (Sadler T.W., 2006). Раннее развитие этих структур опосредовано эпителиально-мезенхимальными взаимодействиями и зависит от широкого диапазона сигнальных молекул, в том числе фактора роста фибробластов, костных морфогенетических белков, и трансформирующего фактора роста (Rahimov F. et al., 2012). Средняя часть верхней челюсти, несущая резцы и средний отдел верхней губы, возникает за счет слияния медиальных носовых отростков. Поэтому в эмбриональном периоде развития расщелина верхней губы часто сопутствует расщелине первичного нёба. Это так называемая срединная расщелина верхней губы и верхней челюсти (Ешиев А.М., 2014).

Наиболее частым является образование боковой расщелины верхней губы в результате несращения верхнечелюстного отростка с медиальным носовым отростком. Приблизительно к 8-9-й неделе беременности отмечается консолидация в области слияния отростков, формирующих верхнюю челюсть, обособление ротовой полости от носовой, начинает развиваться вторичное нёбо (Карлсон Б., 1983). Оно образуется от нёбных отростков, которые являются образованиями на внутренних поверхностях верхнечелюстных отростков. При опускании языка вниз края нёбных отростков поднимаются, перемещаются и срастаются между собой и носовой перегородкой. Морфогенез лица, ротовой полости, процесс формирования губы и нёба находится под генетическим контролем и характеризуется пространственно-временной последовательностью событий, включающих миграцию клеток, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз (Rahimov F. et al., 2012). Нарушение любого из этих процессов вследствие воздействия неблагоприятных факторов экзо- и эндогенного характера (тератогенов) может стать причиной формирования аномалий развития в области лица (Корсаков А.К. и др., 2000; Барсуков А.Н. и др., 2011; Давлетшин В.А., 2009; Shahrukh H.S., 2010; Rahimov F. et al., 2012).

Клинико-анатомическая и функциональная характеристика и особенности соматического статуса детей с врожденной расщелиной верхней губы и нёба. Существуют различные классификации ВРГ и/или Н. Наиболее удобна для использования в клинической практике челюстно-лицевого хирурга классификация Л.Е. Фроловой, наиболее полно отвечающая требованиям клиники и соответствующая международным классификациям. Согласно этой

классификации различают четыре группы лицевых расщелин: 1) изолированная расщелина верхней губы; 2) изолированная расщелина нёба; 3) сквозная расщелина (т.е. расщелина верхней губы и нёба); 4) атипичная расщелина лица. В первых трех группах указывается степень тяжести расщелины, которая зависит от величины и характера деформации (Мещерякова Т.И., 2015).

Клинически выделяют три основные формы лицевой расщелины: врожденная расщелина верхней губы, врожденная расщелина губы и нёба и врожденная расщелина только нёба (Leslie E.J., 2012).

Анатомические и функциональные нарушения при врождённых расщелинах верхней губы многообразны и зависят от вида расщелины губы, т.е. от степени тяжести врождённого порока. При всех расщелинах верхней губы имеются общие для всех видов анатомические нарушения, выраженные в большей или меньшей степени: расщепление тканей верхней губы; укорочение срединного фрагмента верхней губы; деформация кожно-хрящевого отдела носа.

При скрытой расщелине верхней губы наблюдается выраженное недоразвитие мышечного слоя при отсутствии нарушения целостности кожи и слизистой верхней губы. Сбоку от фильтрума имеется вертикальная рубцовая полоска кожи в виде бороздки, под которой отсутствует круговая мышца рта. В спокойном состоянии дефект мало заметен и проявляется лишь во время улыбки, плача и т.п., когда по обе стороны от бороздки появляются мышечные валики из-за сокращения круговой мышцы рта. Укорочение верхней губы при скрытой расщелине незначительное (1-2 мм), а деформация кожно-хрящевого отдела носа малозаметна.

При неполной расщелине верхней губы несращение тканей наблюдается только в нижних её отделах, а у основания носа имеется правильно развитый участок или тонкий кожный мостик, соединяющий оба отдела губы между собой. Практически всегда присутствует деформация носа: крыло носа на стороне расщелины растянуто, уплощено, основание его смещено кнаружи и книзу, кончик носа смещён в сторону расщелины, перегородка носа искривлена на счёт выгиба её в здоровую сторону. При скрытых и неполных расщелинах верхней губы ребёнок может брать грудь матери, прижимая ткани груди к нормально развитому альвеолярному отростку верхней челюсти и нёбу, компенсируя неполноценность мышц губы активным включением языка в акт сосания.

При полных расщелинах наблюдается расщепление тканей верхней губы на всем протяжении – от красной каймы до нижнего носового хода. При этом всегда имеется деформация кожно-хрящевого отдела носа. При односторонней расщелине верхней губы присутствует уплощение и растяжение крыла носа на большой стороне. Кончик носа смещен в большую сторону, ноздря на этой стороне широкая, а перегородка носа выгнута в здоровую сторону. При двусторонней полной расщелине верхней губы последняя расщеплена справа и слева от фильтрума. Срединная часть губы укорочена. Перегородка носа короткая, за счет этого кончик носа уплощен и подтянут к верхней губе. Оба крыла носа растянуты и уплощены так, что нос имеет «негроидную» форму.

Анатомический дефект у больных с расщелиной приводит к функциональным нарушениям, степень выраженности которых прямо пропорциональна тяжести врожденного порока. У новорожденного с расщелиной неба происходит, прежде всего, расстройство питания. Нарушение функций сосания, глотания и дыхания вызывает затруднения при вскармливании ребенка, создает почву для развития заболеваний, что может явиться причиной его смерти в первые дни жизни (Грасманис Н.Б., 1983; Зелинская Д.И., 1998;

Вадачкория З.О., 2006; Васильев А.Ю., 2007; Давлетшин Н.А., 2009; Taskinen H., 1990; Vasan N., 1999).

Отсутствие разобщения полостей рта и носа приводит к расстройству носового и развитию смешанного рото-носового дыхания. При этом снижается защитная функция носовой полости, которая заключается в обеспечении фильтрации, согревании и увлажнении вдыхаемого воздуха (Качкаева Е.Д., 2005; Дьякова С.В., 2006). В результате такие больные чаще подвержены заболеваниям верхних дыхательных путей. Снижение функциональных и резервных возможностей аппарата внешнего дыхания у детей с врожденной расщелиной неба выявлены многими авторами с помощью метода спирографии (Дубов М.Д., 2003). Недостаточность легочной вентиляции может привести к возникновению гипоксии и анемии (Махамов Э.У., 1981; Медведовская Н.М., 2003; Мамедов Ад.А., 2008).

Нарушение функции слуховой трубы (Качкаева Е.Д., 2005; Seagle M.B., 1999), нарушение носового дыхания, искривление носовой перегородки, наличие гипертрофированных аденоидных разрастаний, задержка пневматизации сосцевидных отростков ведут к частым заболеваниям среднего уха и становятся причиной тугоухости. Малая эффективность лечения воспалительных заболеваний уха при незакрытом дефекте неба ведет к хроническим адгезивным отитам (Мамедов Ад.А., 1998; Симановская Е.Ю., 2002; Качкаева Е.Д., 2005).

Наибольшие страдания ребенку с расщелиной неба в последние годы жизни доставляет нарушение речи, которое является одним из тяжелых функциональных проявлений врожденного порока. Сложный комплекс анатомических нарушений – сама расщелина, укорочение неба, расширенное глоточное кольцо, изменение в носоглотке препятствуют образованию небо- глоточного клапана, что ведет к нарушениям звукообразования в виде открытой гнусавости и нарушениям артикуляции (Григоренко Н.Ю., 2005; Васильева Е.П., 2006; Юмашев Д.П., 2006; Васильев А.Ю., 2007; Гончакова С.Г., 2008; Давлетшин Н.А., 2009; Witt P.D., 1997). Неполноценная речь затрудняет нормальное психическое развитие. Поэтому умственное развитие ребенка, плохо владеющего речью, в той или иной степени задерживается (Дьякова С.В., 2002; Кондратов С.П., 2006; Neiman G.S., 1997).

Анатомические и функциональные нарушения, имеющиеся у детей с данной патологией, приводят не только к задержке физического развития этих больных и к частым сопутствующим заболеваниям, но и к изменениям со стороны психического состояния ребёнка, обусловленного замкнутостью, развитием комплекса неполноценности (Гуцан А.Э., 1981; Елькина М.М., 1995; Орел В.И., 1999; Дьякова С.В., 2002; Кондрашов С.П., 2006; Кондратов С.П., 2006; Давлетшин Н.А., 2009; Neiman G.S., 1997).

Нарушение функции жевания более выражено при сквозных расщелинах губы и неба когда имеются аномалии зубов, зубных рядов и прикуса (Муртазаев С.М., 2002; Лавриков В.Г., 2004; Чуйкин С.В., 2007; Юрьева Л.И., 2007; Jocelyn L.J., 1996).

Способы вскармливания новорожденного с расщелиной губы зависят от степени выраженности анатомических нарушений. Новорожденные с изолированной расщелиной губы могут и должны сосать грудь матери. При скрытых и неполных расщелинах ребенок сосет грудь, прижимая сосок к нормально развитому альвеолярному отростку, компенсируя неполноценность мышц губы активным включением языка в акт сосания. При полной расщелине губы для создания герметичности необходимо свести края расщелины пальцами. Общепринято, что есте-



ственное вскармливание новорожденного является наилучшим (Hodgkinson P., 2005; Kouskoura T., 2011).

Известно, что анатомические нарушения в полости рта и глотки у детей с данной врожденной патологией приводят к хроническим заболеваниям желудочно-кишечного тракта, гастритам, дуоденитам, колитам, холециститам (Васильев А.Ю., 1999; Яковлев М.А., 1999; Баландина Е.А., 2002; Мамедов Ад.А., 2002; Lopez D.M., 2005).

Считается установленным, что у них с первых дней жизни формируется атипичная, не свойственная здоровому организму аутофлора орофарингеальной области с преобладанием условно-патогенных штаммов. Это связано с затрудненным вскармливанием. Наличие хронической инфекции в названной области и частое применение антибиотиков приводят к развитию в дальнейшем дисбактериоза (Lopez D.M., 2005).

По данным Р.А. Аманулаева (2005), логопедическая помощь детям с ВРГН должна осуществляться на базе специализированного центра в рамках комплексной реабилитации совместно с хирургом, ортодонтом, педиатром, невропатологом и другими специалистами. Логопедическое обучение детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба должно стать неотъемлемой частью комплексного лечения этих детей и проводиться как до, так и после хирургического вмешательства.

Многие исследователи отмечают наличие у детей с ВРГН зубочелюстных аномалий и деформаций, которые выявляются с первых дней жизни ребенка и усугубляются при отсутствии своевременного ортодонтического лечения (Виноградова Т.Ф., 1988; Белякова С.В., 1996; Хорошилкина Ф.Я., 2001; Давыдов Б.Н., 2002; Косырева Т.М., 2002; Давыдов Б.Н., 2006; Топольницкий О.З., 2008; Aoshima O., 1996; Marcussen A., 2001; Tejani Z., 2005; Walter J.D., 2005). С целью профилактики деформации зубочелюстной системы разработаны сроки и объём ортодонтической помощи на различных этапах комплексной реабилитации, начиная с периода новорожденности и до окончания формирования постоянного прикуса у детей в возрасте от 16 до 18 лет. Наличие аномалий зубных рядов и отдельных зубов, вероятно, связано с несвоевременной санацией полости рта и ранней потерей молочных зубов, аномальным прорезыванием постоянных зубов из-за врожденных дистопий зачатков этих зубов (Каламкарров Х.А., 1981; Каспарова Н.Н., 1985).

М.И. Азимов, Р.А. Амануллаев (2001) считают, что большой проблемой при лечении данной патологии является устранение остаточных послеоперационных деформаций, а как следствие этого – правильный выбор первичной хейлопластики, которая решала бы наибольшее число задач, предусмотренных при первичной хейлопластике с учетом формы и степени расщелины.

Генетические аспекты развития врожденной расщелины верхней губы и неба. В этиологии ВРГН немалую роль играют генетические факторы. Успехи в изучении генома человека позволили выявить новые локусы, в значительной степени связанные с развитием лица, лицевого скелета и зубочелюстной системы, что позволяет глубже понять механизмы формирования пороков лица, лицевого скелета, в том числе и лицевых расщелин. При изучении семейных форм ВРГН определяется мутация FGF8, FGFR1 и TFT (Мещерякова Т.И., 2015; Lindhal S., 1998; Wurdak H., 2005; Riley B.M., 2007). Учёными также выявлена связь мутации в гене BMP4 и BMP7, где происходит задержка слияния лицевых структур с формированием порока (Suzuki S., 2009; Zouvelou V., 2009). В развитии и формировании губы и неба значительную роль играют транскрипционные факторы, т.е. белки, контролирующие процесс синтеза мРНК на матрице ДНК (транскрипцию) путём связывания со специфическими участками ДНК. У людей с точечной

мутацией в последовательности ДНК, приводящей к появлению стоп-кодона, происходит преждевременная терминация синтеза нужного белка. В нашем случае люди с нонсенс-мутацией в MSX1 гене в сочетании с расщелиной губы и неба (Van den Boogaard M.J., 2000) составляют 2% несиндромальных случаев (Jezewski P.A., 2003). Ген IRF6 расценивается как основной ген, вызывающий около 12% расщелин губы (Zuccherо T.M., 2004; Kouskoura T., 2011). Дефект генов GSTM1 и GSTT1 также приводит к развитию расщелины губы и неба. В литературе данные гены описаны у матерей, курящих во время беременности (Мещерякова Т.И., 2015; Lammer E.J., 2004; Shi B., 2007). Кроме того, если во время беременности женщины не принимали поливитамины или курили, отмечается мутация NAT1 (N-ацетилтрансферазы 1), который кодирует белок и участвует в детоксикации сигаретного дыма, что увеличивает риск появления расщелин в 2-4 раза (Lammer E.J., 2004).

Полногеномное секвенирование 574 семей из 13 популяций выявило взаимосвязь различных локусов хромосом 1, 2, 4, 6, 14, 17 и 19 (IRF6, TGF- $\alpha$ , MSX1, TGF- $\beta$ 1, FOXE1, RTCH, ROR2, TGF- $\beta$ 3, RARA, PVRL1) с риском развития несиндромальной ВРГН (Marazita M.L. et al., 2004).

Часть генов-кандидатов в развитии лицевой расщелины относится к генам фактора роста (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 3) и генам транскрипционных факторов (MSX1, IRF6, TBX22), часть – к генам, контролирующим синтез ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков (CYP1A1, GSTM1, NAT2) или фолиевой кислоты (MTHFR), часть генов регулируют иммунные реакции организма (PVRL1, IRF6) (Мещерякова Т.И., 2015; Mossey P.A. et al., 2009). Наиболее хорошо изучены гены TGF- $\alpha$  и MTHFR, но результаты исследований подчас носят противоречивый характер. Тем не менее, исследования полиморфизмов гена IRF6 выявили ассоциации с ВРГН во многих популяциях (Zuccherо T.M., 2004; Rahimov F., 2012).

Для изучения роли в развитии ВРГН одним из первых генов был предложен ген – трансформирующий фактор роста альфа (TGF $\alpha$ ) (Ardinger H.H. et al., 1989).

Методы и сроки проведения хирургического лечения при врожденной расщелине верхней губы и неба. Хирургия врожденных расщелин, помимо научной эрудиции, должна основываться на эстетике оперативных методов устранения этих пороков с учетом того, что вмешательства производятся на растущих тканях и органах. Воссоздание нормального внешнего облика человека должно предусматривать восстановление различных функций органов лица и неба, во многом определяющих оптимальное оздоровление больных и их социальную реабилитацию. Красота – понятие не только философское, но и биологическое, поскольку только правильное восстановление анатомии и функций смежных органов может обеспечить совершенную форму.

Развитие хирургического лечения врожденной расщелины губы и неба насчитывает период более 250 лет с момента проведения первой удачной операции по поводу расщелины мягкого неба в 1764 году французским дантистом Le Monnier's. За это время было описано множество методов ушивания расщелин, большинство из которых быстро забывалось. Исключением стали лишь несколько старых способов, положенных в основу некоторых используемых в настоящее время методов (Давыдов Б.Н., 2000; Cutting C., 2006; Noordhoff M.S., 2006; Sykes J.M., 2007; Sitzman T.J., 2008).

В основу всех методов, которые используются в настоящее время, положены принципы, сформулированные J.B. Mulliken (1985):

Добиться симметрии носогубного треугольника, так как даже самая незначительная асимметрия может нарастать с ростом ребенка.

Восстановить непрерывность круговой мышцы рта для получения мышечного кольца и минимизировать деформацию носового фильтра.

Создать оптимальный размер/форму носовому фильтру, так как он быстро удлиняется и расширяется (особенно сверху).

Создать срединный бугорок, используя латеральные элементы губы, а также красную и белую кайму губы, так как они не увеличиваются с ростом.

Выполнить безопасное перемещение и фиксацию нижних латеральных хрящей, чтобы восстановить нормальную проекцию носа и длину колумелы.

В настоящее время наиболее известными остаются 2 методики: ротационная по Millard (Heuscock J.B., 1977) и треугольных лоскутов по Tennison – Randall (Meyer E., 2010).

Ротационная методика по D.R. Millard (S.D. Megremis) в различных модификациях наиболее популярна для ликвидации расщелины верхней губы. P. Ingelrans (1963) назвал методику Millard «самым оригинальным из всех способов, появившихся за последние полвека» (Козлов В.И., 1998). В Европе до 58,1 и 44,7% опрошенных хирургов предпочитают эту технику при устранении соответственно односторонней и двусторонней расщелины губы. Причем при двусторонней локализации порока, операция проводится одновременно (Agrawal K., 2011).

В настоящее время большинство хирургов большое внимание уделяют одномоментной коррекции деформации носа (Козин И.А., 1998; В.А. Виссариев, 2005; Salyer K.E., 2001; Kirschbaum M.U., 2005), считая возможным и необходимым коррекцию формы носа провести одновременно с первичной хейлопластикой (Козин И.А., 1996; Давыдов Б.Н., 2000; Byrd H.S., 2000; Salyer K.E., 2001). Первичная хейлопластика, по данным литературы, при односторонних расщелинах губы сочетается с коррекцией положения крыла носа более чем в 80% случаев, а при двусторонних расщелинах – только в 40% (Langman J., 1985; Weinfeld A.B., 2005; Paranaiba L.M., 2009; Gopalakrishna A., 2010). Это связано со стремлением не только сразу восстановить анатомию, но и предупредить деформацию (Nima W., 2006). Однако существует мнение, что ни один из современных методов первичной хейлоринопластики не может полностью исправить сопутствующие и предупредить вторичные деформации носа после устранения расщелины верхней губы. При этом ведущими факторами в возникновении деформаций крыльчатых хрящей носа являются недоразвитие верхней челюсти в области базальной части, деформация грушевидного отверстия, порочное прикрепление и дисфункция мышц носа, верхних пучков круговой мышцы рта (Виссариев В.А., 2005).

Существуют методики первичной хейлоринопластики, предусматривающие комплекс мероприятий по устранению деформаций носа. Л.В. Агеевой, Г.М. Савицкой, В.В. Рогинским (1997) разработана методика, основанная на проведении полноценной реконструкции мышечных сфинктеров, восполнении дефекта кожи и слизистой оболочки, подъеме носового свода с устранением аномального расположения хрящей, восстановлении непрерывности альвеолярной части верхней челюсти периостальными лоскутами.

Методика Р.Д. Новоселова (1986) и Б.Н. Давыдова (2000) позволяет восстановить анатомическую форму верхней губы, устранить деформацию хрящевого остова носа и провести реконструкцию расщелины альвеолярного отростка в сочетании с аутонадкостницей.

В настоящее время считается оправданным проведение ранних, щадящих операций в объеме первичной хейлоринопластики и первичной ринохейлопластики,

сочетающейся с гнатопластикой (Давыдов Б.Н., 2010), периостопластикой (Агеева Л.В., 1997). Авторы считают, что в последующем значительно сокращается число детей, нуждающихся в проведении вторичной ринохейлопластики. Следовательно, в настоящее время тенденция может быть определена как расширение объема оперативного вмешательства, выполнение его щадящим способом и в раннем возрасте. Любой вариант реконструктивно-восстановительной операции на верхней губе при любом варианте расщелины может проводиться с рождения ребенка, но вмешательство должно быть обосновано специальными показаниями (чаще социальными). Начиная с одного месяца и до конца первого года жизни хейлопластика у ребенка должна быть выполнена в полном объеме. Однако результаты операций у новорожденных хуже, чем после пластики губы, проведенной в более позднем возрасте (Колесов А.А., 1978; Фролова Л.Е., 1986). Тем не менее, при условии рационально выполненной ранней хейлопластики с последующим ортодонтическим лечением ткани верхней губы и челюсти развиваются вполне благоприятно, и тяжелых деформаций зубочелюстной системы не отмечается. В литературе описаны случаи вполне удовлетворительного развития тканей верхней губы и челюсти у неоперированных взрослых больных со сквозными врожденными расщелинами (Ortiz-Monasterio E., 1959). Так как современные операции хейлопластики предусматривают более совершенные, но сложные приемы, их, безусловно, лучше производить в период, когда размеры элементов верхней губы и носа значительно увеличатся. В связи с этим в настоящее время коррекция выполняется в возрасте 3-6 месяцев (Tercijonas P., 1999; Gopalakrishna A., 2010; Zaleckas L., 2011). Все виды пластики губы осуществляются в один этап. Есть точка зрения (Губина Л.К., 2000), что предшествовать хейлопластике должна губная адгезия, которая положительно влияет на расположение расщепленной альвеолярной части верхней челюсти, создает лучшие условия вскармливания ребенка. Губная адгезия проводится на первом месяце жизни, а основная операция также в возрасте после 3-6 месяцев первого года жизни ребенка. Однако негативным моментом такого подхода является формирование дефицита тканей для последующей хейлоринопластики.

Критерием при выборе срока первичной хейлопластики, помимо общего состояния ребенка, должен быть вид расщелины. Так, при изолированных расщелинах верхней губы дети могут сосать грудь, поэтому хейлопластика может быть перенесена на второе полугодие жизни и даже позже. У детей со сквозными расщелинами верхней губы и неба естественное вскармливание невозможно, поэтому первичная хейлопластика должна быть выполнена в первом полугодии, но с обязательным до- и послеоперационным лечением у ортодонта. В связи с врожденным недоразвитием концов альвеолярного отростка полное их сближение при первичной хейлопластике в ранние сроки нежелательно, поскольку это приводит к укорочению фронтального отдела верхней челюсти.

По мнению Ш.Т. Шокирова, у больных с одно- и двусторонними расщелинами верхней губы и неба уранопластику целесообразно проводить в возрасте 1-1,5 лет, т.е. до начала формирования речевого аппарата. Восстановление непрерывности альвеолярного отростка приводит к сбалансированному развитию верхней челюсти, создает условия для дальнейшего роста межчелюстной кости в случае двусторонней расщелины. Ортодонтическая реабилитация больных с врожденными расщелинами обеспечивает стабильность результатов лечения, направленного



на установление фрагментов верхней челюсти в правильном положении, предупреждает сужение зубных рядов в дальнейшем до и после уранопластики.

Откладывание первичной хейлопластики на более поздние сроки чаще всего происходит из-за болезни ребенка или установки той или иной клиники при планировании проведения первичной остеопластики или пластики дефекта альвеолярного отростка периостальным лоскутом с латерального фрагмента верхней челюсти.

Предупреждение и устранение общих осложнений во время и после операции (возмещение кровопотери, устранение нарушений сердечно-сосудистой системы, предупреждение и устранение послеоперационной пневмонии) проводят по правилам, принятым в детской хирургии.

С целью предупреждения аспирации во время оперативного вмешательства, проводимого под местным обезболиванием у детей с расщелинами неба, следует тщательно отсасывать содержимое полости рта. Смертность детей после пластики верхней губы, по разным данным, составляет 0,5-4%. При пластике верхней губы в раннем возрасте, особенно у новорожденных, необходимо тщательно складывать линию красной каймы, так как даже малозаметные неточности, допущенные во время операции, с ростом ребенка становятся сильно выраженными. После оперативного вмешательства может произойти расхождение краев раны.

Причиной расхождения могут быть погрешности в технике операции (натяжение краев раны из-за плохого препарирования тканей, недостаточное тщательное послышное ушивание тканей), развитие послеоперационного воспалительного процесса в ране, травма. При расхождении краев раны у новорожденных не рекомендуется накладывать вторичные швы, так как это вызывает дополнительную травму нежных тканей и ухудшает косметический эффект последующей корригирующей операции. Окончательный эффект операции определяется отдаленными результатами. Неглубокое рубцовое преддверие полости рта следует рассматривать как осложнение после операции. Рубцы губы у этих больных оказывают избыточное давление на альвеолярный отросток, вызывая с годами уплотнение переднего отдела альвеолярной дуги верхней челюсти.

Выраженные тяжелые деформации верхней челюсти вызываются рубцовыми изменениями тканей губы у больных с полными расщелинами верхней губы, альвеолярного отростка и неба. Плохо сформированное, неглубокое преддверие полости рта не позволяет проводить ортодонтическое лечение у этих больных и требует дополнительных хирургических вмешательств.

Корригирующие операции на верхней губе рекомендуется выполнять не ранее чем через 1-2 года после первичной пластики. При полных расщелинах верхней губы и альвеолярного отростка во время операции иногда не достигается правильной формы крыла носа.

У других детей искажение формы наступает через несколько лет после операции в результате недоразвития верхней челюсти. Коррекцию крыла носа следует проводить в возрасте 15-16 лет, так как повторные операции, осуществленные на хрящах носа в возрасте, в котором еще продолжается активный рост лицевого скелета, не дают стойкого косметического результата (Колесов А.А., 1991).

Л.В. Харьковым (1992) предложен способ уранопластики с использованием одного слизисто-надкостничного лоскута, выкроенного с большого фрагмента, перемещенного по плоскости на область расщелины, выкраиванием языкообразного слизисто-мышечного лоскута со слизистой щеки для закрытия раневой поверхности твердого неба и выкраиванием треугольных лоскутов по границе

твердого и мягкого неба для Z-пластики. Однако способ можно применять только при полных односторонних расщелинах, и при этом удлинение неба незначительно.

Наиболее популярным из удлиняющих способов является «Оксфордская палатопластика» (V-Y – push back, или «толчок кзади»). Эта техника первоначально не увеличивает длину неба, но добавляет количество мышц, отслоненных от заднего края твердого неба. Поперечные разрезы новой слизистой оболочки в области границ твердого и мягкого неба освобождают ткани и позволяют переместить их назад. Однако, по мнению W. Lindsay (1996), это приводит к патологическому рубцеванию.

Ряд авторов предлагают отслойку мышц мягкого неба и сшивание их поперечно вместо наклонного положения. Эта техника обеспечила закрытие дефекта неба тремя слоями: носовой слизистой, мышцы и ротовая слизистая. Этот способ является разновидностью метода «intravelar veloplasty», предложенного F. Braithwaite (Фара М., 1985; Мамедов Ад.А., 1998).

К этой же группе операций можно отнести и способ, предложенный Ад.А. Мамедовым (1998), при этом группы мышц мягкого неба сшивались «стык в стык» или «внахлест». На основе этого метода совместно с А.Г. Леоновым и Н.А. Корякиной создана модификация, отличающаяся углубленной препаровкой m. tensor veli palatini, тщательной мобилизацией и сшиванием «конец в конец».

L. Furlow предложил способ пластики мягкого неба, вовлекающий антагонистическую Z-пластику носовой и ротовой слизистых оболочек мягкого неба. Главное преимущество этого способа – отсутствие продольного рубца, что не нарушает функцию небно-глоточного кольца. Модификации этого способа включают расслабляющие разрезы (Furlow L.T., 1986; Hudson D.A., 1995).

Существует много методов пластики дефектов неба, позволяющих удлинить носовую выстилку при смещении небного лоскута кзади. К ним относят способы Z-пластики, применение расщепленного кожного трансплантата, трансплантатов из слизистой оболочки, лоскутов из сошника, лоскутов из слизистой оболочки твердого неба (Hudson D.A., 1995). E. Kaplan предложил использовать односторонний лоскут из слизистой оболочки щеки (с поворотом его в полость носа) (Харьков Л.В., 1992).

В связи с вышеизложенным возникает необходимость скрупулезного анализа результатов лечения этой патологии, а главное, анализа причин рецидивирования заболевания независимо от применения прогрессивных методов хирургического и альтернативного воздействия на очаг поражения и на организм.

**Литература**

1. Акуленко Л.В., Богомазов Е.А., Захарова О.М. и др. Медицинская и клиническая генетика для стоматологов: Учеб. пособие; Под ред. О.О. Янушевича. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 400 с.
2. Атаманенко И.А., Румянцева О.А., Кравчук Ж.П., Кривицкая Л.В. Патология физиология внутриутробного периода развития: Учеб.-метод. пособие для студ. 3-5 курсов всех фак-тов. – Гомель: ГомГМУ, 2012. – 20 с.
3. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. Клиническая генетика: Учебник. – 4-е изд., доп. и перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 592 с.
4. Демикова Н.С., Кобринский Б.А. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации. – М.: ООО ПрессАрт, 2011. – 236 с.
5. Каспарова Н.Н. Организация диспансерного наблюдения и комплексного лечения детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба: Метод. рекомендации. – М., 1981. – 21 с.
6. Кеннет Л. Джонс. Наследственные синдромы по Дэвиду Смигу: Атлас-справочник/ Пер. с англ. – М.: Практика, 2011. – 1024 с.
7. Махарин О.А., Макляков Ю.С., Женило В.М. Полиморфизм генов системы детоксикации ксенобиотиков и его роль в биотрансформации внутривенных анестетиков // Биомедицина. – 2012. – № 3. – С. 98-107.
8. Мещерякова Т.И., Зинченко Р.А., Жилина С.С. и др. Клинический полиморфизм и молекулярная диагностика бранхио-окуло-фаци-

ального синдрома // Детская больница. – 2013. – №4 (54). – С. 28-32.

9. Мусин А.Г., Хазиева А.В., Нигматуллина А.Э. и др. Полиморфизм генов системы детоксикации ксенобиотиков, его роль в биотрансформации лекарственных препаратов // Мед. вестн. Башкортостана. – 2014. – Т. 9, №2. – С. 211-216.

10. Негаметзянов Н.Г., Супиев Т.К. Организация комплексной реабилитации детей с врожденной и наследственной патологией челюстно-лицевой области // Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием. – Алматы, 2012. – С. 3-6.

11. Нехорошкина М.О. Роль генетических факторов в развитии врожденных расщелин губы и нёба среди населения Краснодарского края: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Белгород, 2014. – 18 с.

12. Цыпкун А.Г. Проблемы безопасности использования лекарственных средств во время беременности // Неонатология, хирургия и пренатальная медицина. – 2012. – Т. 2, №1 (3). – С. 77.

13. Чуйкин С.В., Шайхутдинова Д.И., Викторов С.В. и др. Генетические маркеры в профилактике врожденных расщелин губы и нёба в регионе с развитой нефтехимической промышленностью // Здоровье семьи – 21 век. – 2010. – №4. – С. 12.

14. Benko S., Fantes J.A. Highly conserved non-coding elements on either side of SOX9 associated with Pierre Robin sequence // Nat. Genet. – 2009. – Vol. 41. – P. 359-364.

15. Blanton S.H., Henry R.R., Quiping Y. et al. Folat pathway and nonsyndromic cleft lip and palate // Birth. Def. Res. A Clin. Mol. Teratol. – 2011. – Vol. 91, №1. – P. 50-60.

16. Brochard E., Decotte R.P. Robin syndrome and support from associations // Soins Pediatr. Pueric. – 2013. – Vol. 274. – P. 32-33.

17. Chen G.B., Xu Y., Xu H.M. et al. Practical and theoretical considerations in study design for detecting gene-gene interactions using MDR and GMDR approaches // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, №2. – P. e16981.

18. Escoffie-Ramirez M. Asociación de labio y/o paladar hendido con variables de posición socioeconómica: un estudio de casos y controles // Rev. Bras. Saude Mater. Infant. – 2010. – Vol. 10. – P. 323-329.

19. Gestri G., Osborne R.J., Wyatt A.W. et al. Reduced TFAP2A function causes variable optic fissure closure and retinal defects and sensitizes eye development to mutations in other morphogenetic regulators // Hum. Genet. – 2009. – Vol. 126. – P. 791-803.

20. Grosen D., Chevrier C., Skytthe A. et al. A cohort study of recurrence patterns among more than 54000 relatives of oral cleft cases in Denmark: support for the multifactorial threshold model of inheritance // J. Med. Genet. – 2010. – Vol. 47, №3. – P. 162-168.

21. Jugessur A., Shi M., Gjessing H.K. et al. Genetic determinants of facial clefting: analysis of 357 candidate genes using two national cleft studies from Scandinavia // PLoS One. – 2009. – Vol. 4, №4. – P. e5385.

22. Lou X-Y, Chen G-B, Yan L. et al. A generalized combinatorial approach for detecting gene-by-gene and gene-by-environment interactions with application to nicotine dependence // Amer. J. Hum. Genet. – 2007. – Vol. 80, №6. – P. 1125-1137.

23. Maarse W., Rozendaal A.M., Pajkrt E. et al. A systematic review of associated structural and chromosomal defects in oral clefts: when is prenatal genetic analysis indicated? // J. Med. Genet. – 2012. – Vol. 49. – P. 490-498.

24. Park J.W., McIntosh I., Jacqueline B. et al. Association between IRF6 and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in four populations // Genet. Med. – 2007. – Vol. 9. – P. 219-227.

25. Selvi and Mukunda Priyanka A. Role of SOX9 in the etiology of Pierre Robin Syndrome // Iran. J. Basic. Med. Sci. – 2013. – Vol. 16, №5. – P. 700-704.

26. Shahrukh H.S., Gallaway M.S., Waller D.K. et al. Birth Defects Prevention Study Maternal fever during early pregnancy and the risk of oral clefts // Birth. Def. Res. A Clin. Mol. Teratol. – 2010. – Vol. 88, №3. – P. 186-194.

27. Shi M., Wehby G.L., Murray J.C. Review on genetic variants and maternal smoking in the etiology of oral clefts and other birth defects // Birth Def. Res. C Embryo Today. – 2008. – Vol. 84, №1. – P. 16-29.

28. Tekin M., Sirmaci A., Yuksel-Konuk B. et al. A complex TFAP2A allele is associated with branchio-oculo-facial syndrome and inner ear malformation in a deaf child // Amer. J. Med. Genet. Part A. – 2009. – Vol. 149A. – P. 427-430.

29. Wehby G.L., Murray J.C. Folic acid and orofacial clefts: a review of the evidence // Oral. Dis. – 2010. – Vol. 16, №1. – P. 11-19.

30. Yaqoob M., Mahmood F., Hanif G. et al. Etiology and genetic factors in clefts of lip and/or palate reported at children's hospital, Lahore, Pakistan // Indian J. Hum. Genet. – 2013. – Vol. 19, №2. – P. 136-143.

31. Zhu H., Kartiko S., Finnell R.H. Importance of gene-environment interactions in the etiology of selected birth defects // Clin. Genet. – 2009. – Vol. 75, №5. – P. 409-423.

#### ВРОЖДЕННЫЕ РАСЩЕЛИНЫ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА

Шамсиев Ж.А., Шамсиев Р.А.

*Изучение литературы, посвященной врожденной расщелине верхней губы и нёба, свидетельствует о необходимости скрупулезного анализа результатов лечения этой патологии, а главное, анализа причин рецидивирования заболевания независимо от применения прогрессивных методов хирургического и альтернативного воздействия на очаг поражения и на организм.*

**Ключевые слова:** врожденная расщелина верхней губы и нёба, дети, генетические аспекты, лечение.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ В ТКАНИ МОЗГА С АКТИВНОСТЬЮ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА В ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТАНОЛОМ

Абдуллаева М.И., Иноятова Ф.Х., Сафарова С.Ч.

## ЭТАНОЛ БИЛАН СУРУНКАЛИ ЗАҲАРЛАНИШДА БОШ МИЯ ТЎҚИМАСИДА НЕЙРОМЕДИАТОРЛАР МИҚДОРНИ ЖИГАРДАГИ МЕТАБОЛИЗМДА ҚАТНАШУВЧИ ФЕРМЕНТЛАР ФАОЛЛИГИ БИЛАН УЗВИЙ БОҒЛИҚЛИГИ

Абдуллаева М.И., Иноятова Ф.Х., Сафарова С.Ч.

## THE RELATIONSHIP OF THE LEVEL OF NEUROTRANSMITTERS IN BRAIN TISSUE WITH ACTIVITY OF METABOLIC ENZYMES IN THE LIVER AT CHRONIC ETHANOL INTOXICATION

Abdullayeva M.I., Inoyatova F.Kh., Safarova S.Ch.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** каламушларни этанол билан сурункали заҳарланишида жигарнинг этанолоксидловчи тизими фаолиятини нейромедиатор тизимига таъсирини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** тадқиқотлар 60 зотсиз тана вазни 180-220 гр каламушларда ўтказилди. 52 каламушда сурункали алкоголь билан заҳарланиши 25% этанол эритмасини 6, 14, 21 ва 28 кун киритилиши билан чақирилди. **Натижа:** тажрибининг барча муддатларида жигар гомогенатида АДГ фаоллигининг моиллиги қузатилди. МЭОС фаоллиги статистик ишонарли 1,74; 1,96; 2,25 ва 2,97 мартаба ортган бўлса, каталазининг этанолоксидловчи фаоллиги – 1,33; 1,58; 1,79 ва 2,04 мартаба кўтарилди. Дофамин миқдори тажрибанинг 7-, 21- ва 28-чи кунларида 1,3; 3,27 ва 3,3 мартаба пасайган бўлса, серотонин миқдори тажрибанинг 7-, 14-, 21- ва 28-чи кунларида 2,91; 2,38; 1,92 ва 2,21 мартаба камайди. **Хулоса:** этанол билан сурункали заҳарланиш жигарда МЭОС ва каталаза фаоллигини кескин ошишига олиб келса, АДГнинг фаоллиги бошланғич кунларида қузатилади. Этанол билан сурункали заҳарланиш дофамин ва серотонинни қонга кўп миқдорда тушишига ва мияда уларнинг заҳираларини кескин камайишига олиб келади.

**Калим сўзлар:** этанол, жигар ва мия шикастланиши, МЭОС, серотонин, дофамин.

**Objective:** To assess the influence of ethanol-oxidative liver systems on the neurotransmitter systems of rats under chronic alcohol intoxication. **Materials and Methods:** In the experiment were used 60 white mongrel rats-males weighing 180-220 g. Chronic alcohol intoxication in 52 rats was modeled by intragastric administration of a 25% solution of ethanol for 7, 14, 21 and 28 days. **Results:** In liver homogenate of rats in all periods of the experiment was recorded a tendency to increase the activity of ADH. The activity of MAOS statistically significantly increased in 1.74; 1.96; 2.25 and 2.97 times, ethanol-oxidative catalase – in 1.33; 1.58; 1.79 and 2.04 times, respectively. The concentration of dopamine at 7, 21 and 28 days of the experiment decreased in 1.3; 3.27 and 3.3 times, serotonin – in 2.38; 1.92 and 2.21 times, respectively. **Conclusions:** Chronic exposure of ethanol leads to a sharp activation of MAOS and ethanol-oxidative catalase, whereas activation of ADH was characteristic for the early period of the study. Chronic ethanol intoxication leads to intense release of dopamine and serotonin in the blood and the depletion of their stocks in the brain.

**Key words:** ethanol, liver and brain damages, MAOS, serotonin, dopamine.

Длительное злоупотребление алкоголем приводит к необратимым изменениям внутренних органов. На фоне хронического алкоголизма развиваются такие заболевания, как алкогольная кардиомиопатия, алкогольный гастрит, алкогольный панкреатит, алкогольный гепатит, алкогольная нефропатия, алкогольная энцефалопатия, различные типы анемии, нарушения иммунной системы, риск кровоизлияния в мозг и субарахноидального кровоизлияния [1,4,7]. Этанол быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, проникает в мозг и взаимодействует с нервными клетками [4,6,15]. Концентрация этанола в крови достигает максимума через 45-90 минут после употребления спиртного напитка, в течение первых суток продолжается разрушение и выведение алкоголя из организма. При окислении алкоголя в организме образуется ацетальдегид, вызывающий развитие хронической интоксикации организма, стимулирующий прогрессию атеросклероза, алкогольного гепатита и алкогольной энцефалопатия [2,6,11]. Однако механизм развития этих состояний и роль этанолокисляющих систем печени в развитии поражений мозга до конца не ясны.

### Цель исследования

Оценка влияния этанолокисляющих систем печени на нейромедиаторные системы крыс при хронической алкогольной интоксикации.

### Материал и методы

В эксперименте использовано 52 белых беспородных крыс-самцов массой 180-220 г, находящихся на стандартном рационе вивария. Хроническую алкогольную интоксикацию у 32 крыс моделировали путем внутрижелудочного введения 25% раствора этанола в течение 7, 14, 21 и 28 суток [6]. Контрольным особям интрагастрально вводили эквивалентное количество физиологического раствора хлорида натрия. После декапитации у животных на холоду извлекали головной мозг и печень, которые промывали в растворе трис-НС1 буфера, рН 7,4, гомогенизировали в том же буфере, удаляли неразрушенные клетки путем фильтрации через 4 слоя марли. Содержание нейромедиаторов в гомогенатах головного мозга крыс определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в ВЭЖХ-системе Waters с обработкой хроматограмм на программно-аппаратном комплексе Мульти-Хром-1. В гомогенате



печени определяли активность алкогольдегидрогеназы (АДГ) и альдегиддегидрогеназы (АлДГ), микросомальной этанолюкисляющей системы (МЭОС) и этанолюкисляющей каталазы с использованием наборов системы Лахема на автоматическом биохимическом анализаторе Autuhumolyzer. Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических методов. Достоверность различий между экспериментальными группами устанавливали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Значимыми считались различия, удовлетворяющие  $p < 0,05$ . Для этого использовался пакет статистических программ Statistica 6,0.

**Результаты и обсуждение**

При проведении исследований выявлена тенденция к увеличению активности АДГ во все сроки исследования (рисунки). Наибольшие изменения затрагивали МЭОС, значения которого на 7-, 14-, 21- и 28-й дни введения субпороговых доз этанола статистически значимо возрастали соответственно до  $0,379 \pm 0,019$ ;  $0,427 \pm 0,031$ ;  $0,486 \pm 0,037$  и  $0,647 \pm 0,049$  мкмоль/мг белка, при значении данного показателя у интактных крыс  $0,218 \pm 0,029$  мкмоль/мг белка. Активность каталазы, окисляющей этанол, увеличилась соответственно до  $0,122 \pm 0,007$ ;  $0,145 \pm 0,009$ ;  $0,165 \pm 0,012$  и  $0,188 \pm 0,017$  мкмоль/мг белка, при значении этого показателя у интактных крыс  $0,092 \pm 0,006$  мкмоль/мг белка. Активность АлДГ в гомогенате печени на 7-е сутки введения субпороговых доз этанола статистически значимо возрастает до  $0,319 \pm 0,029$  мкмоль/мг белка при значении этого показателя у интактных крыс  $0,247 \pm 0,016$  мкмоль/мг белка. Однако в дальнейшем (через 14 сут) мы наблюдали постепенное снижение активности данного фермента до значений интактных крыс. В последующие сроки активность АлДГ продолжает снижаться и на 21-е и 28-е сутки введения этанола составляет соответственно  $0,189 \pm 0,016$  и  $0,158 \pm 0,012$  мкмоль/мг белка, что достоверно ниже, чем у интактных крыс в 1,31 и 1,56 раза.

Экспериментальная биология и медицина

Тенденция к повышению активности АДГ на фоне снижения активности АлДГ, наблюдаемое в наших экспериментах, приводит к накоплению ацетальдегида и АФК, повышая вероятность поражения не только печени, но и других органов и систем при систематическом злоупотреблении алкоголем [12-14]. Согласно данным литературы, при систематическом употреблении этанола нарушается моторика желудочно-кишечного тракта, развивается дисбактериоз с повышенным образованием ацетальдегида, что приводит к еще большему его накоплению [3,7].

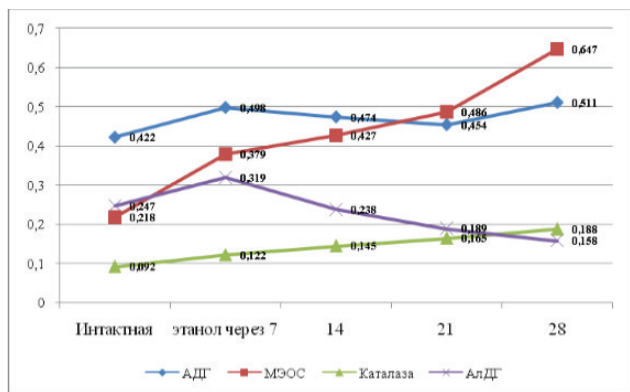
Действие этанола на мозг иногда связывают с его способностью проникать через мембрану и изменять физические свойства липидных компонентов мембран. Если при остром алкогольном отравлении повышается текучесть мембран, то в условиях хронического воздействия алкоголя мембраны нервных клеток приобретают большую жесткость, что вносит свой вклад в нарушение нервных процессов [4,6,10]. Точкой приложения действия этанола является нейротрансмиссия.

Проведенные нами исследования показали достоверное снижение в ткани мозга концентрации дофамина на 7-, 21- и 28-е сутки опыта соответственно в 1,3; 3,27 и 3,3 раза, а серотонина на 7-, 14-, 21- и 28-е сутки – в 2,91; 2,38; 1,92 и 2,21 раза (табл.).

**Таблица**

**Содержание дофамина и серотонина в ткани мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации,  $M \pm m, n=8$**

Группа животных, срок исследования	Дофамин, нмоль/г ткани	p	Серотонин, нмоль/г ткани	p
Интактная,	3,73±0,21		0,186±0,011	
Опытная, 7-е сут	2,87±0,16	<0,05	0,064±0,004	<0,001
14-е сут	3,44±0,22	>0,05	0,078±0,006	<0,001
21-е сут	1,14±0,09	<0,001	0,097±0,006	<0,001
28-е сут	1,23±0,07	<0,001	0,084±0,005	<0,001



**Рисунок. Активность ферментов метаболизма этанола при хронической интоксикации.**

Анализируя полученные данные, следует сказать, что из крови этанол путем пассивной диффузии очень быстро проникает во все ткани организма, в большей степени накапливаясь в мозге [6,7,12]. У крыс с хроническим отравлением этанолом в печени он индуцирует Cyp2E1, при которой не образуется ацетальдегид, но усиливается генерация активных форм кислорода (АФК) [2,9,15], однако активации только этого цитохрома недостаточно для развития печеночной патологии. К другим способствующим факторам относится повышение ДНК-связывающей активности пероксисомного пролифераторного альфа-рецептора [10], что приводит к экспрессии генов микросомных ферментов Cyp4A1, Cyp4A2 и Cyp2E1 [7]. Так как этанол также является субстратом для пероксисомного фермента (каталазы), то активация ее повысит образование токсичных продуктов [7,8], что мы и наблюдали в наших экспери-

ментах. Есть указания, что нейрхимической основой зависимости от алкоголя является хроническая дисфункция дофаминовой нейротрансмиттерной системы мозга, затрагивающая в основном его лимбические структуры [4,6]. Алкоголь приводит к интенсивному выбросу из депо в этих отделах нейромедиаторов из группы катехоламинов, в первую очередь дофамина. При хронической алкогольной интоксикации развивается дефицит катехоламинов, который может принимать угрожающий для жизнедеятельности характер [11]. Отмеченное нами снижение содержания серотонина, закономерно проявляемое на всем протяжении алкоголизации, указывает на усиление освобождения и обмен серотонина в мозге под действием алкоголя.

Ряд авторов высказывают предположение о том, что снижение содержания серотонина под действием этанола может являться вторичным и быть обусловлено его влиянием на дофаминергическую систему [9]. Проведенными ранее исследованиями нами была показана индукция ПОЛ в различных отделах головного мозга крыс при хронической интоксикации этанолом, что обуславливает, на наш взгляд, структурные и функциональные изменения нервной системы [5]. Полученные данные о функциональном состоянии основных нейромедиаторных систем головного мозга в динамике субхронической алкогольной интоксикации указывают на формирование определенных патохимических нарушений в ЦНС уже на ранних сроках алкоголизации.

**Выводы**

1. Хроническое отравление этанолом приводит к резкой активизации МЭОС и этанолюкисляющей каталазы, тогда как активизация АлДГ характерна для раннего срока исследования.

2. Хроническая интоксикация этанолом приводит к интенсивному выбросу дофамина и серотонина в кровь и истощению их запасов в головном мозге.

#### Литература

1. Алябьев Ф.В., Крахмаль Н.В., Арбыкин Ю.А. и др. Динамика патоморфологических изменений внутренних органов и биохимических параметров крови при острой алкогольной интоксикации в эксперименте // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики. – Барнаул; Новосибирск, 2012. – Вып. 18.
2. Биохимия: Учебник для мед. вузов; Под ред. Е.С. Северина. – М., 2008. – С. 631-635.
3. Виноградова С.В. Роль генетических факторов в развитии алкогольной болезни печени // Современные проблемы токсикологии. – 2007. – №7. – С. 27-37.
4. Евтушенко С.К., Гриценко А.Б., Евтушенко И.С. Алкогольные поражения нервной системы // Междунар. неврол. журн. – 2012. – №2 (48).
5. Иноятлова Ф.Х., Абдурахманова К., Абдуллаева М., Дустов Ф. Динамика изменения процессов перекисного окисления липидов в различных тканях крыс при алкогольной интоксикации // Вестн. ТМА. – 2015. – №4.
6. Сиволап Ю.П. Алкогольная болезнь мозга // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2006. – № 5. – С. 4-8.
7. Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Котович И.Л. Патологическая биохимия. – М.: БИНОМ, 2013. – С. 218-243.
8. Cederbaum A. I. Alcohol metabolism // Clin. Liver Dis. – 2012. – Vol. 16, №4. – P. 667-685.
9. Naorah J., Ramirez S. H., Floreani N. et al. Mechanism of alcohol-induced stress and neuronal injury // Free Radic. Biol. Med. – 2008. – Vol. 45. – P. 1542-1550.
10. Kruman I.I., Henderson G.I., Bergeson S.E. DNA damage and neurotoxicity of chronic alcohol abuse // Exp. Biol. Med. – 2012. – Vol. 237, №7. – P. 740-747.
11. Qin L., Crews F.T. NADPH oxidase and reactive oxygen species contribute to alcohol-induced microglial activation and neurodegeneration // J. Neuroinflammation. – 2012. – №9. – P. 5.
12. Reddy V.D., Padmavathi P., Kavitha G. et al. Alcohol-induced oxidative/nitrosative stress alters brain mitochondrial membrane properties // Mol. Cell. Biochem. – 2013. – Vol. 375, №1-2. – P. 39-47.
13. Rhoads D. E., Contreras C., Fathalla S. Brain Levels of Catalase Remain Constant through Strain, Developmental and Chronic Alcohol Challenges // Enzyme Research. – 2012. – Vol. 115. – P. 1-6.
14. Ryter S. W., Kim H. P., Hoetzel A. et al. Mechanisms of cell death in oxidative stress // Antiox. Redox Signal. – 2007. – №9. – P. 49-89.
15. Wang J., Du H., Jiang L. et al. Oxidation of ethanol in the rat brain and effects associated with chronic ethanol exposure // PNAS. – 2013. – Vol. 110 (35). – P. 14444-14449.

#### ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ В ТКАНИ МОЗГА С АКТИВНОСТЬЮ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА В ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТАНОЛОМ

Абдуллаева М.И., Иноятлова Ф.Х., Сафарова С.Ч.

**Цель:** оценка влияния этанолаксилирующих систем печени на нейромедиаторные системы крыс при хронической алкогольной интоксикации. **Материал и методы:** в эксперименте использовано 60 белых беспородных крыс-самцов массой 180-220 г, хроническую алкогольную интоксикацию у 52 крыс моделировали путем внутрижелудочного введения 25% раствора этанола в течение 7, 14, 21 и 28 суток. **Результаты:** в гомогенате печени во все сроки опыта регистрировалась тенденция к увеличению активности АДГ. Активность МЭОС статистически значимо возросла в 1,74; 1,96; 2,25 и 2,97 раза, этанолаксилирующей каталазы – в 1,33; 1,58; 1,79 и 2,04 раза. При этом концентрация дофамина на 7-, 21- и 28-е сутки опыта снижалась в 1,3; 3,27 и 3,3 раза, серотонина на 7-, 14-, 21- и 28-е сутки – в 2,91; 2,38; 1,92 и 2,21 раза. **Выводы:** хроническое отравление этанолом приводит к резкой активизации МЭОС и этанолаксилирующей каталазы, тогда как активизация АДГ была характерна для раннего срока исследования. Хроническая интоксикация этанолом приводит к интенсивному выбросу дофамина и серотонина в кровь и истощению их запасов в головном мозге.

**Ключевые слова:** этанол, поражение печени и мозга, МЭОС, серотонин, дофамин.

## ДИНАМИКА РАЗВИТИЯ СОСУДОВ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ В УСЛОВИЯХ ТРАВМЫ И НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Миршарапов У.М., Сагдуллаева М.К., Каттаходжаева Д.У.

## ИШИМИЯ ШАРОИТИДА ВА ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ҚАНДЛИ ДИАБЕТДА ОЁҚ ҚОН ТОМИРЛАР ДИНАМИКАСИ

Миршарапов У.М. Сагдуллаева М.К., Каттаходжаева Д.У.

## THE DYNAMICS OF LOWER LIMBS VESSELS GROWTH IN INJURY AND ON THE BACKGROUND OF EXPERIMENTAL DIABETES

Mirsharapov U.M., Sagdullaeva M.K., Kattakhodjayeva D.U.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** оёқ томирлари коллатераллар ривожланиши ҳамда, артериялар жароҳатлаганда ва аллоксан қандли диабетда мушак ичи томирлари деворлари шаклланишида кечадиган ўзгаришларнинг асосий қонуниятларини аниқлаш.

**Материал ва усуллар:** оғирлиги 1800-2500 г.га тенг 50 дона иккала жинсга тегишли соғлом қуёнларда 1-қисмда (25 та ҳайвон) сон чуқур терапияси бошланишидан юқориқроқ қисмда сон артерияси кесилди, 2-қисмда (25 та ҳайвонда) ташқи ёнбош артерияси кесилди. Синоздаги ҳайвонларга қорин ичига ҳайвон оғирлигининг 100г. га 11 мг ҳисобиди аллоксанинг 2,5% буфер эритмасини бир мартаба юбориш билан аллоксан диабетини ҳосил қилинди. **Намуна:** Қандли диабетдаги патологик омиллар томир эндотел вазифаларини бузилишига ва тўқима гипоксиясининг оғирлашувига олиб келади. **Хулоса:** аллоксан диабетда сон мушаклари ва терисида коллатериал томирлар ривожланиши ва уларнинг деворларининг шаклланишининг 15-30 кун назоратдаги ҳайвонларга нисбатан бирмунча ортда қолиши кузатилди.

**Калит сўзлар:** қуёнлар, аллоксан диабетини, оёқ томирлари.

**Objective:** To determine the main patterns of development and formation of collateral vessels of the lower limb and transformation of walls of intramuscular vessels in violation of the integrity of the artery and on the background of alloxan diabetes. **Materials and Methods:** In 45 healthy male and female rabbits, weighing 1800-2500 g, (in the series of 20 animals) was resected femoral artery above bifurcation of deep femoral artery, in 25 animals was reproduced alloxan diabetes by intraperitoneal single administration of alloxan in 2,5% buffered solution based 11 mg/100 of animal weight. **Results:** Morphological and morphometric reconstructions of the lower limb vessels in dynamics had the same type and unidirectional character. Pathological factors that accompanied diabetes, disrupt the function of vascular endothelium and contribute to aggravation of tissue hypoxia, which leads to manifestations of the structure and function of the lower limb. **Conclusions:** In alloxan diabetes after second month development of collateral vessel in the femoral muscles and skin and formation of their walls occur slower than in control animals. This was manifested by hair loss and trophic ulcers, as by this term available deviated vessels in tri medial muscle group are not yet able to provide a distal portion of the operated limb with necessary amount of blood.

**Key words:** rabbits, alloxan diabetes, lower limb vessels.

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению сахарного диабета, до сих пор нет единого мнения относительно выраженности и качественных особенностей сосудистых изменений, динамики структурных преобразований артериальных сосудов нижней конечности, особенно дистальных отделов, распространенность которого в мире увеличивается [1,4]. Знание закономерностей развития морфологических преобразований и патологических изменений стенок крупных и мелких сосудов во многом помогают избежать серьезных осложнений.

Особую актуальность приобретает изучение динамики структурных преобразований артериальных сосудов нижних конечностей на фоне сахарного диабета [8,9]. Следовательно, изучение развития и формирования коллатералей сосудов нижней конечности, регенерации стенок развивающихся коллатералей не только при нарушении целостности магистральных сосудов конечности, но и при сахарном диабете является актуальной проблемой экспериментальной медицины.

### Цель исследования

Определение основных закономерностей развития и формирования коллатералей сосудов нижней конечности и преобразования стенок внутримышечных артерий при нарушении целостности артерий на различном уровне и на фоне аллоксанового диабета.

### Материал и методы

Были поставлены 2 серии экспериментов, в каждой из которых были контрольная и опытная группы. В 1-й серии опы-

тов использовано 25 кроликов. У 11 животных контрольной группы этой серии резецировалась правая бедренная артерия на 1 см ниже места отхождения глубокой артерии бедра. У 14 животных опытной группы, наряду с повреждением бедренной артерии на 1 см ниже места отхождения глубокой артерии бедра, создавали модель экспериментального аллоксанового диабета. У 13 контрольных животных 2-й серии экспериментов производилась перерезка наружной подвздошной артерии. У 12 кроликов опытной группы 2-й серии, наряду с перерезкой наружной подвздошной артерии, моделировался экспериментальный сахарный диабет. У животных опытной серии те же исследования проводили после моделирования экспериментального аллоксанового диабета, который создавали внутрибрюшинным однократным введением аллоксана в 2,5% буферном растворе из расчета 11 мг на 100 г массы животного. Уровень глюкозы определяли глюкозооксидазным методом. Для изучения сосудов конечности в норме и при развитии окольного кровообращения и в условиях аллоксанового диабета использовали рентгеновазографию, анатомическую препаровку, общие гистологические и гистохимические методы исследования. Результаты исследования обрабатывались методами вариационной статистики с использованием таблиц Р.Б. Стрелкова.

### Результаты и обсуждение

У всех подопытных животных через 3-7 дня на рентгеновазограммах тазовой конечности просматривались внутренняя и наружная подвздошная артерия с ветвями,



проксимальный отрезок бедренной артерии. Следует отметить, что в оперированной конечности через 3 дня после операции сосуды ниже места перерезки бедренной артерии на рентгеновазографии не проявлялись, а визуализировались лишь на 7-е сутки после операции. Спустя 7-10 дней у кроликов после перерезки только бедренной артерии, с 10-15-го дня после резекции наружной подвздошной артерии, и через 15-20 дней у аллоксан-индуцированных животных отмечается расширение внутримышечных артерий в заднемедиальной группе мышц и анастомозов (200-250 мкн) в коже переднелатеральной поверхности бедра. С первых дней после операции у всех подопытных животных отмечались деструктивные изменения в стенке внутримышечных сосудов. Они характеризовались истончением стенки и расширением просвета сосуда, редким расположением ядер эндотелия, набуханием и десквамацией некоторых из них в просвет. Внутренняя эластическая мембрана распрямлена, растянута, местами напряжена и истончена с наличием на отдельных участках разрывов, дает резкоположительную ШИК-реакцию. Мышечный слой представлен 2-3-мя рядами гладкомышечных волокон. Сеть анастомозов в заднемедиальной группе мышц бедра выявляется у животных контрольной группы 1-й серии через 15-20 дней, у кроликов контрольной группы 2-й серии – спустя 20-30 дней, а у животных опытной группы 1-й и 2-й серий – через 35-40 дней. Микроскопически в эти сроки в стенке внутримышечных сосудов процессы деструкции продолжаются.

Расширение анастомозов в мышцах передней группы и формирование коллатералей из сети расширенных анастомозов в заднемедиальной группе мышц наблюдалось спустя 30-40 дней у контрольных животных 1-й и 2-й серий и через 60-80 дней у животных опытной группы 1-й и 2-й серий. В эти сроки у животных контрольной группы наблюдается 7-11 (100-150 мкн) окольных путей в медиальной и 7-12 (150-200 мкн) – в задней, а у опытных животных – соответственно 5-8 (100-120 мкн) и 6-9 (100-150 мкн), то есть у опытных животных коллатеральных путей заметно меньше, а диаметры их уже.

Гистологически в эти сроки в стенке внутримышечных сосудов отмечаются процессы репаративной регенерации в виде утолщения стенки сосуда, увеличения количества ядер эндотелия, эластических волокон, фрагменты внутренней эластической мембраны сливаются. Мышечный слой состоит из 2-3-х, местами из 3-4-х рядов гладкомышечных клеток. Однако следует отметить, что у животных опытных групп процессы дегенерации и деструкции стенки внутримышечных сосудов более выражены.

Через 45-60 дней после перерезки бедренной артерии и наружной подвздошной артерии (контрольная группа животных), спустя 90-120 дней у опытных животных 1-й и 2-й серий наблюдается увеличение основных анатомических путей кровотока и дальнейшее формирование коллатералей. Так, в группе передних мышц бедра имеется 5-8 коллатералей (у контрольных животных), а у опытных животных в мышцах передней группы бедра формирования коллатералей не происходит, а в коже передней латеральной поверхности отмечается до 4-6 (диаметром 300-350 мкн) извитых коллатеральных путей. В заднемедиальной группе мышц у контрольных животных наблюдается 6-9 (диаметром 200-300 мкн) коллатеральных сосудов, у опытных животных – до 6-8 (200-250 мкн).

Результаты гистологических и гистохимических исследований показывают, что в указанные сроки в стенке внутримышечных сосудов как у контрольных, так и у опытных животных происходит морфологическая перестройка. Стенка сосуда заметно уплотняется, увеличи-

вается количество клеточных элементов и эластических волокон. Мышцы бедра, особенно у контрольных животных, дают равномерную умеренную ШИК-реакцию. Дальнейшие наблюдения показывают, что формирование путей окольного кровообращения отмечается и спустя 150-180 дней после операции. Окольные сосуды становятся крупными и извитыми. Калибр их достигает 600-800 мкн, приближаясь к диаметру магистральных сосудов конечности. В стенке внутримышечных сосудов наблюдается дальнейшее утолщение всех слоев. Внутренняя эластическая мембрана складчатая. Мышечный слой состоит из 7-8 рядов гладкомышечных клеток. Интенсивность ШИК-реакции мышц бедра заметно повышается. У животных опытной группы подобная картина наблюдается лишь спустя 9-12 месяцев. Морфологическая перестройка стенки внутримышечных сосудов, формирование коллатералей протекают у них заметно медленнее и продолжаются до конца срока (до 1-го года) наблюдения.

Установлено, что при аллоксановом диабете развитие коллатеральных сосудов в мышцах и в коже бедра, формирование их стенок, начиная со 2-го месяца, отстает на 15-30 дней по сравнению с животными, которым перерезали только артерию.

Анализ результатов собственных исследований и данных других авторов [2,3] показывает, что, несмотря на то, что повреждения магистральных сосудов конечности создают условия для развития путей окольного кровообращения, морфологическая картина их структурной перестройки зависит не только от места повреждения, но и от степени поражения. При сахарном диабете отмечаются глубокие дегенеративные изменения в стенках внутримышечных сосудов, выражающиеся в набухании и десквамации эндотелиальных клеток в просвет, фрагментации внутренней эластической мембраны всех слоев стенки сосудов, что способствует усугублению тканевой гипоксии, в результате которой происходят выраженные нарушения структуры стенок и функции нижней конечности. Полученные нами данные подтверждает тот факт, что, сахарный диабет, дебютируя как болезнь метаболизма, сопровождается морфологическими и функциональными изменениями сосудистой стенки, макроангиопатия приводит к поражениям глубокого и поверхностного сосудистых сплетений [6].

В заключение необходимо отметить, что расширение диаметра внутримышечных артерий, развитие окольных путей при аллоксановом диабете протекает медленно, количество окольных сосудов и диаметры их заметно меньше. В отдаленные сроки в коже коллатеральные сосуды продолжают функционировать, чего не наблюдается у животных контрольной группы. Подобное явление, по-видимому, связано с восстановительным процессом, так как имеющиеся анастомозы в заднемедиальной группе мышц функционально еще не могут обеспечить дистальную конечность, что в свою очередь приводит к выпадению шерсти и возникновению трофической язвы.

#### **Выводы**

1. Репаративная регенерация в стенке формирующихся коллатералей, восстановление путей окольного кровотока после повреждения артерии ниже места отхождения глубокой артерии бедра у животных 1-й серии опытов (как контрольных, так опытных) наступает раньше – через 15-30 дней после операции. При этом сохранение глубокой артерии бедра позволяет избежать возможных осложнений, связанных с острой ишемией конечности.

2. При аллоксановом диабете развитие и преобразование стенок внутримышечных сосудов отстают от таковых у контрольных животных. Установлено относительно

медленное образование анастомозов и коллатералей во всех группах мышц.

#### Литература

1. Кульчиева А.А., Морозов А.А. и др. Гнойно-инфекционные заболевания при сахарном диабете // Амбулаторная хирургия. – 2010. – №3 – С. 71-74.
2. Миршарапов У.М., Садикова С.Ш. Морфология сосудов нижней конечности при аллоксановом диабете // Морфология. – 2012. – №3. – С. 105.
3. Миршарапов У.М., Примова Г.А., Расулова Н. и др. Морфология сосудов нижней конечности в условиях ишемии и на фоне экспериментального диабета // Вестн. ТМА. – 2014. – №3. – С. 34-37.
4. Охунов А.О., Иноятова Ф.Х. и др. Экспериментальное моделирование диабетической микро- и макроангиопатии нижних конечностей: Метод. рекомендации. – Ташкент, 2002.
5. Петрик Г.Г., Павлищук С.А. Патология белкового, липидного спектра и гомеостаза у больных сахарным диабетом 1 типа в зависимости от выраженности ангиопатий // Сахарный диабет. –Т, –2010. –№2– С. 77-80.
6. Папишева О.В., Мартинова М.И., Клещева Л.В. Влияние инсулин-зависимого сахарного диабета на физическое развитие детей // Педиатрия. – 2002. – №6. – С.16-19.
7. Саттаров И.С., Охунов А.О., Бабаярова Ш.У., Сайфуллаева С. Прогностические критерии развития диабетической ангиопатии // Патология. – 2008. – №4. – С. 16-17.
8. Хужаназарова С.Д. Изменение вен маточных труб в постнатальном онтогенезе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2012.
9. Clarke W.L., Vance M.L., Rogol A.D. Growth and the Child with Diabetes Mellitus // Diab. Care. – 2003. – Vol. 16 (Suppl. 3).
10. American Diabetes association/Standards of medical Care in Diabetics/ Diabetics / Care 2010.

#### ДИНАМИКА РАЗВИТИЯ СОСУДОВ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ В УСЛОВИЯХ ТРАВМЫ И НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Миршарапов У.М., Сагдуллаева М.К., Каттаходжаева Д.У.

**Цель:** определение основных закономерностей развития и формирования коллатералей сосудов нижней конечности и преобразования стенок внутримышечных артерий при нарушении целостности артерий на различном уровне и на фоне аллоксанового диабета. **Материал и методы:** у животных контрольной группы резецировалась правая бедренная артерия на 1 см ниже места отхождения глубокой артерии бедра, в опытной группе, наряду с повреждением бедренной артерии на 1 см ниже места отхождения глубокой артерии бедра, создавали модель экспериментального аллоксанового диабета. **Результаты:** при аллоксановом диабете развитие коллатеральных сосудов в мышцах и в коже бедра, формирование их стенок отстает на 15-30 дней по сравнению с животными, которым перерезали только артерию. Развитие окольных путей при аллоксановом диабете протекает медленно, количество окольных сосудов и диаметры их заметно меньше. Несмотря на отдаленные сроки, в коже коллатеральные сосуды продолжают функционировать, чего не наблюдается у животных контрольной группы. **Выводы:** при аллоксановом диабете развитие и преобразование стенок внутримышечных сосудов отстают от таковых у контрольных животных. Установлено относительно медленное образование анастомозов и коллатералей во всех группах мышц.

**Ключевые слова:** кролики, аллоксановый диабет, нижняя конечность.

## РОЛЬ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ

Акилов Х.А., Хаккулов Э.Б., Пайзиев Х.М.

## БОЛАЛАРДА ИНФРАВЕЗИКАЛ ОБСТРУКЦИЯНИНГ ТАШҲИСИДА МУЛЬТИСПИРАЛ КОМПЬУТЕР ТОМОГРАФИЯСИНИНГ РОЛИ

Акилов Х.А., Хаккулов Э.Б., Пайзиев Х.М.

## THE ROLE OF MULTISLICE COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE EARLY DIAGNOSIS OF INFRAVESICAL OBSTRUCTION IN CHILDREN

Akilov Kh.A., Hakkulov E.B., Payziev H.M.

Ташкентский институт усовершенствования врачей,  
Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

**Мақсад:** болаларда инфравезикал обструкциянинг оғирлик даражасини ва ташҳислаш усулларини танлашда касалликнинг аҳамиятли ўзига хос белгиларини аниқлаш. **Материал ва усуллар:** 2005-2012 йй. РШТЎИМнинг болалар жарроҳлиги бўлимида туғма уретерогидронефроз билан касалланган 3 ёшдан 14 ёшгача бўлган 97 болалар даволанди, улардан 11 қизлар, 8 ўғил болалар. **Натижа:** буйрак ва сийдик ажратув йўлларининг (САЙ) спиралсимон, кесмаларнинг кенглиги 3 мм, қайта такланиши 1,5 мм тартибда ўтказилган КТ-кўринишларини САЙ контрастлаш асосида мультипланар реконструкцияси уретерогидронефрозни ташҳислаш ҳамда уретра қопқоқлари ва унинг натижасида келиб чиққан уретерогидронефрозидан дифференциал ташҳислаш имконини берди. **Хулоса:** контраст билан ва уч ўлчамли МСКТ қуйи сийдик ажратув йўлларининг обструкция сабабини дифференциал ташҳислаш ва бемор болага туғри даволаш усулларини танлаш имкониятини беради.

**Калит сўзлар:** инфравезикал обструкция, мультиспирал компьютер томография, ташҳис, болалар.

**Objective:** To determine the characteristic features of importance in determining the disease severity and the choice of tactics of diagnosis for infravesical obstruction in children. **Materials and Methods:** In 2005-2012, in the Department of Pediatric surgery of RSCEM were treated 97 children with congenital ureterohydronephrosis at the age from 3 months to 14 years. Girls were 11, boys were 8. **Results:** CT images of the kidneys and urinary ways in spiral mode, the slice width 3 mm, reconstruction 1.5 mm, have been obtained followed by multiplanar reconstruction in the background of contrasting the urinary ways that allowed make a diagnosis of ureterohydronephrosis and a differential diagnosis with urethral valve, and to differentiate ureterohydronephrosis arising on the background of urethral valve. **Conclusions:** MSCT with contrast-enhanced three-dimensional image can be considered one of the methods of diagnosis of bladder outlet obstruction in children, and it is possible to differentiate the cause of the obstruction of the lower urinary tract, and thereby select appropriate counseling and treatment.

**Key words:** bladder outlet obstruction, multislice computed tomography, diagnostics, children.

Врожденный уретерогидронефроз встречается как самостоятельное заболевание, так и в качестве составной части множественных пороков развития. По общему мнению, врожденный уретерогидронефроз является одним из наиболее тяжелых урологических заболеваний у детей и одной из ведущих причин (23%) обращения пациентов к детскому урологу [2,9].

Одной из наиболее тяжелых форм врожденного уретерогидронефроза считаются клапаны уретры, которые встречаются с частотой 8,3% [10]. Несмотря на адекватное лечение, у 48-70% этих больных развивается хроническая почечная недостаточность, а летальность до настоящего времени остается относительно высокой, варьируя от 10,0 до 44% [5].

У 10% новорожденных с врожденными заболеваниями почек и мочевыводящих протоков выполняется нефрэктомия, что указывает на неудовлетворительное состояние ранней диагностики заболевания, особенно у детей с атипичной симптоматикой болезни. В более старшем возрасте нефрэктомией заканчивается 1,4% приобретенных заболеваний и 56% врожденных аномалий [7,8].

Ранняя диагностика пороков развития мочевыделительной системы остается одной из наиболее сложных проблем педиатрии и детской хирургии. Возникающие трудности связаны со скудностью клинической картины и физиологическими особенностями мочевой системы у ново-

рожденных и грудных детей. Вследствие этого заболевания часто выявляются в поздние сроки, когда развивается поражение мочевыделительной системы тяжелой степени [1,3,4].

Благодаря применению при обследовании почек у детей любого возраста мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сокращается время исследования, что ведет к уменьшению артефактов от дыхательных движений, появляется возможность проводить исследование без задержки дыхания и в состоянии физиологического сна; наиболее точно, без применения контрастного препарата, выявляются мочевые камни; проявляются типичные характеристики контрастного усиления почек, позволяющие оптимально визуализировать почечную паренхиму, ее изменения и изменения почечных сосудов, оценить состояние чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), мочеточников и мочевого пузыря [6]. МСКТ обладает высокой чувствительностью и специфичностью при выявлении пороков верхних и нижних мочевыводящих путей.

### Цель исследования

Определение характерных признаков, имеющих значение в определении тяжести патологии и выборе тактики диагностики инфравезикальной обструкции у детей.

### Материал и методы

В период с 2005 по 2012 гг. в отделении детской хирургии РНЦЭМП на лечении находились 97 детей с врожденным



уретерогидронефрозом. Комплексному обследованию с использованием МСКТ-урограммы на аппаратах Brilliance 40 (сер. №9193, Philips) и Somatom Emotion-6 (Siemens-80027) были подвергнуты 65 (67,0%) из них. Возраст больных детей колебался от 3-х месяцев до 14 (4,15±3,21) лет. Инфравезикальная обструкция (клапан уретры – КУ и склероз шейки мочевого пузыря) обнаружена у 19 (12,0%) из 65 пациентов. В возрасте 0-1 года были 3 больных, 1-3 лет – 4, 3-7 лет – 8, старше 7 лет – 4. Девочек было 11, мальчиков 8. Картина сморщенных почек выявлена у 5 детей.

Для более четкой визуализации и контрастирования мочевого пузыря детям старшего возраста предлагали сделать несколько приседаний. В этом случае благодаря создаваемому давлению достигалось контрастирование всех отделов мочевого пузыря. У детей раннего возраста (от 1 мес.) ножки, сгибая в коленно-тазовом суставе, несколько раз приводили к животу, что также обеспечивало полное контрастирование мочевого пузыря.

Реконструкцию томограмм осуществляли с толщиной среза 1,0-1,5 мм. Выполняли многоплоскостные ре-

конструкции во фронтальной и сагиттальной плоскостях (возможно, в наклонной плоскости, для каждой почки в отдельности), МИП для визуализации камней в мочевых путях и 3D рендеринг, а также МИП во фронтальной плоскости для представления почек, мочеточников, мочевого пузыря в урографической фазе.

**Результаты и обсуждение**

Получено КТ-изображение почек и мочевыводящих путей (МВП) в спиральном режиме, ширина среза 3 мм, реконструкция 1,5 мм с последующей мультипланарной реконструкцией на фоне контрастирования МВП.

Контрастированный мочевой пузырь достаточно заполнен, размеры 125x75 мм, плотность содержимого +155 ед. Н с четкими контурами. Отмечается локальное «углубление» в области шейки на глубину 6 мм, размерами 10x9 мм, в форме треугольника, на данном уровне плотность +150 ед. Н. Заключение: Аномалия развития мочевыводящих путей. Инфравезикальная обструкция. Клапан уретры. Осложнение: Хронический пиелонефрит без нарушением функции почки. Хронический цистит (рис. 1, 2).

Клиническая медицина

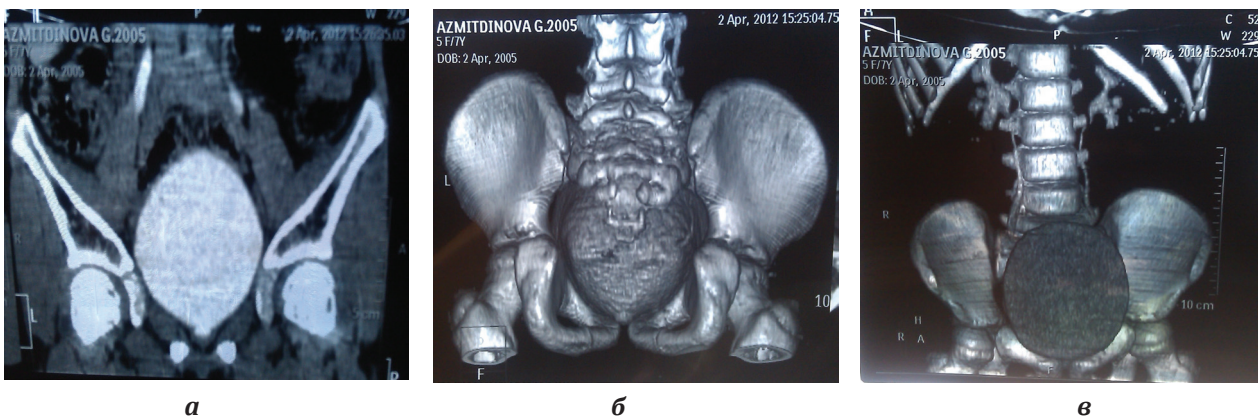


Рис. 1. Рентгенологическая картина КУ больного уретерогидронефрозом.

На МСКТ-урограмме отмечаются расширение и деформация мочеточников больше справа. Введение контраст-

ного вещества и последующее динамическое исследование различных фаз контрастирования позволяли выявить КУ.

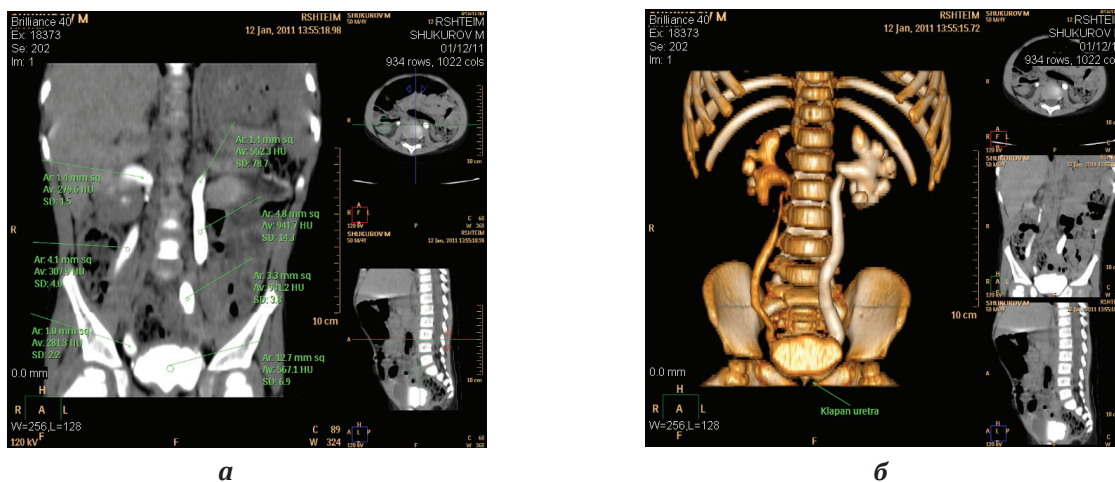


Рис. 2. КТ (а) и 3D-реконструкция обследованного больного. Обструкция уретерovesикального сегмента с двух сторон. Инфравезикальная обструкция. КУ.

Применение МСКТ с контрастированием у наблюдаемых нами больных детей с уретерогидронефрозом позволило диагностировать уретерогидронефроз и провести дифференциальную диагностику его с клапаном уретры, а также дифференцировать уретерогидронефроз, возникший на фоне клапана уретры.

МСКТ с контрастированием имеет большие преимущест-

ва перед УЗИ и рентгенологическим исследованием мочевыводящих путей, но не является конкурирующим методом.

Для определения инфравезикальной обструкции (клапан уретры, склероз шейки мочевого пузыря) стандартным методом является микционнo-ретроградная цистоуретрография. Однако у детей раннего возраста (до года) проведение микционнo-ретроградной цистоуретрографии не представляется возможным, так как она может привести к травмированию

ребенка и вызвать у него болезненные ощущения. Поэтому при проведении этого метода мы не можем получить желаемый результат.

#### Выводы

1. МСКТ с контрастированием является альтернативой в ранней диагностике инфравезикальной обструкции у детей.

2. МСКТ можно считать одним из методов диагностики инфравезикальной обструкции у детей, отличающихся меньшей инвазивностью, большей комфортностью, безопасностью, краткосрочностью периода исследования.

3. МСКТ с контрастированием с трехмерным изображением дает возможность дифференцировать причину обструкции нижних мочевыводящих путей, что позволяет выбрать адекватную тактику лечения.

#### Литература

1. Антонов Д.В. Особенности диагностики, лечения и реабилитации детей с врожденными пороками мочевыделительной системы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Уфа, 2005. – 46 с.
2. Адаменко О.Б., Халена З.А., Комова Л.Ю. // Детская хирургия. – 2006. – №1. – С. 13-16.
3. Гаврюшов В.В., Гельдт В. Г., Эйрамджян Г.Г., Володько Е.А. Критерии ранней диагностики пороков развития мочевыделительной системы у новорожденных // Физиология и патология периода новорожденных. – Минск, 1980. – С. 21-23.
4. Гуревич А.И., Пыков М.И., Меловщикова Л.Б. и др. // Детская хирургия. – 2007. – № 4. – С. 14-18
5. Дерюгина Л.А. Расстройства уродинамики нижних мочевых путей у плодов // Детская хирургия. – 2007. – №3. – С. 30-34.
6. Прокоп М., Зубарева А.В., Шотемора Ш.Ш. Спиральная и многослойная компьютерная томография. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – Т. 2. – 712 с.
7. Daradka I. Indications for nephrectomy in children: a report on 119 cases // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. – 2012. – Vol. 23, №6. – P. 1221-1226.

8. Diniz G., Aktas S., Ortac R. et al. A regional panorama of non-tumoral nephrectomy reasons in childhood // Aegean. Pathol. J. – 2005. – №2. – P. 71-76.

9. Merlini E., Spina P. Primary non-refluxing megaureters // J. Pediatr. Urol. – 2005. – Vol. 1, №6. – P. 409-417.

10. Mali V.P., Prabhakaran K., Loh D.S. Anterior urethral valves // Asian J. Surg. – 2006. – Vol. 29, №3. – P. 165-169.

#### РОЛЬ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ

Акилов Х.А., Хаккулов Э.Б., Пайзиев Х.М.

**Цель:** определение характерных признаков, имеющих значение в определении тяжести патологии и выборе тактики диагностики инфравезикальной обструкции у детей.

**Материал и методы:** в 2005-2012 гг. в отделении детской хирургии РНЦЭМП на лечении находились 97 детей с врожденным уретерогидронефрозом в возрасте от 3-х месяцев до 14 лет. Девочек было 11, мальчиков 8. **Результаты:** получено КТ-изображение почек и мочевыводящих путей (МВП) в спиральном режиме, ширина среза 3 мм, реконструкция 1,5 мм с последующей мультипланарной реконструкцией на фоне контрастирования МВП, что позволило диагностировать уретерогидронефроз и провести дифференциальную диагностику его с клапаном уретры, а также дифференцировать уретерогидронефроз, возникший на фоне клапана уретры.

**Выводы:** МСКТ с контрастированием с трехмерным изображением дает возможность дифференцировать причину обструкции нижних мочевыводящих путей, что позволяет выбрать адекватную тактику лечения больного ребенка.

**Ключевые слова:** инфравезикальная обструкция, мульти-спиральная компьютерная томография, диагностика, дети.

## ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЛКА P 53 И БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА BCL2 У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДЕФИЦИТОМ И НЕДОСТАТКОМ ВИТАМИНА D

Алиева Н.Р.

### ВИТАМИН D ТАНҚИСЛИГИ ВА ЕТИШМОВЧИЛИГИ БИЛАН БОҒЛИҚ ЦЕЛИАКИЯЛИ БОЛАЛАРДА P 53 ОҚСИЛИ ВА BCL2 ОИЛАСИГА МАНСУБ ОҚСИЛЛАРНИ

Алиева Н.Р.

### IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF PROTEIN P53 AND BCL-2 FAMILY PROTEIN IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE ASSOCIATED WITH DEFICIENCY AND LACK OF VITAMIN D

Aliyeva N.R.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

**Мақсад:** витамин D танқислиги ва етишмовчилиги билан боғлиқ целиакияли болаларда p 53 оқсили ва bcl-2 оиласига мансуб оқсилларни. **Материал ва усуллар:** ушбу мақолада 42 та целиакияли 7 дан 16 ёшгача бўлган болаларнинг текширув натижалари кўрсатилган. Ишқорий фосфатаза, паратгормон, фосфор, кальций, 25(OH)D, белгиланган даражаси. **Натижа:** ингичка ичак касалликлари бўлган болаларда ингичка ичак шиллиқ қаватининг яссиланган ворсинкали ичак эпителийсининг минимал баландликдаги жойларида p53 оқсили билан витамин D танқислиги орасида боғлиқлик бўлиб, бу ингичка ичак алоҳида соҳаларида регенерацияни кечикишидан ва апоптоз жараёнларига туртки бўлишидан далолат беради. **Хулоса:** витамин D танқислигига қараб ингичка ичак касалликларида ундаги эпителий орасида лимфоцитлар миқдорининг кўпайиши bcl-2 хужайра кўрсаткичларининг икки баробар камайиши аниқланди. Витамин D танқислиги билан p53 оқсили ва bcl-2 оиласига мансуб оқсиллар орасидаги корреляцион боғлиқлик аниқланди. Бу эса целиакияда bcl-2 оиласига мансуб оқсилларни протектив аҳамиятидан далолат беради.

**Калит сўзлар:** целиакия, bcl-2 оиласига мансуб оқсиллар, p53 оқсили, витамин D.

**Objective:** To identify the relationship between the levels of p53 protein and proteins of bcl-2 family in the mucosa of small intestine and values of calcidiol in children with celiac disease. **Materials and Methods:** In 42 patients with celiac disease aged from 7 to 16 years were determined the levels of 25(OH)D, calcium, phosphorus, parathormone and alkaline phosphatase. **Results:** Children with small intestine diseases are characterized with relationship between deficiency of vitamin D and increase of p53 protein in small intestinal mucosa in the more flattened villi with a minimum height of the intestinal epithelium. This confirms the delay of regeneration in some parts of small intestine and possible initiation of apoptosis. **Conclusions:** The correlations between vitamin D deficiency and indicators of proteins of bcl-2 family and p53 protein indicates the protective value of the proteins of bcl-2 family in celiac disease.

**Key words:** celiac disease, proteins of bcl-2 family, p53 protein, vitamin D.

Целиакия (Ц) – хроническое полисиндромное заболевание, характеризующееся неспецифическим повреждением слизистой оболочки тонкой кишки глютеном, в результате чего развивается нарушение всасывания в кишечнике [2]. Известно, что в механизмах межклеточного взаимодействия при аутоиммунных заболеваниях важную роль играют процессы, обусловленные митохондриальными белками, разнообразностью которых является суперсемейство белков Вах/bcl-2, суммарное действие которых охарактеризовано как антиапоптотическое. Роль белка p53 в клеточном гомеостазе объясняет его причастность к широкому диапазону физиологических процессов и болезней организма [1].

Интерес к витамину D в мире очень высок. Исследования последних лет продемонстрировали высокую распространенность его недостаточности у населения многих стран мира, в том числе в странах Азии и Африки [3,8,9]. В связи с расширением понимания о значении витамина D в генезе многих заболеваний существует необходимость изучения его влияния на течение целиакии в условиях повышенной солнечной инсоляции в Узбекистане.

#### Цель исследования

Выявление параллелей между уровнями белка p53, белков семейства bcl-2 в слизистой тонкой кишки и значениями кальцидиола у детей с Ц.

#### Материал и методы

Под наблюдением находились 42 пациента с Ц в возрасте от 7 до 16 лет, из них 23 (54,8%) мальчика и 19 (45,2%) девочек, средний возраст 11,5±0,4 года. Диагноз заболевания устанавливали на основании критериев ESPGHAN [6].

Для изучения статуса витамина D в организме в сыворотке крови определяли уровень 25(OH)D, кальция, фосфора, паратгормона, щелочной фосфатазы. Содержание витамина D считается достаточным при уровне 25(OH)D в сыворотке крови более 30 нг/мл (75 нмоль/л). Под дефицитом витамина D понимается снижение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл (50 нмоль/л); недостаточность витамина D – когда концентрация 25(OH)D в сыворотке крови сохраняется в диапазоне 21-29 нанограммов/мл (Holick M.F., 2008; Holick M.F., Chen T.C., 2008). Для изучения состояния тонкокишечного всасывания использовали нагрузочные тесты с глюкозой – глюкозолерантный тест (ГТТ), состоящий из введения глюкозы per os из расчета 1 г на 1 кг с последующим определением через 30 и 60 минут уровня глюкозы глюкооксидазным методом.

Витамин D и паратгормон определяли методом ИФА на аппарате Elecsys 2010. Контрольную группу составили 16 здоровых детей сопоставимого возраста.

В отделе электронной микроскопии ЦНИЛ ТашПМИ в биоптатах из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки определяли ген p53 и уровень bcl-2 мечениями моноклональными мышиными антителами к человеческим p53 протеинам (клон DO-7, Дания) и bcl-2 онкопротеинам (клон 124, Дания), а также проводили гистоморфологическое исследование.

#### Результаты исследования

У всех больных наблюдались разнообразные различной степени выраженности клинические проявления метаболических нарушений. Было характерно значительное отставание больных в физическом развитии. Белково-энергетическая



недостаточность тяжёлой степени (индекс массы тела – ИМТ – ниже -3СО) выявлена у 8,3% обследованных, у остальных больных констатирована белково-энергетическая недостаточность умеренной степени. Ведущими клиническими проявлениями заболевания были учащение стула, метаболические нарушения, в копрологии встречалась гепатогенная и панкреатогенная стеаторея (85,0%).

При изучении содержания общего белка в сыворотке крови у больных Ц детей выявлена значительная гипопропротеинемия, достоверно сниженная по сравнению с контролем (62,3±0,8 г/л при норме 69,8±0,7 г/л,  $p<0,05$ ). Анализ всасывания в тонкой кишке показал низкий прирост гликемии после нагрузки глюкозой, установленный у всех больных с заболеваниями тонкого кишечника (0,5±0,06 ммоль/л при норме 1,6±0,1 ммоль/л,  $p<0,001$ ). Дефицит витамина Д наблюдался у 48 (80%) больных Ц, причем у каждого четвертого пациента (15/25%) установлены предельно низкие цифры (ниже 10 нг/мл). Средний уровень витамина Д был значимо снижен и составил 14,8±1,04 нг/мл при норме 45,1±8,04 нг/мл ( $p<0,001$ ). Уровень паратгормона был значительно повышен и составил 29,3±1,9 пг/мл при норме 9,1±0,5 пг/мл ( $p<0,001$ ). Концентрация общего и ионизированного кальция имела тенденцию к снижению, которое было статистически недостоверным, а уровень фосфора был достоверно ниже нормы (1,1±0,07 ммоль/л при норме 1,48±0,05 ммоль/л,  $p<0,05$ ). Активность щелочной фосфатазы при Ц была в 2 раза выше нормы (95,5±1,4 Е/л) и составляла 195,8±2,2 ( $p<0,001$ ).

Анализ корреляционной зависимости содержания витамина Д от биохимических показателей, характеризующих фосфорно-кальциевый обмен и уровень паратгормона, показал, что при Ц имелась обратная корреляция с уровнем щелочной фосфатазы (соответственно  $r=-0,710$ ) и обратная корреляция между значениями витамина Д и паратгормона ( $r=-0,610$ ,  $p<0,001$ ).

При изучении общего содержания в биоптатах белка p53, Bcl-2 клеток и межэпителиальных лимфоцитов в зависимости от уровня витамина Д выявлено, что у детей с дефицитом витамина Д содержание онкомаркера p53 почти в 2,1 раза выше, чем у детей с недостаточностью витамина Д ( $p<0,001$ ) (табл.).

**Таблица**  
**Содержание в биоптатах двенадцатиперстной кишки p53, bcl-2 клеток и межэпителиальных лимфоцитов у детей с Ц в зависимости от содержания витамина Д, n=42**

Содержание витамина Д	p53,%	bcl-2 клетки, %	Межэпителиальные лимфоциты,%
Недостаточное, n=9	3,1±0,3	16,6±0,3	4,0±0,9
Дефицит, n=33	6,5±0,3	7,5±0,4	26,3±0,4

**Примечание.**  $p<0,001$  по сравнению с нормой.

Такая же ситуация наблюдается и в содержании межэпителиальных лимфоцитов: содержание МЭЛ у детей с дефицитом витамина Д было в 6,6 раза выше нормы ( $p<0,001$ ). Данный процесс у детей с дефицитом витамина Д сопровождался выраженным уменьшением количества bcl-2 клеток в 2,2 раза ( $p<0,001$ ).

В результате морфологических исследований было выявлено, что в эпителиальном компоненте слизистой оболочки при дефиците витамина Д развиваются дистрофические, деструктивные и атрофические изменения, заканчивающиеся дисрегенераторными перестройками, а в стромально-сосудистых структурах происходят альтернативные, дезорганизационные и воспалительные перестройки, которые завершаются формированием лимфоидного инфильтрата и развитием склероза.

При изучении корреляционной взаимосвязи изменений морфологических показателей и дефицита витамина Д у детей с Ц выявлены сильные обратные связи с показателями p53 (обратная связь ( $r=-0,759$ ,  $p<0,001$ ) и положительные с белками семейства bcl-2 (прямая связь, ( $r=+0,803$ ,  $p<0,001$ ).

**Обсуждение**

Низкое усвоение витамина Д у пациентов с мальабсорбцией (муковисцидоз и синдром короткой кишки) отмечают ряд авторов [5]. Так, у больных муковисцидозом установлена недостаточная абсорбция витамина Д в связи с выраженной экзокринной недостаточностью поджелудочной железы [7]. Первичный механизм дефицита витамина Д у больных с воспалительными заболеваниями кишечника связывают с низким количеством белка, в частности альбумина. Недавно полученные данные экспериментальных исследований на животных предполагают, что витамин Д вовлечен в регулирование эпителиального заживления слизистой кишечника. Эти наблюдения могут, по крайней мере, частично объяснить ассоциации между дефицитом витамина D и развитием воспалительных заболеваний кишечника [4].

Роль интестинального эпителиального повреждения в нарушении всасывания витамина Д у детей с Ц полностью не изучена. Известно, что рецепторы витамина Д присутствуют в криптах тонкой кишки у больных Ц, однако не совсем ясно, приводит ли воспаление кишечника к мальабсорбции жирорастворимых витаминов и, как следствие, к дефициту витамина Д [9]. Предполагают, что у детей с Ц в странах с холодным и солнечным климатом может быть одинаковая степень атрофии ворсинок, но влияние ультрафиолетовой радиации в солнечных странах может легко привести к нормальным уровням витамина D, в отличие от детей, живущих в странах с более холодным климатом с ограничением ультрафиолетовой радиации [4,5]. Полученные данные дают основание полагать, что витамин Д принимает активное участие в регулировании интестинальной регенерации слизистой тонкой кишки у детей с Ц.

Данные литературы показывают, что молекулярные механизмы, ответственные за апоптоз, консервативны для организма. В своей работе мы на примере Ц впервые изучили человеческий протоонкоген bcl-2, который предохраняет от самоубийства многие клетки, и белок p53, отвечающий за многие процессы, характеризующие функционально активное состояние, неизбежно ведущее к самоограничению и самоуничтожению клетки в зависимости от содержания витамина Д. Полученные нами данные соответствуют результатам экспериментальных исследований на животных, согласно которым витамин Д вовлечен в регулирование эпителиального заживления слизистой кишечника. Эти наблюдения могут, по крайней мере, частично объяснить ассоциации между дефицитом витамина Д и развитием воспалительных заболеваний кишечника [6].

Выявленная зависимость увеличения в слизистой тонкой кишки белка p53 в местах атрофии эпителия слизистой тонкой кишки при дефиците в организме витамина Д является подтверждением задержки регенерации в отдельных участках тонкой кишки и вариантом возможной инициации процессов атрофии слизистой тонкой кишки.

**Заключение**

В регионе с высокой инсоляцией у 78,6% детей с целиакией выявляется дефицит витамина Д, у каждого четвертого больного (24,2%) установлен авитаминоз витамина Д, у остальных (21,4%) имеется его недостаточность.

Для детей с заболеваниями тонкой кишки характерна взаимосвязь между дефицитом витамина Д и увеличением в слизистой тонкой кишки содержания белка p53 в местах наиболее уплотнённых ворсинок с минимальной высотой кишечного эпителия, что является подтверждением задержки



регенерации в отдельных участках тонкой кишки и вариантом возможной инициации процессов апоптоза. В зависимости от дефицита витамина Д в слизистой тонкой кишки при ее заболеваниях происходит увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов (в 6 раз,  $p < 0,001$ ) и двукратное снижение показателей bcl-2 клеток (в 2 раза,  $p < 0,001$ ).

У детей с Ц определены корреляционные взаимосвязи между дефицитом витамина Д и показателями белков семейства bcl-2 и белка p53: сильная обратная связь между значениями кальцидиола и p53 ( $r = -0,759$ ), сильная прямая связь кальцидиола с белками семейства bcl-2 ( $r = +0,803$ ). Это свидетельствует о протективном значении белков семейства bcl-2 при Ц.

#### Литература

1. Логачев М.Ф., Папонов В.Д., Упадышева Н.В., Бражникова И.П. Клиническое значение уровня белков P53 и P43 при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, №83. – С. 15-18.
2. Ревнова О.М., Лайл Х.Б. Клинические аспекты целиакии у детей // Педиатрия. – 2000. – №5. – С. 107-109.
3. Da Silva G. Celiac disease: effects on bone mineralization // J. Pediatría (Rio J.). – 2003. – Vol. 79. – P. 282-283.
4. Fraser D.R. Vitamin D-deficiency in Asia // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2004. – Vol. 89-90. – P. 491-495.
5. Garg M., Lubel J.S., Sparrow M.P. Vitamin D and Inflammatory Bowel Disease Established Concepts and Future Directions Alimentary // Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 36, №4. – P. 324-344.
6. Marsh M.N. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue) // Gastroenterology. – 1992. – Vol. 102. – P. 330-354.
7. Pappa H., Thayu M., Sylvester F. et al. Skeletal Health of Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease // JPGN. – 2011. – Vol. 53. – P. 11-25.

8. Raftery T, Martineau A.R. Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: Results from a randomised double-blind placebo-controlled study // United Europ. Gastroenterol. J. – 2015. – Vol. 3, №3. – P. 294-302.

9. Raman Maitreyi, Andrew N., Julian R.F. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer // Ther. Adv. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 4, №1. – P. 49-62.

#### ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЛКА P 53 И БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА BCL2 У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДЕФИЦИТОМ И НЕДОСТАТКОМ ВИТАМИНА Д

Алиева Н.Р.

**Цель:** выявление параллелей между уровнями белка p53, белков семейства bcl-2 в слизистой тонкой кишки и значениями кальцидиола у детей с целиакией. **Материал и методы:** у 42 пациентов с целиакией в возрасте от 7 до 16 лет определяли уровень 25(OH)D, кальция, фосфора, паратормона, щелочной фосфатазы. **Результаты:** для детей с заболеваниями тонкой кишки характерна взаимосвязь между дефицитом витамина Д и увеличением в слизистой тонкой кишки содержания белка p53 в местах наиболее уплотнённых ворсинок с минимальной высотой кишечного эпителия, что является подтверждением задержки регенерации в отдельных участках тонкой кишки и вариантом возможной инициации процессов апоптоза. **Выводы:** выявленные корреляционные взаимосвязи между дефицитом витамина Д и показателями белков семейства bcl-2 и белка p53 свидетельствует о протективном значении белков семейства bcl-2 при целиакии.

**Ключевые слова:** целиакия, белки семейства Bcl-2, белок p53, витамин Д.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИКЕ

Гафуров Г.А., Ризаев Ж.А.

## КЎП ТАРМОҚЛИ КЛИНИКАДА ПЕРИОДОНТАЛ КАСАЛЛИК ДАВОЛАШ СИФАТИНИ НАЗОРАТ ҚИЛИШ ВА БАҲОЛАШНИ АМАЛИЙ ЖИҲАТЛАРИ

Гафуров Г.А., Ризаев Ж.А.

## PRACTICAL ASPECTS OF EVALUATION OF QUALITY CONTROL OF TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASE IN A MULTIDISCIPLINARY CLINIC

Gafurov G.A., Rizayev J.A.

Ташкентский государственный стоматологический институт

**Мақсад:** кўп тармоқли касалхоналардаги соматик беморларнинг парадонт касаллигини даволаш сифатини назорат қилиш ва баҳолашни илмий асослаш ва амалий жиҳатларини ишлаб чиқиш. **Материал ва усуллар:** соматик касалликларда парадонт касаллигини даволаш сифатини назорат қилиш ва баҳолашнинг услуги яратилган бўлиб, улар асосида парадонт касалликларни даволашнинг сифат кўрсаткичларини миқдорий баҳолаш имконини беради. **Наतिжа:** парадонт касаллигини даволаш сифатини назорат қилиш ва баҳолашнинг янги тавсия этилган мезонлари нафақат даволаш диагностик жараёнларини такомиллаштириш, балки тиббий муассасалар бошқариш тизимини такомиллаштириш, бу эса парадонтолик ёрдамни муассасаларда доимо янгиланиб туришига олиб келади. **Хулоса:** даволаш сифатини баҳолашда тизимли ёндошиш, истеъмолчилар талабларини таҳлил қилиш ва тиббий ёрдам жараёнини мониторинг қилиш, қабул қилинаётган қарорларнинг асослилигини ва тезкорлигини таъминлайди.

**Калим сўзлар:** парадонт касалликлари, соматик патология, даволаш, сифат назорати, кўп тармоқли клиникалар.

**Objective:** Scientific substantiation and elaboration of the practical aspects of estimation of productivity of system of quality control of treatment for periodontal diseases at the somatic patients in a multidisciplinary hospital. **Materials and Methods:** Technique of estimation of quality of treatment for periodontal diseases at the somatic patients has been developed, which is a tool to quantitatively evaluate the qualitative side of the process of treatment for periodontal diseases. **Results:** The proposed method of assessing the quality of treatment for periodontal diseases allows not only to improve the diagnostic and treatment process of diseases of the periodontium in somatic patients, but also to optimize the management of medical organization that ensures the constant introduction of improvements in the organization of periodontal care. **Conclusions:** A systematic approach to the assessment of the quality of the treatment increases the validity and efficiency of decisions through analysis of customer requirements, monitoring processes in medical organizations, bringing these processes into a manageable condition.

**Key words:** periodontal diseases, somatic pathology, treatment, quality of control, multidisciplinary clinic.

Воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) в структуре стоматологической патологии занимают ведущее место по частоте и распространённости, являясь основной причиной потери зубов, которая негативно влияет на показатели здоровья и качества жизни (КЖ) человека [1,8]. В основе современного подхода к лечению воспалительных заболеваний пародонта лежит комплексность, определяющая участие специалистов различного профиля [2,3,7,9-11].

В этой связи актуальным представляется внедрение новых организационно-функциональных подходов к лечению заболеваний пародонта у соматических больных многопрофильных клинических больниц [7].

Клиническая больница представляет собой сложный высокотехнологичный комплекс, а для внедрения новых организационных форм лечения её руководителю необходимо решать не только медицинские задачи, но и целый ряд организационно-технических проблем [4-6]. Очевидно, что только сочетание передовых методик в области медицины и современных подходов к постановке системы управления способно обеспечить внедрение новых организационных форм междисциплинарного взаимодействия стоматологов и врачей соматического профиля.

### Цель исследования

Научное обоснование и разработка практических аспектов оценки результативности системы контроля качества лечения заболеваний пародонта у соматических больных в условиях многопрофильной клинической больницы.

### Материал и методы

Разработана методика оценки качества лечения заболеваний пародонта у соматических больных, являющаяся инструментом, позволяющим количественно оценить качественную сторону процесса лечения заболеваний пародонта. Экспертная оценка качества лечения представлена разделами:

- А – качество ведения документации;
- В – диагностические мероприятия;
- С – постановка диагноза;
- Д – лечебно-профилактические мероприятия;
- К – консультации врачей-интернистов;
- Р – междисциплинарная интеграция;
- Р – результат лечения.

Каждый из вариантов ответов на поставленные перед экспертом вопросы имеет ранжированную балльную оценку от 0 до 1,0. Балльная оценка прямо пропорциональна уровню соответствия экспертируемого критерия установленным требованиям и стандарту. По каждому из перечисленных разделов экспертизы рассчитывается результирующая оценка, которая представляет собой среднюю арифметическую оценку всех подразделов.

По результатам анализа всех разделов вычисляется интегрированный показатель (Е) качества и технологий лечения заболеваний пародонтита у пациентов с соматической патологией. Показатель определяется как сумма всех результирующих оценок по разделам, делённая на количество оцениваемых разделов.



Интегрированный показатель результатов экспертизы качества и технологий лечебно-диагностического процесса может быть охарактеризован следующими градациями, установленными эмпирически:

- 1,0 – 0,90 – «отлично»;
- 0,89 – 0,80 – «хорошо»;
- 0,79 – 0,70 – «удовлетворительно»;
- менее 0,70 – «неудовлетворительно».

Все результаты экспертиз законченных случаев лечения заболеваний пародонта за 2013-2014 г.г. анализиро-

вались по 7 различным профилям процессуальных индикаторов, посвященных диагностике, объемам и методам лечения, по результатам которых рассчитывалась интегрированная оценка качества и технологий лечения.

Для разработки методики и оценки её результативности методики в 3-й клинике ТМА был разработан алгоритм, в соответствии с которым проводилось исследование и мероприятия по улучшению лечебно-диагностического процесса согласованные с результатами экспертизы рисунков.



Рисунок. Алгоритм изучения результативности внедрения метода оценки качества лечения заболеваний у соматических больных.

**Результаты и обсуждение**

Результаты исследований показали, что внедрение методики оценки качества лечения заболеваний пародонта у соматических больных привело к значительному увеличению числа случаев законченного лечения заболеваний пародонта. За период 2013 г. число случаев законченного лечения было 452, в 2014 г. – 4771, что составило соответственно 11,5±0,32 и 45,32±0,49% от общего числа лечившихся (p<0,05).

Динамика интегрированного показателя качества лечения представлена в таблице 1.

Анализ показывает, что внедрение системы оценки качества позволило в значительной степени улучшить интегрированный показатель качества лечения (E). Достаточно наглядным является увеличение в 2014 г. ин-

тегрального показателя качества лечения как обобщающей характеристики с 0,69±0,01 до 0,93±0,03 (p<0,01).

При обработке результатов экспертиз обнаружено низкое качество ведения медицинской документации блока «А», о чём свидетельствует широкий спектр выявленных дефектов.

Первичная медицинская документация – основной источник выявления дефектов медицинского наблюдения. Оценка её оформления, не являясь самоцелью, приобретает, прежде всего, важность при итоговом экспертном заключении о качестве и уровне оказываемой помощи. Ненадлежащее ведение медицинской документации обуславливает снижение её доказательной роли в оценке качества лечения.

Клиническая медицина

Таблица 1

Сводные данные о количестве проведенных экспертиз и оценке интегрированного показателя качества лечения заболеваний пародонта в отделениях 3-й клиники Ташкентской медицинской академии за период 2013-2014 гг.

Отделение	Е – интегрированная оценка качества и технологий лечения заболеваний пародонта				
	2013 год		2014 год		p
	количество экспертиз	Оценка, балл	количество экспертиз	Оценка, балл	
Ревматология	74	0,62±0,02	742	0,92±0,04	0,01<
Эндокринология	25	0,71±0,03	451	0,93±0,03	0,01<
Общая терапия	63	0,63±0,03	612	0,89±0,03	0,01<
Кардиология	83	0,73±0,02	712	0,94±0,04	0,01<
Неврология	65	0,68±0,03	783	0,99±0,03	0,01<
Нефрология	78	0,71±0,03	618	0,86±0,03	0,01<
Кардиореабилитация	41	0,77±0,04	321	0,97±0,04	0,01<
Реабилитационные отделения №1, №2	33	0,68±0,02	532	0,92±0,04	0,01<
Итого	452	0,69±0,01	4771	0,93±0,03	0,01<

По результатам экспертизы качества ведения медицинской документации наиболее частым дефектом является отсутствие информации о давности заболевания. Эти дефекты обнаружены в 36,0-18,0% случаев. Достаточно часто эксперты отмечали отсутствие подписи врачей в дневниках наблюдения, подписи больных в информированном согласии на лечение, упоминания о наличии и тяжести фоновой соматической патологии; а также указания отделения, в котором в настоящее время лечится больной. Такие дефекты встречались в 39,90-12,55% случаев.

Отмечались также случаи потери информации при переносе данных из «Истории болезни больного» в «Карту стоматологического больного», отсутствие в дневниках жалоб больных, данных объективных исследований и лекарственных назначений (20,8-11,5%).

Очевидно, что широкий спектр выявленных дефектов оказал влияние на итоговые оценки по данному блоку. За изучаемый период средняя оценка по блоку «А», является одним из самых неудовлетворительных разделов работы врачей, составила в 2013 г. 0,59±0,01, в 2014 г. – 0,73±0,02 (p≤0,01) (табл. 2).

Таблица 2

Сводные данные по оценке профилей профессиональных индикаторов качества лечения заболеваний пародонта в отделениях III клиники ТМА в 2013 (числитель) и 2014 г. (знаменатель)

Профиль индикаторов	Отделение								Всего
	ревматология	эндокринология	общая терапия	кардиология	невропатология	невроореабилитация	кардиореабилитация	реабилитационное	
А – качество ведения документации	0,58±0,02* 0,77±0,02	0,63±0,02* 0,81±0,03	0,51±0,03* 0,71±0,07	0,60±0,02* 0,80±0,03	0,55±0,02* 0,67±0,02	0,40±0,02* 0,70±0,02	0,51±0,01* 0,66±0,02	0,51±0,02* 0,68±0,02	0,59±0,01* 0,73±0,02
В – диагностические мероприятия	0,68±0,02* 0,94±0,03	0,63±0,02* 0,98±0,02	0,75±0,01* 0,99±0,03	0,69±0,02* 0,81±0,02	0,58±0,01* 0,77±0,02	0,66±0,02* 0,88±0,02	0,71±0,01* 0,73±0,02	0,60±0,02* 0,96±0,03	0,64±0,02* 0,92±0,03
С – постановка диагноза	0,45±0,02* 0,99±0,03	0,58±0,02* 0,96±0,03	0,61±0,02* 0,90±0,02	0,44±0,01* 0,95±0,03	0,58±0,01* 0,98±0,02	0,62±0,02* 0,91±0,03	0,63±0,02* 0,96±0,03	0,59±0,01* 0,93±0,03	0,59±0,02* 0,95±0,03
Д – лечебно-профилактические мероприятия	0,36±0,01* 0,77±0,02	0,41±0,01* 0,91±0,03	0,45±0,02* 0,87±0,02	0,35±0,01* 0,93±0,03	0,42±0,02* 0,94±0,03	0,37±0,01* 0,95±0,03	0,38±0,01* 0,81±0,02	0,44±0,11* 0,88±0,02	0,41±0,01* 0,86±0,03
К – консультации	0,55±0,01* 0,90±0,03	0,60±0,02* 0,91±0,02	0,58±0,01* 0,82±0,02	0,47±0,01* 0,87±0,02	0,61±0,02* 0,89±0,03	0,57±0,01* 0,94±0,02	0,58±0,02* 0,85±0,02	0,61±0,01* 0,91±0,03	0,55±0,02* 0,87±0,02
Р – преемственность	0,47±0,02* 0,88±0,02	0,45±0,02* 0,86±0,01	0,55±0,02* 0,92±0,03	0,52±0,02* 0,96±0,03	0,51±0,01* 0,94±0,02	0,46±0,02* 0,87±0,09	0,45±0,01* 0,91±0,03	0,51±0,02* 0,92±0,03	0,47±0,01* 0,91±0,02
Р – достижение полученного результата	0,71±0,02* 0,95±0,03	0,68±0,02* 0,89±0,02	0,77±0,02* 0,96±0,03	0,66±0,02* 0,88±0,02	0,65±0,02* 0,97±0,03	0,58±0,02* 0,99±0,03	0,71±0,03* 0,92±0,03	0,68±0,02* 0,94±0,03	0,69±0,01* 0,93±0,03

Примечание. \* – p<0,05 по сравнению с 2014 г.

По мнению врачей, значительная часть дефектов ведения медицинской документации связана с дефицитом рабочего времени, необходимого для её оформления, а также отсутствием унифицированного формализованного документа лечения заболеваний пародонта, который значительно облегчил и упростил бы работу.

Положительные изменения произошли во всех разделах, формирующих блок «В». Если в 2013 г. количество недостатков в сборе анамнеза, проведении физикальных, лабораторных и инструментальных методов исследования составили соответственно 45,23; 53,67 и 47,32%, то в 2014 г. доля таких дефектов сократилась более чем в 3-4 раза до 13,26; 14,33 и 15,82%. За счёт уменьшения количества де-

фектов в комплексе проводимых диагностических мероприятий средняя оценка по блоку «В» возросла с 0,64±0,02 до 0,92±0,03 (p≤0,01).

Внедрение обязательной экспертизы качества лечения заболеваний пародонта у соматических больных позволило повысить качество диагностики воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта, снизить частоту неполной или необоснованной постановки основного и сопутствующего диагнозов (блок «С») с 59,66±2,02% в 2013 г. до 17,95±1,03% (p≤0,01) в 2014 г. Частыми дефектами в постановке основного диагноза являлись ошибки в установлении тяжести воспалительно-деструктивного поражения пародонта, недооценка локальных факторов риска, уровня

гигиены полости рта, наличия и тяжести заболеваний слизистой оболочки полости рта. Средняя оценка по блоку «С» в 2013 г. составила  $0,59 \pm 0,02$ ; в 2014 г. –  $0,95 \pm 0,03$  ( $p \leq 0,01$ ).

Качество лечебно-профилактической работы отражает блок «Д», включающий составление индивидуального плана лечения, проведение мероприятий по профилактике и лечению заболеваний пародонта, включающих профессиональную гигиену полости рта, а также применение специальных лекарственных средств и врачебных манипуляций.

Стратегия лечения заболеваний пародонта в каждом конкретном случае находит своё отражение в составлении индивидуального плана лечения, характеризующего врачебную логику, знания и индивидуальный подход к каждому больному. При анализе результатов экспертиз данного раздела по оценке качества лечения заболеваний пародонта отмечается снижение количества дефектов, имеющих место при составлении индивидуального плана лечения с  $63,55 \pm 2,33\%$  в 2013 г. до  $12,87 \pm 0,53\%$  ( $p \leq 0,01$ ) в 2014 г. Эти показатели свидетельствуют о том, что у значительной части больных не всегда выбирается адекватная тактика лечения.

Оценка качества и обоснованности гигиены полости рта позволила выявить, что удельный вес недостаточного объёма гигиенических мероприятий достаточно высок, в целом удельный вес адекватного проведения гигиены полости рта повысился с  $34,80 \pm 1,33\%$  в 2013 г. до  $88,63 \pm 2,53\%$  ( $p \leq 0,01$ ) в 2014 г.

Качественная и количественная оценка лечебных мероприятий показала, что количество дефектов при назначении лечения сократилось более чем в 2 раза (с  $50,35 \pm 2,21\%$  в 2013 г. до  $20,67 \pm 0,51\%$  ( $p \leq 0,01$ ) в 2014 г.), а количество врачебных назначений, согласованных с врачом-интернистом, увеличилось более чем в 3 раза (с  $23,4 \pm 0,51$  до  $70,65 \pm 0,51\%$  ( $p \leq 0,01$ ); удельный вес рационально назначенных комбинаций лекарственных препаратов возрос с  $23,56 \pm 0,81$  до  $67,05 \pm 1,51\%$  ( $p \leq 0,01$ ).

Повышение качества лечебно-профилактической работы оказало влияние на итоговые оценки по блоку «Д»: в 2014 г. оценка увеличилась более чем в 2 раза и составила  $0,86 \pm 0,03$  против  $0,41 \pm 0,01$  в 2013 г. ( $p \leq 0,01$ ).

Больной пародонтитом должен быть осмотрен врачами-интернистами: врачом-терапевтом и при выявлении заболеваний обязательная консультация узких специалистов (эндокринолога, гастроэнтеролога, уролога и т.д.), по результатам которой осуществляется коррекция лечения пародонтита. По результатам экспертиз своевременную и обоснованную консультацию узких специалистов в 2013 г. получили 20,33% больных пародонтитом, а в 2014 г. – 77,88%. В 2014 г. оценка по блоку «К» возросла до  $0,87 \pm 0,02$  против  $0,55 \pm 0,02$  в 2013 г. ( $p \leq 0,01$ ).

Анализ междисциплинарной интеграции при лечении заболеваний пародонта у больных с соматической патологией также выявил ряд дефектов (блок «Р»). Случаи отсутствия коррекции лечения, которые привели в недостаточному объёму оказываемой помощи и удлинению сроков лечения, в 2013 г. составили 83,54%, а в 2014 г. их количество уменьшилось до 20,65%. В результате оценка по блоку «Р» в 2014 г. возросла до  $0,91 \pm 0,02$  против  $0,47 \pm 0,01$  в 2013 г. ( $p \leq 0,01$ ).

Изучение показателей результативности (блок «R») показало, что лишь у 35,00% больных пародонтитом в 2013 г. отмечался положительный результат лечения, заключающийся в купировании воспалительно-деструктивного поражения пародонта, отсутствии жалоб и отделяемого из пародонтальных карманов, снижение или исчезновение подвижности зубов, восстановление нормального цвета и фестончатого края и плотного прилега-

ния края десен к зубам, индексы деструкции и воспаления пародонта не определяются. У 20,0% больных отмечалась положительная динамика, заключающаяся в уменьшении жалоб, купировании воспалительных изменений пародонта, уменьшении кровоточивости; в 20,0% случаев отмечено частичное улучшение состояния пародонта (восстановление изучаемых показателей до 50,0%); у 15,0% наблюдаемых пациентов установлено незначительное (ниже 50,0%) улучшение состояния пародонта, у 10,0% больных эффект лечения отсутствовал.

Внедрение экспертизы качества лечения заболеваний пародонта за исследуемый период позволило значительно улучшить результаты лечения. Так, в 2014 г. число больных, у которых наблюдалось полное купирование воспалительно-деструктивного поражения пародонта, возросло до 60,0%; положительная динамика и частичное достижение результатов лечения отмечались соответственно у 15,0 и 10,0%; незначительное улучшение наступило у 10,0%, эффекта отсутствовал у 5,0%.

Итоговая оценка по блоку «R» – оценка достижения полученного результата в 2014 г. составила  $0,93 \pm 0,03$ , а в 2013 г. 0,  $69 \pm 0,01$  ( $p \leq 0,01$ ).

### Выводы

1. Разработанный метод оценки качества лечения заболеваний пародонта направлен не только на совершенствование лечебно-диагностического процесса заболеваний пародонта у соматических больных, но и на оптимизацию системы управления медицинской организацией, а также на непрерывное усовершенствование, гарантирующее постоянное внедрение улучшений в организацию пародонтологической помощи.

2. Предложенные подходы позволяют отслеживать динамику основных показателей деятельности на фоне организационных преобразований при внедрении системы контроля качества лечения и ее функционирования. Системный подход к оценке качества лечения повышает обоснованность и оперативность принимаемых решений путем анализа требований потребителей, мониторинга процессов медицинской организации, приведение этих процессов в управляемое состояние.

### Литература

- Абаев З.М., Домашев Д.И., Антидзе М.К. и др. Современные методы лечения и профилактики заболеваний пародонта // *Стоматология*. – 2012. – №4. – С. 72-73.
- Еремин А.В., Еремин О.В., Козлова И.В. Клинико-морфологическая характеристика пародонта при циррозах печени // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2011. – №1, Прил. №37. – С. 28.
- Ивашенко Ю.Ю., Шварц Ю.Г., Пархонюк Е. В., Еремин О.В. Взаимосвязь хронической патологии зубочелюстной системы с ишемической болезнью сердца и ее осложнениями // *Саратовский науч.-мед. журн.* – 2013. – Т. 9, №3. – С. 408-412.
- Кравчук С.Г. Осуществление контроля качества медицинской помощи в медицинских организациях: основные принципы и подходы // *Вестн. Росздрава*. – 2014. – №1. – С. 68-70.
- Миргазизов М.З., Макарова Н.А., Блашкова С.Л. Возможность применения основ протоколов патогенетического лечения хронического генерализованного пародонтита для повышения качества пародонтологической помощи // *Рос. стоматол. журн.* – 2010. – №6. – С. 45-46.
- Серегина И.Ф. Стандарты медицинской помощи: история вопроса и положение дел // *Менеджмент качества*. – 2009. – № 6. – С. 4-9.
- Соловьева А.М. Итоги круглого стола экспертов по проблеме «Связь стоматологического и общего здоровья» // *Институт стоматологии*. – 2012. – №2. – С. 1-2.
- Фукс Е.И., Карева Ю.А., Гализина О.А., Таболина, Е.С. Современные аспекты этиологии и патогенеза заболеваний пародонта // *Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова*. – 2013. – №3. – С. 153-156.
- Lockhart P.B., Bolger A.F., Papapanou P.N. et al. Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association?: A Scientific Statement from the American



Heart Association // Circulation. – 2012. – Vol. 125. – P. 2520-2544.

10. Wang G., Zhou X., Huag D. Role for Porphyromonas gingivalis in the progression of atherosclerosis // Med. Hypotheses. – 2009. – Vol. 72, №1. – P. 3-71.

11. Wolf A.R., Avram R., Bogdan M., Chiroban J.S. The relationship between periodontal disease and the atherosclerotic changes of the carotid artery and aortic valves // J. Exp. Med. Surg. Res. – 2009. – №4. – P. 301-308.

#### **ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИКЕ**

Гафуров Г.А., Ризаев Ж.А.

**Цель:** научное обоснование и разработка практических аспектов оценки результативности системы контроля качества лечения заболеваний пародонта у соматических больных в условиях многопрофильной клинической больницы. **Материал и методы:** разработана методика оценки качества лечения заболеваний пародонта у соматических

больных, являющаяся инструментом, позволяющим количественно оценить качественную сторону процесса лечения заболеваний пародонта. **Результаты:** предложенный метод оценки качества лечения заболеваний пародонта позволяет не только совершенствовать лечебно-диагностический процесс заболеваний пародонта у соматических больных, но и оптимизировать систему управления медицинской организацией, что гарантирует постоянное внедрение улучшений в организацию пародонтологической помощи. **Выводы:** системный подход к оценке качества лечения повышает обоснованность и оперативность принимаемых решений путем анализа требований потребителей, мониторинга процессов медицинской организации, приведение этих процессов в управляемое состояние.

**Ключевые слова:** заболевания пародонта, соматическая патология, лечение, контроль качества, многопрофильная клиника.

## ИЗМЕНЕНИЯ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОРГАНА ЗРЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

Журабекова А.З., Кангилбаева Г.Э.

### НОНПРОЛИФЕРАТИВ ДИАБЕТИК РЕТИНОПАТИЯ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА БИРЛАШТИРИЛГАН ДАВОЛАШ ЖАРАЁНИДА КЛИНИК- ФУНКЦИОНАЛ КЎРСАТКИЧЛАРНИ ЎЗГАРИШИ

Журабекова А.З., Кангилбаева Г.Э.

### CHANGES OF CLINIC-FUNCTIONAL INDEXES OF ORGAN OF VISION IN PROCESS OF COMBINATION THERAPY OF PATIENT WITH NONPROLIFERATIV DIABETIC RETINOPATHY

Jurabekova A.Z., Kangilbaeva G.E.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** эндонозал электрофорез усули билан даволашда танакан самарадорлигини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** клиник тадқиқотлар НДР таъхис қўйилган 66 беморларда (123 кўз) даволаш давомида ўтказилди. Асосий гуруҳга 34 та бемор (63 кўз), танакан дорисини 120мг меъёрда қунига, шунингдек эндонозал электрофарез усули билан. Назорат гуруҳидаги беморларга 32 (60 кўз) танакан ичига меъёрда 120 мг қунига. **Натижа:** асосий гуруҳда 10 кунли даволаш курсидан кейин кўриш ўтқирлигини ошиши кўринишида ижобий эффект кузатилди. **Хулоса:** таклиф қилинган НДР танакан билан эндонозал электрофорез усули сезиларли даражада стандарт даволашга нисбатан эффектив ва кўз тубидаги патологик ўзгаришларни регрессга олиб келиши билан кўриш функциясини тиклайди.

**Калит сўзлар:** диабетик ретинопатия, эндонозал электрофорез, антиоксидант, нейропротектор.

**Objective:** To study the effectiveness of the treatment tanakan NDR by endonasal electrophoresis. **Materials and Methods:** The clinical study was carried out in the course of treatment 66 patients (123 eyes) with the diagnosis of NDR. The study group included 34 patients (63 eyes) who received tanakan oral dose of 120 mg per day, as well as by endonasal electrophoresis. Patients in the control group (32 people, 60 eyes) was appointed tanakan oral dose of 120 mg per day. **Results:** At the end of 10 days of treatment in the study group observed a significant positive effect in the form of increased visual acuity. **Conclusions:** The proposed combined method of treatment with intranasal electrophoresis tanakan the treatment of PDR is significantly effective when compared with standard treatment, leads to regression of pathological changes in the fundus and the restoration of visual function.

**Key words:** diabetic retinopathy, endonazal electrophoresis, antioxidant, neuroprotector.

Для стабилизации и регресса дегенеративно-дистрофического процесса на сетчатке при непролиферативной диабетической ретинопатии (НДР) и, следовательно, предотвращения перехода в пролиферативную стадию оправданы медикаментозные методы лечения, воздействующие на все звенья патогенеза развития заболевания. Изменения стенок капилляров (утолщение базальной мембраны, исчезновение перicyтов, изменения эндотелиальных клеток) и реологических свойств циркулирующей крови при НДР способствуют формированию микротромбов и окклюзии капилляров. Возникает локальная гипоксия тканей, что приводит к повышению синтеза оксида азота (NO) – мощного вазодилататора. Известно, что NO синтезируется из L-аргинина при участии NO-синтаз. Повышенная продукция NO во время ишемии сетчатки является компенсаторным механизмом для обеспечения хорошего кровоснабжения и поддержания высокого уровня метаболизма в тканях, испытывающих недостаток кислорода или питательных веществ. О.В. Занозина и соавт. [5] показали, что оксид азота выполняет свои функции как ангиопротектор, вазодилататор, эндотелиопротектор, выступая в качестве эндогенного антиоксиданта на ранних стадиях сахарного диабета. Повышенная продукция NO приводит к истощению источника синтеза NO – L-аргинина [7,10] и, соответственно, снижению синтеза NO. Происходит ослабление NO-зависимых процессов, таких как вазодилатация, увеличивается агрегация тромбоцитов. Это ведет к развитию микротромбов сосудистой системы и локальной ишемии сетчатки,

которая в свою очередь стимулирует синтез вазопротективных факторов и, как следствие, неоваскуляризации и пролиферации [3,5]. Поэтому наиболее перспективным нам представляется коррекция метаболических нарушений на ранних этапах их развития.

На фармакологическом рынке появился препарат танакан (экстракт Гинкго билоба EGb 761), обладающий антиоксидантным, нейропротекторным и улучшающим реологические свойства крови действием и применяющийся как патогенетическое средство при лечении различных форм ДР и глаукоматозной оптической нейропатии [2,7,9].

Известно, что проникновение препаратов внутрь организма происходит значительно интенсивнее под воздействием электрического тока. Кроме того, физические лечебные факторы, оказывающие как местное, так и общее воздействие, активизируют адаптивные реакции организма, способствуют улучшению микроциркуляции и нормализации обменных процессов. Одним из таких электрофармакологических методов является лекарственный электрофорез, в основе которого лежит комплексное, т.е. одновременное, воздействие на организм больного постоянного электрического тока и лекарственного вещества, поступающего в кровь и лимфу с током через слизистую оболочку и неповрежденные кожные покровы. Обычные методы электрофореза, применяемые в офтальмологии (ванночковый и через веки) недостаточно эффективны при лечении поражений заднего отрезка глаза из-за небольшой глубины проникновения лекарств. Для данной патологии более эффективен метод эндонозаль-

ного электрофореза. Лекарственное вещество проникает через рыхлую слизистую оболочку носа по периневральным щелям ветвей обонятельного и тройничного нервов и лимфатическим сосудам непосредственно в ликвор базальных цистерн мозга, а затем по периневральным пространствам в зрительный нерв [1].

**Цель исследования**

Изучение эффективности танакана при лечении НДР методом эндоназального электрофореза.

**Материал и методы**

Под наблюдением были 66 пациентов (123 глаза) с диагнозом НДР. Средний возраст пациентов 62,1±1,9 года. Женщин было 43, мужчин – 23. Пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту, стадии НДР, степени тяжести СД. Стадии определяли по известной классификации ETDRS, основанной на модифицированной схеме Airlie House [3]. Кроме того, обследовали 10 практически здоровых лиц в возрасте от 50 до 60 лет. В основную группу вошли 34 пациента (63 глаза), получавшие танакан внутрь в дозе 120 мг в сутки, а также методом эндоназального электрофореза. 32 пациентам контрольной группы (60 глаз) был назначен танакан внутрь в дозе 120 мг в сутки. В обеих группах лечение проводилось в течение 10 дней на фоне стандартной терапии НДР. Для эндоназального электрофореза использовали аппарат гальванизации Поток-1. До лечения и после терапии больным проводили общее офтальмологическое обследование, компьютерную статическую периметрию и определение уровня NO<sub>2</sub> (NO<sub>3</sub>) в слезной жидкости.

Исследование полей зрения проводили на компьютерном анализаторе поля зрения Octopus (Interzeag AG, Switzerland), используя пороговую программу 60-2 с определением пороговой светочувствительности сетчатки, отклонения от возрастной нормы, наличия относительных и абсолютных скотом.

Содержание NO<sub>2</sub> (NO<sub>3</sub>) в слезной жидкости определяли с использованием реактива Грисса (раствор сульфаниламида и N-(1-нафтил)-этилендиамин в 2,5% ортофосфорной кислоте), который дает окрашенный диазопродукт с максимумом поглощения при 546 нм [6,8].

**Результаты и обсуждение**

Лечение больные переносили хорошо. Побочных реакций как местного, так и общего характера не отмечалось. По завершении 10-дневного курса лечения у 87,3% пациентов основной группы отмечался существенный положительный эффект в виде повышения остроты зрения, у 12,7% больных острота зрения оставалась без динамики. В контрольной группе повышение остроты зрения достигнуто лишь у 22% больных (табл. 1).

**Таблица 1**

**Острота зрения у обследованных больных до (числитель) и после (знаменатель) лечения, M±m**

Острота зрения	Контрольная группа, n=32	Основная группа, n=34
0,01-0,09	0,04±0,01 0,06±0,02	0,05±0,01 0,2±0,07*
0,1-0,9	0,5±0,04 0,55±0,06	0,52±0,02 0,7±0,08*

*Примечание. \* – p<0,05 по сравнению с данными до лечения.*

Офтальмологическое обследование показало, что количество кровоизлияний, очагов мягких и твердых экссудатов, отеков макулярной области в основной группе в среднем уменьшилось в 2,5 раза, а в контрольной группе – в 1,5 раза. По данным статической компьютерной периметрии после лечения светочувствительность сетчатки в основной группе достоверно уве-

личилась на 22%, в контрольной группе – на 10%; среднее отклонение от возрастной нормы уменьшилось соответственно на 33 и 12%; количество абсолютных скотом снизилось на 30 и 21%; относительных скотом – на 100 и 83% (табл. 2).

**Таблица 2**

**Показатели статической периметрии у больных до (числитель) и после (знаменатель) лечения, M±m**

Показатель	Основная группа, n=34	Контрольная группа, n=32
MS, dB	13,60±0,63 16,61±0,37 <sup>б</sup>	13,66±0,73 15,05±0,85
MD, dB	9,31±0,60 6,23±0,32 <sup>б</sup>	8,67±0,75 7,6±0,85
Абс. скот.	6,17±2,42 3,12±1,11	8,17±1,5 6,83±1,4
Относит. скот.	28,5±2,72 11,5±1,71 <sup>б</sup>	34,5±2,4 26,5±2,5 <sup>а</sup>

*Примечание. а – p<0,05, б – p<0,01 – по сравнению с данными до лечения.*

Проведенные исследования показали, что содержание оксида азота в слезной жидкости у пациентов с НДР снижалось: у больных 1-й группы на 45,5%, 2-й – на 45,19%. Полученные результаты, на наш взгляд, подтверждают мнение специалистов о том, что при прогрессировании заболевания происходит истощение источников синтеза NO (L-аргинин) и снижение его выработки [4,10].

**Таблица 3**

**Содержание оксида азота (мкмоль/л) в слезной жидкости у пациентов с НДР, M±m**

Группа обследованных	До лечения	После лечения
Здоровые лица	3,54±0,24	3,54±0,24
Контрольная группа	1,93±0,21 <sup>а</sup>	2,4±0,1*
Основная группа	1,94±0,19*	3,6±0,14 <sup>б</sup>

*Примечание. а – p<0,05 по сравнению с данными здоровых лиц; б – p<0,05 по сравнению с данными до лечения.*

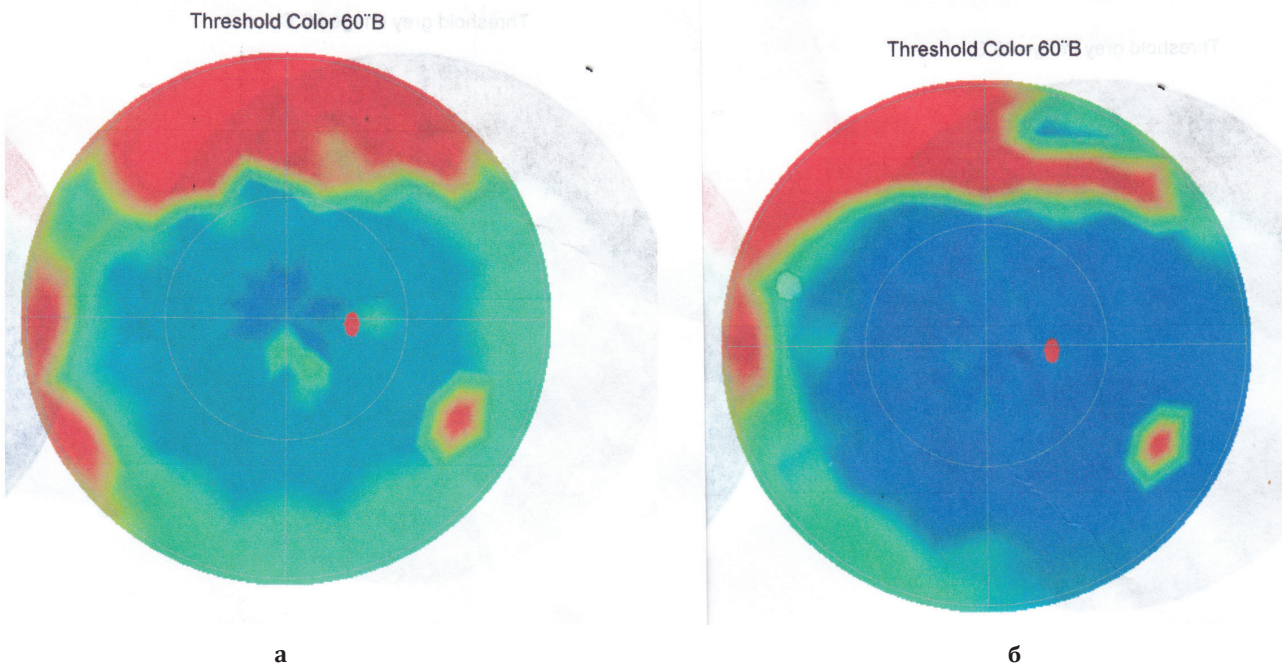
Как видно из таблицы 3, в контрольной группе на 10-е сутки лечения уровень NO повысился незначительно – на 24,35%, у пациентов же основной группы этот показатель возрос на 85,6%.

Изменения состава и метаболических показателей слезной жидкости достаточно адекватно отражают патобиохимические изменения в тканях и внутриглазной жидкости глаза. Полученные данные свидетельствуют о незначительном действии традиционных методов лечения и позитивном влиянии комбинированнотерапии на метаболическое состояние тканей глазного яблока.

Пример 1. Пациент X., 1955 г.р. Д-з: Непролиферативная диабетическая ретинопатия I-b стадия. Острота зрения до лечения OD/OS = 0,5/0,7 н/к. На глазном дне: диск зрительного нерва бледно-розовый с четкими границами. Вены расширены, извитые, артерии сужены. Имеются микроаневризмы, точечные кровоизлияния, твердые экссудаты. На правом глазу отмечается макулярный отек. Общая светочувствительность сетчатки правого глаза 14,30 db, левого глаза 17,19 db. На фоне стандартной терапии НДР больная получала эндоназальный электрофорез танакана, на курс 10 процедур. После лечения острота зрения OD/OS = 0,9/1,0. На глазном дне отмечается уменьшение количества и размеров кровоизлияний и очагов твердых экссудатов, исчезновение отека макулярной области на правом глазу. Общая светочувствительность сетчатки правого глаза повысилась до 17,89 db, левого глаза – до 17,91 db (рис. 1).

Клиническая медицина

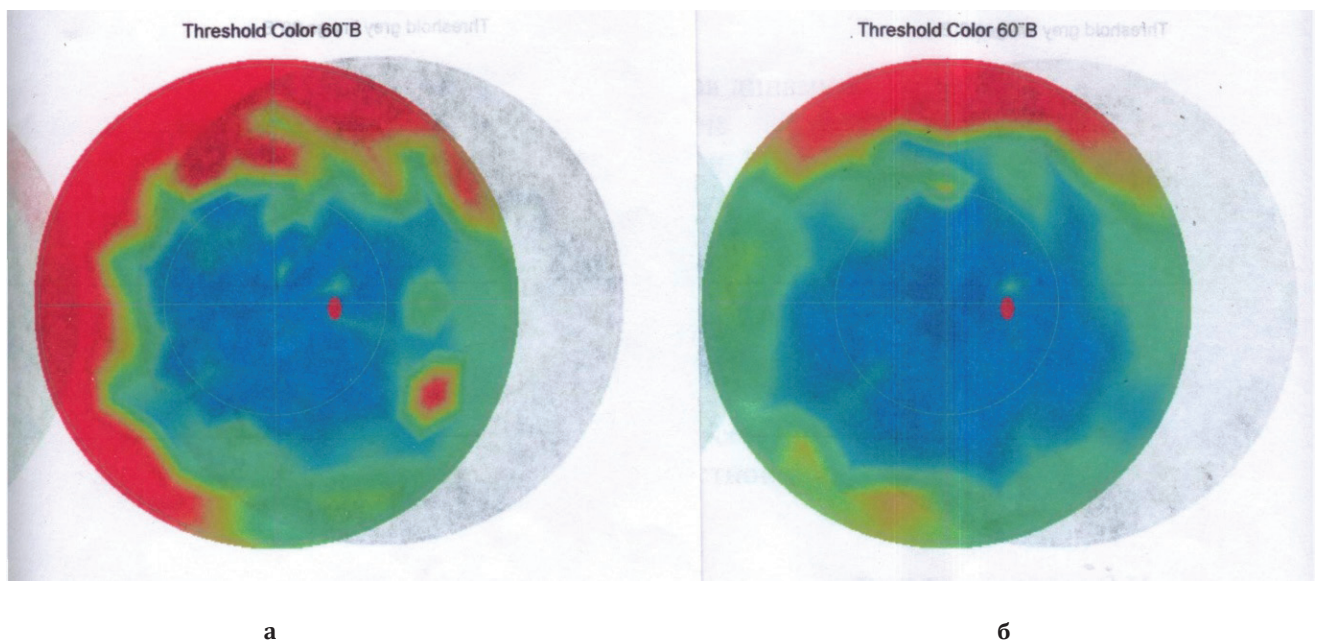




**Рис. 1. Статическая компьютерная периметрия правого глаза пациентки X. с умеренно выраженной неproлиферативной ДР (ДР I-b) до (а) и через месяц после лечения методом эндоназального электрофореза танакана (б).**

Пример 2. Пациентка И., 1934 г.р. Д-з: OD Непролиферативная диабетическая ретинопатия I-b стадия, OS Непролиферативная диабетическая ретинопатия I-c стадия. Острота зрения до лечения OD/OS = 0,6/0,4 н/к. На глазном дне: диск зрительного нерва бледно-розовый с четкими границами. Вены расширены, извитые, артерии сужены. Имеются микроаневризмы, точечные кровоизлияния, мягкие и твердые экссудаты. На левом глазу имеются чёткообразные вены и сосудистые петли в 2-х квадрантах

сетчатки. Общая светочувствительность сетчатки правого глаза 14,85 db, левого глаза 14,60 db. На фоне стандартной терапии НДР больная получала эндоназальный электрофорез танакана, на курс 10 процедур. После лечения острота зрения OD/OS = 0,7/0,5. На глазном дне отмечено ается уменьшение количества и размеров кровоизлияний и очагов твердых экссудатов. Общая светочувствительность сетчатки правого глаза повысилась до 17,19 db, левого глаза – до 17,81 db (рис. 2, 3).



**Рис. 2. Статическая компьютерная периметрия правого глаза пациентки И. с умеренно выраженной неproлиферативной ДР (ДР I-b) до (а) и через месяц после лечения методом эндоназального электрофореза танакана (б).**

Клиническая медицина

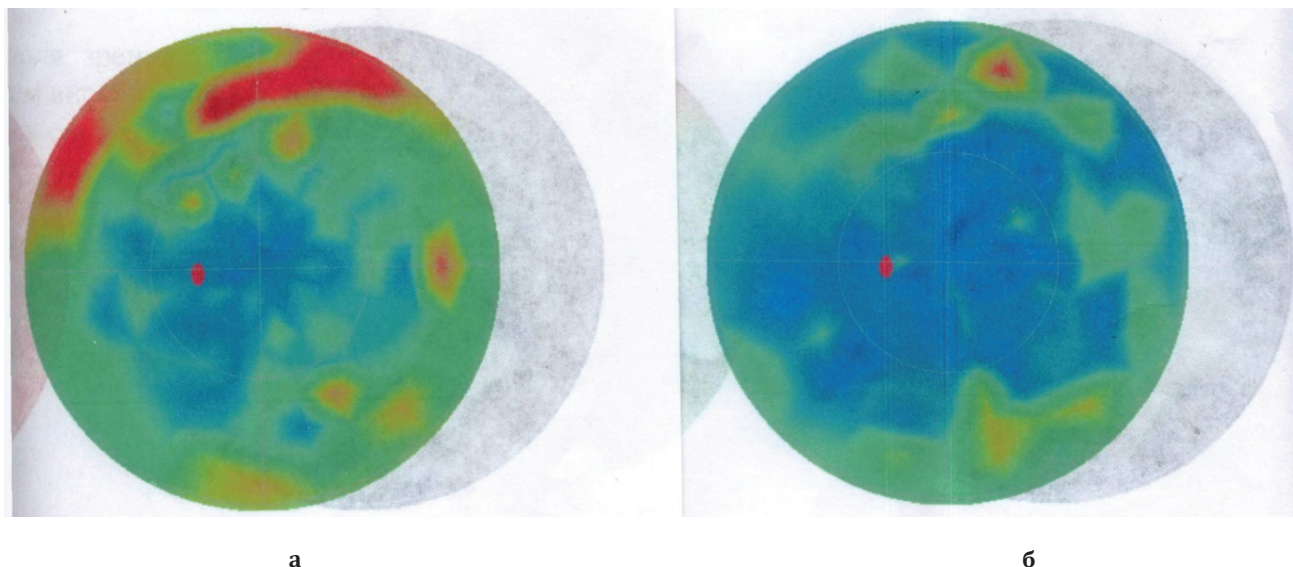


Рис. 3. Статическая компьютерная периметрия левого глаза того же пациента И. с тяжелой непролиферативной ДР (ДР I-с) до (а) и через месяц после лечения методом эндоназального электрофореза танакана (б).

#### Заключение

Эффект, достигнутый в ходе 10-дневного курса предложенной терапии, сохраняется в течение 5-6 месяцев. Комбинированный метод лечения позволяет стабилизировать развитие ДР и избежать развития грозных осложнений.

#### Выводы

1. Предложенный комбинированный метод терапии с эндоназальным электрофорезом танакана при лечении НДР является более эффективным, чем стандартное лечение, приводит к регрессу патологических изменений на глазном дне и восстановлению зрительных функций.

2. Прогрессирование гипоксии и состояние хронической ишемии при ДР приводят к истощению источника синтеза NO – L-аргинина и снижению уровня NO в тканях глаза, что имеет большое значение в патогенезе развития диабетической ретинопатии.

3. Динамика клинико-функциональных показателей глаза соответствует восстановлению процессов антиоксидантной защиты в тканях глаза в процессе предложенной схемы лечения.

#### Литература

1. Борисова Н.А., Нигматуллина К.Ф., Зенкина А.Р. Эндоназальный электрофорез с танаканом при лечении ранних форм сосудистых заболеваний мозга // Журн. неврол. и психиатр. – 2003. – №3. – С. 10-11.
2. Ботабекова Т.К., Алдашева Н.А., Джуматаева З.А., Асылбекова А.С. Нейропротекторное лечение глаукоматозной оптической нейропатии // Материалы международной конференции. – Алматы, 2005. – С. 14-18.
3. Евграфов В.Ю., Батманов Ю.Е. О классификации изменений глазного дна при сахарном диабете // Вестн. офтальмол. – 2004. – №4. – С. 11-14.
4. Жабоедов Г.Д., Петренко О.В. Особенности характера накопления оксида азота в слезной жидкости при разных стадиях диабетической ретинопатии // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – №1. – С. 10-25.
5. Занозина О.В. Роль окислительного стресса в развитии и прогрессировании поздних осложнений сахарного диабета 2-го типа. Возможности антиоксидантной терапии // Междунар. эндокринол. журн. Эндокринологу от других специалистов. – 2010. – №7. – С. 31-33.
6. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. // Лаб. медицина. – 2005. – №7. – С. 19-24.

7. Мошетова Л.К., Аржиматова Г.Ш., Строков И.А. и др. Современная антиоксидантная терапия диабетической ретинопатии // Клин. офтальмол. – 2006. – Т. 7. – С. 2-3.

8. Мошетова Л.К., Метельская В.А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови и слезной жидкости у больных сахарным диабетом второго типа // Рус. мед. журн. – 2008. – №6. – С. 45-47.

9. Солонина С.Н., Шишкин М.М., Бойко Э.В. и др. Влияние комплексной терапии с использованием Танакана на перекисное окисление липидов и антиоксидантную активность крови больных с пролиферативной витреоретинопатией // Рус. мед. журн. – 2010. – №3. – С. 96.

10. Yamagishi S., Matsui T. Advanced glycation end products (AGEs), oxidative stress and diabetic retinopathy // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2011. – №3. – С. 362-368.

#### ИЗМЕНЕНИЯ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОРГАНА ЗРЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

Журабекова А.З., Кангилбаева Г.Э.

**Цель:** изучение эффективности танакана при лечении непролиферативной диабетической ретинопатии методом эндоназального электрофореза. **Материал и методы:** под наблюдением были 66 пациентов (123 глаза) с диагнозом НДР. 34 пациента (63 глаза) получали танакан внутрь в дозе 120 мг в сутки, а также эндоназальный электрофорез. 32 больным (60 глаз) был назначен танакан внутрь в дозе 120 мг в сутки. **Результаты:** по завершении 10-дневного курса лечения в основной группе отмечался существенный положительный эффект в виде повышения остроты зрения. **Выводы:** предложенный комбинированный метод терапии с эндоназальным электрофорезом танакана при лечении НДР является более эффективным, чем стандартное лечение, приводит к регрессу патологических изменений на глазном дне и восстановлению зрительных функций.

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, эндоназальный электрофорез, антиоксидант, нейропротектор.



## НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ У ЛЮДЕЙ ПРИ СМЕРТЕЛЬНОЙ КРОВОПОТЕРЕ

Индиаминов С.И.

## ЎЛИМГА ОЛИБ КЕЛУВЧИ ҚОН ЙЎҚОТИШЛАРДА БЕМОРЛАРНИНГ БОШ МИЯСИДА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВ ЎЗГАРИШЛАРНИНГ КЎРИНИШЛАРИ

Индиаминов С.И.

## NEURODEGENERATIVE MANIFESTATIONS IN THE BRAIN IN PEOPLE WITH FATAL BLOOD LOSS

Indiaminov S.I.

Самаркандский государственный медицинский институт

**Мақсад:** бош миёя бўлимларида амилоид таначаларини суд тиббиёти материаллари асосида таҳлил қилиш. **Материал ва усуллар:** алкоголь ва наркотиклар билан заҳарланиш негизида санчиб-кесилган ва кесилган жароҳатлар натижасида келиб чиққан ўтқир кўп миқдорда қон йўқотиш ва геморрагик карахтлиқдан ўлганларнинг 130 бош миёя препаратларини ўрганиши. **Натижа:** кўриб чиқилган ҳолатларда кўп ва амилоид таначалари, кучли кариолизис ва нейронлар цитолизи, бизнинг фикримизча, беморнинг ёши ва наркотиклар билан заҳарланиш, ҳамда уларда кузатиладиган жигар циррози билан боғлиқ. Жигар энцефалопатиясида бош миёя невр тўқималарининг кучли зарарланиши кузатилади. **Хулоса:** танатогенезни аниқ ўтказиш учун бош миёя препаратларида амилоид таначаларини аниқланиши ёндош касалликлар ва заҳарланишларни аниқлаш заруратини таққозо этади.

**Калит сўзлар:** амилоид таначалари, бош миёя, ўлимга олиб келувчи қон кетиш, танатогенез.

**Objective:** The analysis of forensic material to determine the amyloid cells in the parts of the brain. **Materials and Methods:** We investigated 130 preparations of the brain of individuals who died from acute, massive blood loss and hemorrhagic shock caused by stab and incised wounds, and in these conditions on the background of alcoholic and narcotic intoxication. **Results:** A large number of amyloid corpuscles, pronounced karyolysis and cytolysis of neurons in the described cases, in our opinion, are associated with poisoning with drugs, with the age of the victim, and presence of cirrhosis. Hepatic encephalopathy is accompanied by significant damage of the brain nervous tissue. **Conclusions:** detection of amyloid cells in preparations of the brain dictates the need to identify the presence of comorbidities and intoxication for a more precise definition of tanatogenesis.

**Key words:** amyloid corpuscles, brain, fatal blood loss, tanatogenesis.

В структуре неврологической патологии нейродегенеративные заболевания занимают значительное место, являясь основной причиной деменции и различных расстройств движений. При многих заболеваниях центральной нервной системы в нейронах обнаруживаются цитоплазматические и внутриядерные включения [3,4,6]. Они могут содержать аномальные агрегаты белков и неорганизованные внутриклеточные органеллы, в том числе митохондрии и эндоплазматический ретикулум [8]. Наряду с цитоплазматическими включениями, в головном мозге обнаруживаются экстракеллюлярные образования, к которым относятся амилоидные тельца (АТ) или тельца Лафора. Их называют также гематоксилиновыми, базофильными шарами, или парапластическими тельцами [2]. Амилоидные тельца – гомогенные или слоистые округлые образования диаметром от 0,5 до 30 мкм. В норме они встречаются почти во всех областях головного мозга у пожилых людей, а также при заболеваниях нервной системы, сопровождающихся нейродегенерацией. АТ локализуются, главным образом, в субпиаальной, перивентрикулярных и периваскулярных зонах головного мозга [4]. Несмотря на длительную историю изучения АТ, их происхождение до настоящего времени точно неизвестно. Это стимулирует применение для их изучения новых подходов и современных методов.

С помощью иммуногистохимического анализа показано, что у пациентов с диагнозом болезни Альцгеймера АТ помечены различными противогрибковыми антителами на внешней поверхности, в то время как центральная их часть состоит из солей кальция и содержат меньше белков [10]. Предполагается нейрональное происхождение АТ головного мозга человека. Изучение локализации АТ

при различных состояниях, строения и условий возникновения позволят ответить на некоторые вопросы относительно природы этих структурных образований [5].

### Цель исследования

Анализ случаев судебно-медицинского материала для определения АТ в отделах головного мозга.

### Материал и методы

Исследованы 130 препаратов головного мозга лиц, погибших от острой, массивной кровопотери и геморрагического шока, вызванных колото-резаными и резаными ранениями, а также при этих состояниях на фоне алкогольной и наркотической интоксикации. Возраст потерпевших составил от 15 до 60 лет, один погибший был в возрасте 68 лет. Материал был взят не позднее 6-8 часов после смерти. Гистологическому исследованию подвергнуты кусочки из полушарий головного мозга (поле 6 по Бродману), дна III желудочка с участком гипоталамуса и дна IV желудочка с частью продолговатого мозга. Кусочки ткани мозга фиксировали в 12% растворе нейтрального формалина, заливали в парафин по стандартной методике. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по методам Ван-Гизона и Ниссля.

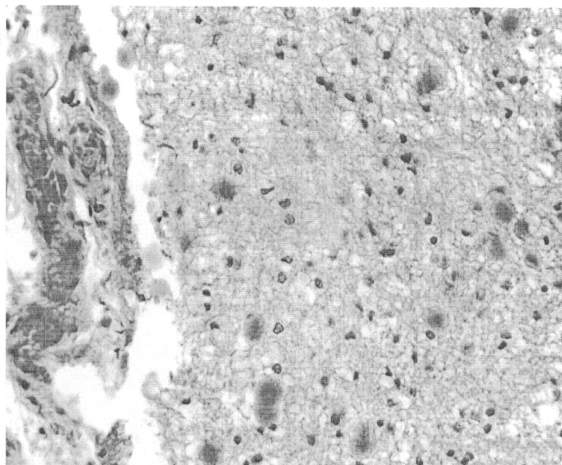
### Результаты и обсуждение

АТ обнаружены в 5 случаях. В 3 случаях они определялись в единичном числе в коре больших полушарий и в мягкой мозговой оболочке, прилегающей к ней, чаще в бороздах между извилинами, в составе стенки желудочков и перивентрикулярной зоне. В 2 случаях обнаружены большие скопления амилоидных телец. Один из них представляет собой препарат головного мозга женщины 50 лет, погибшей от кровопотери; в моче у неё найдены алкалоиды опия. В головном мозге обнаруживаются округлые тельца



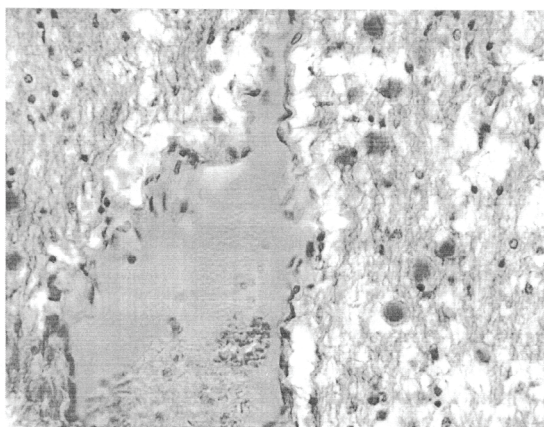
с базофильной сердцевинкой и светлым ободком. При этом отмечается обеднение препарата нейронами и нейроглией.

Во втором случае АТ обнаружены в препарате головного мозга мужчины 68 лет, страдающего циррозом печени, погибшего от кровопотери. В этом случае также обнаруживаются округлые образования разных размеров с интенсивно окрашенной гомогенной базофильной сердцевинкой и светлым ободком. Лишь некоторые из телец имеют слабобазофильную сердцевинку. Большое их количество определяется в поверхностной зоне коры больших полушарий, перивентрикулярной зоне, а также в краевой части желудочков, покрытых мягкой мозговой оболочкой. Кроме того, они находятся непосредственно на поверхности коры, желудочков, в периваскулярном пространстве и стенке сосудов мягкой мозговой оболочки (рис. 1).



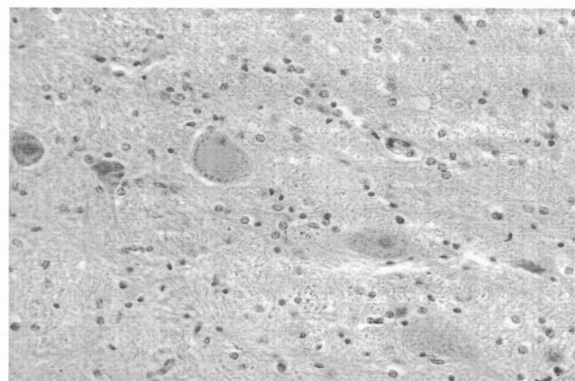
**Рис. 1.** Амилоидные тельца в стенке IV желудочка мужчины 68 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 40.

Многие АТ располагаются поодиночке, однако некоторые из них контактируют между собой, образуя небольшие группы. Такие структуры обнаруживаются также в глубине вещества продолговатого мозга вокруг крупных сосудов (рис. 2).



**Рис. 2.** Амилоидные тельца вокруг сосуда в продолговатом мозге. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 40.

Изучение препарата показало, что число нейронов визуально значительно меньше, чем в других случаях. Имеющиеся нейроны подвергнуты кариолизису и цитолизису (рис. 3).



**Рис. 3.** Кариолизис и цитолиз нейронов продолговатого мозга. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 40.

Исследование головного мозга лиц, подвергнутых судебно-медицинской экспертизе по поводу смерти от острой и массивной кровопотери ввиду колото-резаных ранений, позволило установить наличие в нем нейродегенеративных изменений в виде АТ. Нами установлено, что основное их количество концентрируется вокруг кровеносных сосудов, перивентрикулярной области, а также под мягкой мозговой оболочкой. В препаратах, в которых обнаруживаются АТ, наблюдается уменьшение количества нейронов, а оставшиеся нейроны подвергнуты кариолизису и цитолизису.

Находка АТ в зрительном нерве при глаукоме служит косвенным подтверждением тому, что дегенеративные изменения могут распространяться от латеральных колленчатых тел к сетчатке [1]. Отмеченная нами особенность локализации АТ, а также уменьшение количества нервных клеток позволяют считать, что АТ являются продуктом дегенерации нейронов, содержащим их базофильные компоненты. При этом АТ, по-видимому, от зоны гибели нейронов продвигаются к областям мозга, через которые они могут быть удалены в кровь или спинномозговую жидкость.

Большое количество АТ, выраженный кариолизис и цитолиз нейронов в описываемых случаях могут быть связаны с отравлением наркотиками, с возрастом пострадавшего, а также с наличием у него цирроза печени. Печеночная энцефалопатия сопровождается значительным поражением нервной ткани головного мозга [7]. В нашем исследовании отдельные АТ тесно контактировали между собой. Как показало трехмерное исследование АТ, более 70% из них являются частями крупных агрегатов, где плоские отдельные сферические разветвления образовывали с другими тельцами сложный узор, наблюдалась бутонизация малых АТ от более крупных центров [9].

Морфологические проявления АТ в нашем наблюдении позволяют нам присоединиться к мнению судебных медиков, которые считают, что они являются изменениями значительной давности и не могут развиваться за сроки, прошедшие от травмы до смерти [2]. Однако обнаружение их в препаратах головного мозга диктует необходимость выявления наличия сопутствующих заболеваний и интоксикаций для более точного определения танатогенеза.

### Литература

1. Аничков Н.М., Коржевский Д.Э., Захряпин М.С. и др. Головной мозг и открытоугольная глаукома // *Практ. медицина.* – 2012. – Т. 59, №4. – С. 157-161.
2. Богомолов Д.В., Богомолова И.Н. Пособие по общей судебно-медицинской гистологии. – М., 2010. – 53 с.

3. Григорьев И.П., Коржевский Д.Э. Тельца Маринеско внутриядерные включения дофаминергических нейронов // Мед. академ. журн. 2015. – Т. 15, №2. – С. 31-34.

4. Коржевский Д.Э., Григорьев И.П., Колос Е.А. Молекулярная нейроморфология; Под ред. Д.Э. Коржевского. – М.: Спец. лит.-ра, 2015. – 110 с.

5. Радько С.П., Хмелева С.А., Супрун Г.В. и др. Физико-химические методы исследования агрегации  $\beta$ -амилоида // Биомедицинская химия. – 2015. – №2. – С. 203-218.

6. Скворцова В.И., Бачурин С.О., Разинская О.Д. и др. Новые аспекты патогенеза бокового амиотрофического склероза // Журн. неврол. и психиатр. – 2011. – №2. – С. 4-9.

7. Смолина С.П., Петрова М.М., Шаробаро В.П., Якубов Д.А. Особенности патогенеза и клинического течения печеночной энцефалопатии при алкогольном циррозе печени // Вестн. новых мед. технологий. – 2013. – Т. 20. №1. – С. 33-34.

8. Huang E.J., Zhang J., Geser F. et al. Extensive FUS-immunoreactive pathology in juvenile amyotrophic lateral sclerosis with basophilic inclusions // Brain Pathol. – 2010. – Vol. 20, №6. – P. 1069-1076.

9. Pirici I., Margaritescu C., Mogoanta L. et al. Corpora amylacea in the brain form highly branched three-dimensional lattices // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2014. – Vol. 55, №3 (Suppl.). – P. 1071-1077.

10. Pisa D., Alonso R., Rabano A., Carrasco L. Corpora amylacea of brain tissue from neurodegenerative diseases are stained with specific anti fungal antibodies // Front. Neurosci. – 2016. – Vol. 8, №1. – P. 86-93.

## НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ У ЛЮДЕЙ ПРИ СМЕРТЕЛЬНОЙ КРОВОПОТЕРЕ

Индиаминов С.И.

**Цель:** анализ случаев судебно-медицинского материала для определения амилоидных телец в отделах головного мозга. **Материал и методы:** исследованы 130 препаратов головного мозга лиц, погибших от острой, массивной кровопотери и геморрагического шока, вызванных колото-резаными и резаными ранениями, а также при этих состояниях на фоне алкогольной и наркотической интоксикации. **Результаты:** большое количество амилоидных телец, выраженный кариолизис и цитолиз нейронов в описываемых случаях, по нашему мнению, связаны с отравлением наркотиками, с возрастом пострадавшего, а также с наличием у него цирроза печени. Печеночная энцефалопатия сопровождается значительным поражением нервной ткани головного мозга. **Выводы:** обнаружение амилоидных телец в препаратах головного мозга диктует необходимость выявления наличия сопутствующих заболеваний и интоксикаций для более точного определения танатогенеза.

**Ключевые слова:** амилоидные тельца, головной мозг, смертельная кровопотеря, танатогенез.

## ПОКАЗАТЕЛИ СИНДРОМА ЦИТОЛИЗА И ХОЛЕСТАЗА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Иноятова Ф.Х., Хайитов М.С.

## ГИПОТЕНЗИВ ПРЕПАРАТЛАРИ ҚАБУЛ ҚИАЁТГАН АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯЛИ БЕМОЛЛАРДА ЦИТОЛИЗ ВА ХОЛЕСТАЗ КЎРСАТКИЧЛАРИ

Иноятова Ф.Х., Хайитов М.С.

## INDICATORS OF SYNDROME OF CYTOLYSIS AND CHOLESTASIS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DURING USE OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

Inoyatova F.Kh., Hayitov M.S.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** артериал гипертензия билан касалланган беморларда узоқ муддат гипотензив дори воситалар қўлланилгандан сўнг келиб чиқадиган жигарнинг дори воситаларидан жароҳатланишидаги диагностика усуллари такомиллаштириш. **Тадқиқот ва усуллар:** таҳлил қилинган АГ билан касалланган беморларнинг 18 та касаллик тарихи (1-гурӯх), жигарнинг дори воситаларидан жароҳатланиши ва АГ билан касалланган 48 нафар беморлар гипотензив терапия билан боғлиқлигига кўра гурӯхларга бўлинди: 2-гурӯх (кальций антагонистларини узоқ муддат қабул қилган 26 нафар беморлар) ва 3-гурӯх (ангиотензинни ўзгартирувчи фермент ингибиторлари билан даволанган 22 нафар беморлар), шунингдек 16 нафар амалий соғлом кишилар. Қон зардобиди биохимик кўрсаткичларни ўргандик: "AutohalyzerF1" биохимик анализатори орқали АлАТ, АсАТ, ГГПТ, ЩФ и ХЭ фаоллиги, билирубин миқдори ва унинг фракциялари, МДА, протромбин ва албумин миқдори, тимол синамасининг кўрсаткичлари аниқланди. **Натижа:** артериал гипертензия билан касалланган беморларда, айниқса кальций антогонистлари гипотензив дори воситаларини узоқ муддат давомиди қабул қилувчиларда, 6,75% ҳолатларда асосан аралаш типдаги жигарнинг дори воситаларидан жароҳатланиши ривожланади. Гиперлипидпероксидация, кам миқдордаги жигар ҳужайра етишмовчилиги ва холестатик синдром, цитолитик синдром ривожланиши аниқланди. **Хулоса:** артериал гипертензия билан касалланган беморларда жигарнинг дори воситаларидан жароҳатланишида асосий биохимик кўрсаткичларнинг ошиши, айниқса кальций антагонистлари узоқ муддат қўлланилганда кузатилади.

**Калит сўзлар:** артериал гипертензия, жигарнинг дори воситаларидан жароҳатланиши, кальций антогонистлари, ангиотензинни ўзгартирувчи фермент ингибиторлари.

**Objective:** To optimize methods of diagnosis for liver drug damage (LDD) during long-term use of antihypertensive drugs in patients with arterial hypertension (AH). **Materials and Methods:** We analyzed 18 case of histories of patients with hypertension (group 1), 48 patients with hypertension and DLD, which depending on antihypertensive therapy were divided into groups: 2-1 (26 patients receiving long-term calcium antagonists) and 3-1 (22 patients treated with ACEI) and 16 healthy volunteers. **Results:** In 6.75% of patients with hypertension treated for a long time antihypertensive drugs, especially calcium antagonists, developed LDD of mainly mixed type, in patients treated with ACEI developed LDD of transient nature. **Conclusions:** In patients with hypertension main biochemical criteria for liver drug damage increases, especially with prolonged use of calcium antagonists.

**Key words:** arterial hypertension, liver drug damage, calcium antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors.

Лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 10-28% от всех побочных реакций организма, связанных с применением фармакологических препаратов [8,15]. Спектр медикаментозных средств, вызывающих поражения печени постоянно расширяется, так как практически любой лекарственный препарат оставляет в ней «метаболический след» с дальнейшим развитием лекарственного гепатита и других поражений печени (митохондриальная цитопатия, лекарственно-индуцированный фиброз печени, лекарственный канальцевый холестаз, лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит, лекарственно-индуцированный билиарный сладж и др.) [11,15].

Развитие лекарственного гепатита зависит от фармакологических свойств конкретного лекарственного препарата, индивидуальных особенностей организма, дозы лекарства, длительности приема, а также от полипрагматии [4,8,10,13]. Следует отметить, что к наиболее широко и бесконтрольно применяемым лекарственным препаратам относятся гипотензивные лекарственные средства (ЛС) [5]. Бесконтрольный доступ к ним, длительный их прием зачастую вызывают ЛПП, на которые большинство пациентов не обращают внимание, так как клинические проявления маскируются под основное заболевание. Основная проблема терапии гипертензии заключается в постоян-

ном эффективном лекарственном лечении в течение многих лет. Поэтому важно сопоставить риск побочных эффектов от лекарственного лечения с риском осложнений некорригируемой гипертензии, который пропорционален степени подъема артериального давления до лечения и варьирует в соответствии с особенностями конкретного больного. Поэтому нет определенных схем лечения, подходящих для больших групп больных с гипертензией. В последнее время на фармацевтическом рынке появились новые гипотензивные препараты: антагонисты кальциевых каналов и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАФП). Однако исследования их гепатодепрессивного действия ранее не проводились.

### Цель исследования

Оптимизация методов диагностики лекарственного поражения печени при длительном использовании гипотензивных препаратов у больных с эссенциальной гипертонией.

### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 722 историй болезни пациентов с гипертонической болезнью, находившихся на стационарном лечении в 1-й клинике ТМА в 2011-2014 гг. Отобрано истории болезни 18 больных с артериальной гипертензией (АГ), которые составили 1-ю группу. Кроме того, наблюдали 48 пациентов с АГ и ЛПП, которые в за-



висимости от гипотензивной терапии были разделены на группы: 2-ю группу составили 26 пациентов, длительно получавших антагонисты кальция, в 3-ю включены 22 больных, принимавших иАПФ. Контрольной группой служили 16 практически здоровых добровольцев.

При анализе результатов биохимического исследования у больных с ЛПП мы исходили из положения о наличии 4-х лабораторных синдромов, каждый из которых соответствует определенным морфологическим и функциональным изменениям в органе. Для диагностики цитолитического синдрома анализировали активность ферментов в сыворотке крови: АЛТ, АСТ; содержание прямого и непрямого билирубина, содержание малонового диальдегида (МДА) [1]. Для диагностики синдрома малой печеночно-клеточной недостаточности в сыворотке крови определяли активность холинэстеразы (ХЭ), содержание протромбина и альбумина. Для диагностики холестатического синдрома анализировали активность глутамил-транспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) и содержание общего холестерина. Для оценки синдрома мезенхимального воспаления определяли содержание глобулинов, альбумин/глобулиновый индекс, проводили тимоловую пробу. Биохимические исследования выполнялись в биохимической лаборатории 1-й клиники ТМА на автоматическом биохимическом анализаторе «Autohumolizer F1» («Humap», Германия) с помощью специальных наборов реактивов. Следует отметить, что основными биохимическими критериями диагностики ЛПП с уровнем доказательности 2b (описательные/ ретроспективные когортные исследования) служили:

– АЛТ: 5-кратное и более превышение верхней границы нормы;

– АЛТ: 3-кратное и более превышение верхней границы нормы при одновременном 2-кратном и более повышении концентрации билирубина;

– ЩФ: 2-кратное и более превышение верхней границы нормы (особенно значимо при сопутствующем повышении уровня ГГТП и отсутствии костной патологии, способствующей повышению ЩФ). Согласно данным критериям различают 3 типа поражения печени (табл. 1).

Таблица 1

Типы лекарственных поражений печени

Тип поражения печени	АЛТ	ЩФ	АЛТ/ЩФ
Гепатоцеллюлярный	≥2	норма	≥5
Холестатический	норма	≥2	≤2
Смешанный	≥2	≥2	2-5

Статистическую обработку полученных результатов проводили на компьютере Pentium PNT с помощью пакета прикладных программ 2.1. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

Исследования по выявлению синдрома цитолиза у пациентов с АГ (1-я гр.) выявили отсутствие различий в активности АЛТ по сравнению с практически здоровыми лицами. У пациентов, получавших гипотензивную терапию, наблюдалось статистически достоверное повышение активности аминотрансфераз. Так, активность АЛТ у пациентов 2-й группы по сравнению с контролем и больными 1-й группы возросла соответственно в 2,6 и 2,38 раза. У больных 3-й группы этот показатель увеличился только в 1,68 и 1,54 раза, а по сравнению с данными больных 2-й группы был достоверно ниже в 1,55 раза. Это свидетельствует о наличии цитолиза гепатоцитов у пациентов с ЛПП, особенно 1-й группы.

Активность АСТ у больных 1-й группы по сравнению с практически здоровыми лицами статистически зна-

чимо возросла в 1,37 раза (табл. 2). У пациентов 2-й и 3-й групп наблюдалось еще большее увеличение этого показателя: соответственно в 1,51 и 1,58 раза, при этом по сравнению с показателями пациентов 1-й группы активность АСТ имела тенденцию к увеличению. Как видно из полученных данных, активность АСТ во всех группах возрастала одинаково, что, видимо, было обусловлено наличием кардиомиопатии у обследованных больных. Более выражено это проявлялось при сочетании АГ с ЛПП.

При исследовании пигментного обмена у пациентов 1-й группы выявлено отсутствие гипербилирубинемии. Содержание общего, прямого и непрямого билирубина существенно не отличалось от нормы. Вместе с тем у больных с АГ в сочетании с ЛПП наблюдалось повышение содержания общего билирубина и его фракций. Так, у пациентов 2-й группы эти показатели по сравнению с данными практически здоровых лиц статистически значимо возрастали в 2,49; 2,7 и 2,41 раза, а по сравнению с показателями пациентов 1-й группы – в 2,35; 2,73 и 2,23 раза. В то же время у пациентов 2-й группы уровень общего, прямого и непрямого билирубина увеличилось по сравнению со здоровыми лицами соответственно в 1,89; 1,42 и 1,86 раза, а по сравнению с 1-й группой – в 1,79; 1,44 и 1,72 раза. Эти значения были ниже показателей пациентов 2-й группы в 1,31; 1,9 и 1,3 раза. При этом наиболее низкие значения были характерны для прямого билирубина. Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии некоторого холестаза у пациентов 2-й группы на фоне цитолиза гепатоцитов. Следовательно, для пациентов 2-й группы характерно развитие как цитолиза гепатоцитов, так и холестаза (ЛПП, развивающиеся по механизму митохондриальной цитопатии и стеатогепатита), а для пациентов 3-й группы – некоторого цитолиза.

Таблица 2

Показатели цитолитического синдрома у обследованных больных,  $M \pm m$

Показатель	Практически здоровые, n=16	Группа больных		
		1-я, n=18	2-я, n=26	3-я, n=22
АЛТ, МЕ/л	43,26±2,87	47,12±2,96	112,33±9,67 <sup>а,б</sup>	72,54±4,66 <sup>а,б</sup>
АСТ, МЕ/л	29,11±2,02	39,98±2,57 <sup>а</sup>	43,82±2,78 <sup>а,б</sup>	45,98±3,08 <sup>а,б</sup>
Билирубин, мкмоль/л:				
- общий	13,44±0,78	14,19±1,12	33,41±1,98 <sup>а,б</sup>	25,44±1,63 <sup>а,б</sup>
- прямой	3,51±0,11	3,46±0,21	9,46±0,43 <sup>а,б</sup>	4,98±0,18 <sup>а,б</sup>
- не прямой	9,93±0,65	10,73±1,17	23,95±1,79 <sup>а,б</sup>	18,46±1,02 <sup>а,б</sup>
МДА, нмоль/мл	2,76±0,12	4,67±0,24 <sup>а</sup>	6,73±0,44 <sup>а,б</sup>	5,97±0,23 <sup>а,б</sup>

Примечание.  $p < 0,05$ : а – по сравнению с практически здоровыми лицами; б – по сравнению с 1-й группой; в – по сравнению со 2-й группой.

Подтверждением мембранодеструктивных процессов в гепатоцитах является резкое увеличение уровня МДА у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно в 1,69; 2,44 и 2,16 раза. При этом содержание МДА во 2-й и 3-й группах было статистически значимо выше, чем в 1-й в 1,44 и 1,28 раза. Во 2-й группе уровень МДА был выше, чем у больных 3-й группы в 1,13 раза, что указывает на более выраженную мембранодеструкцию у пациентов 2-й группы. Здесь следует отметить, что наблюдаемая гиперлипเปอร์оксидация у пациентов с АГ, получавших гипотензивную терапию, может быть связана и с основной патологией. Некоторое увеличение уровня МДА у больных 2-й и 3-й групп указывает на усиление мембранодеструктивных процессов при наличии ЛПП, особенно при применении антагонистов кальция. Результаты исследования сыворотки крови пациентов с АГ (1-я гр.) указывают на сохранение показателей печеночно-клеточной недостаточности в пределах нормативных значений (табл. 3). В то же время у больных с АГ и наличием ЛПП, леченных гипотензивными препаратами, выявлялся гепатодепрессивный синдром. Так, активность ХЭ в сыворотке крови пациентов 2-й группы статистиче-

ски значительно снижалась в 1,42 и 1,36 раза, а в 3-й группе это снижение было менее выраженным. Различия между показателями 2-й и 3-й групп также носили статистически значимый характер. Так, у пациентов 2-й группы актив-

ность ХЭ был в 1,23 раза ниже, чем у больных 3-й группы, что свидетельствует о более глубокой гепатодепрессии у пациентов с АГ, леченных антагонистами кальция.

Таблица 3

Показатели синдрома малой печеночно-клеточной недостаточности у обследованных больных,  $M \pm m$ 

Показатель	Практически здоровые, n=16	Группа больных		
		1-я, n=18	2-я, n=26	3-я, n=22
ХЭ, мкмоль/с*л	79,36±5,03	75,97±4,97	55,78±3,73 <sup>а</sup>	68,46±4,02 <sup>а,б,в</sup>
Альбумин, г/л	46,50±3,21	47,11±3,33	41,01±3,12	43,23±3,07
Общий белок, г/л	73,46±4,12	72,07±5,13	70,77±5,31	71,42±4,30
Протромбин, мкмоль/л	1,65±0,07	1,79±0,10	1,37±0,08 <sup>а,б</sup>	1,51±0,09 <sup>б,в</sup>
МСМ, усл. ед.	0,218±0,015	0,343±0,024 <sup>а</sup>	0,432±0,022 <sup>а,б</sup>	0,375±0,021 <sup>а,б,в</sup>

Примечание. То же, что и к табл. 2.

В то же время, если у пациентов 1-й группы содержание общего белка и альбуминов оставалось в пределах значений практически здоровых лиц, то у пациентов 2-й и 3-й групп отмечалась лишь тенденция к снижению этих показателей. Более выраженное снижение изучаемых показателей зарегистрировано у пациентов, принимавших антагонисты кальция. Содержание общего белка в сыворотке крови больных сохранялось в пределах нормативных значений.

В то же время уровень протромбина у пациентов 1-й группы имел тенденцию к увеличению. У больных 2-й группы этот показатель статистически значимо снижался в 1,21 и 1,31 раза, а в 3-й группе наблюдалась лишь тенденция к его снижению и статистически значимое снижение в 1,18 раза по сравнению с 1-й группой. Различия в уровне протромбина у пациентов 2-й и 3-й групп были статистически не значимыми. Возможно, что незначительное снижение содержания протромбина у пациентов с АГ связано с исходно его высоким уровнем, так как для данной категории больных, особенно пожилого возраста, характерна гиперкоагуляция с риском развития тромбозов.

Следовательно, синтетическая функция печени при АГ существенно не изменяется, однако наслоение ЛПП приводит к замедлению синтетических процессов в гепатоцитах, указывая на синдром малой печеночно-клеточной недостаточности. Наиболее отчетливо это наблюдается при лечении антагонистами кальция.

При исследовании показателей холестаза у пациентов 1-й группы с АГ выявлено отсутствие данного синдрома. Активность ГГПТ и ЩФ была в пределах контрольных значений (табл. 4). Однако уровень общего холестерина у больных этой группы по сравнению с практически здоровыми лицами статистически значимо возрос в 1,31, что свидетельствовало о наличии гиперхолестеринемии и атеросклероза.

Таблица 4

Показатели синдрома холестаза у обследованных больных,  $M \pm m$ 

Показатель	Практически здоровые, n=16	Группа больных		
		1-я, n=18	2-я, n=26	3-я, n=22
ГГПТ, МЕ/л	35,12±1,22	39,01±2,12	109,77±7,34 <sup>а,б</sup>	70,65±4,39 <sup>а,б</sup>
ЩФ, МЕ/л	83,79±4,22	88,37±5,42	231,86±17,18 <sup>а,б</sup>	119,98±8,37 <sup>а,б</sup>
Холестерин, ммоль/л	4,18±0,22	5,48±0,29 <sup>а</sup>	8,22±0,56 <sup>а,б</sup>	7,09±0,45 <sup>а,б</sup>

Примечание. То же, что и к табл. 2.

При наслоении ЛПП у больных с АГ было выявлено развитие синдрома холестаза. Так, у пациентов 2-й группы по сравнению с практически здоровыми лицами и больными 1-й группы активность ГГПТ статистически значимо возросла в 3,13 и 2,81 раза. У пациентов 3-й группы активность изучаемого фермента увеличилась соответственно в 2,01 и 1,81 раза. При этом оказалось, что активность ГГПТ по сравнению с показателями 3-й группы пациентов была достоверно выше в 1,55 раза, что сви-

детельствовало о более выраженном разрушении как гепатоцитов, так и клеток эпителия желчных протоков.

При сравнительном анализе активности ЩФ в сыворотке крови выявлено, что у пациентов 2-й группы этот показатель был достоверно выше, чем у практически здоровых лиц и больных 1-й группы соответственно в 2,77 и 2,62 раза. У пациентов 3-й группы активность ЩФ возросла соответственно в 1,43 и 1,36 раза. При этом активность ЩФ была достоверно выше, чем у больных 3-й группы в 1,93 раза, что свидетельствовало о более выраженном разрушении клеток эпителия желчных протоков.

При наслоении ЛПП у больных с АГ отмечалось развитие более выраженной гиперхолестеринемии, чем у пациентов 1-й группы. Так, у пациентов 2-й группы по сравнению с практически здоровыми лицами и больными 1-й группы содержание общего холестерина статистически значимо возросло соответственно в 1,97 и 1,5 раза. У пациентов 3-й группы содержание общего холестерина увеличилось соответственно в 1,7 и 1,29 раза. При этом содержание общего холестерина по сравнению с 3-й группой было достоверно выше в 1,16 раза, что свидетельствовало о нарушении холестерина экскреторной функции печени и снижении активности 7- $\alpha$  холестерингидроксилазы.

Вместе с тем представляло интерес изучение показателей мезенхимального воспаления. У пациентов 1-й группы с АГ результат тимоловой пробы был статистически значимо выше в 1,21 раза, что свидетельствует о наличии слабовыраженной воспалительной реакции. В то же время у пациентов 2-й и 3-й групп показатели синдрома мезенхимального воспаления были статистически значимо выше. Так, у больных 2-й группы с ЛПП на фоне АГ показатель тимоловой пробы по сравнению с показателями практически здоровых лиц и больных 1-й группы был статистически значимо выше соответственно в 2,88 и 2,38 раза. У пациентов 3-й группы значения тимоловой пробы возрастали в 2,32 и 1,92 раза. При этом у пациентов 2-й группы значения тимоловой пробы были в 1,24 раза выше, чем в 3-й группе.

Другой показатель мезенхимального воспаления – содержание глобулинов в сыворотке крови – несколько возрос у всех обследованных больных. Сравнив уровень глобулинов, мы отметили, что у пациентов 2-й группы он был несколько выше, чем в 3-й группе, что указывало на более выраженное мезенхимальное воспаление при длительном использовании антагонистов кальция.

Как было отмечено ранее, при гепатоцеллюлярном типе поражения печени отмечается увеличение содержания АЛТ  $\geq 2$ , уровень ЩФ остается в норме; при холестатическом типе активность АЛТ сохраняется в пределах нормы, ЩФ  $\geq 2$ ; при смешанном типе поражения – АЛТ  $\geq 2$ , ЩФ

≥2. Основываясь на этих данных, мы проанализировали тип поражения печени под воздействием гипотензивных препаратов. Активность АЛТ и ЩФ у пациентов 2-й группы увеличивалась в 2,5 и 2,77 раза, а у пациентов 3-й группы – соответственно в 1,68 и 1,43 раза. На основании этого можно сказать, что у пациентов 2-й группы высок риск развития смешанной формы ЛПП. Менее выраженный подъем изучаемых ферментов у пациентов 3-й группы указывает на транзиторный характер ЛПП. В этих случаях целесообразно по возможности снизить дозу или сменить гипотензивный препарат. В то же время больным 2-й группы целесообразно отказаться от дальнейшего потребления антагонистов кальция и провести соответствующую терапию ЛПП.

Анализ полученных данных показал, что гепатотоксичность могут вызывать гибель клеток по механизмам как некроза, так и апоптоза, а соотношение между этими процессами определяется дозой, применением протекторов и другими факторами [2,12]. Основными этапами некроза является повреждение плазматической мембраны, набухание митохондрий и всей клетки, потеря внутриклеточных компонентов, дезинтеграция ядра с последующим фагоцитозом погибших гепатоцитов. Некротическая смерть клетки сопровождается развитием активного воспалительного процесса и повреждениями окружающих тканей.

При этом наличие быстро окисляемых липидов в печени достаточно, чтобы стать триггером каскада ПОЛ [9]. Второй толчок – это стимуляция образования свободных радикалов – дополнительный источник окислительного стресса, инициирующий ПОЛ и преодолевающий механизмы нормальной клеточной защиты и приводящий к появлению некроза и вторичного воспаления [3,14]. Согласно результатам недавно проведенных исследований, «второй толчок» является источником свободных радикалов, способных вызывать окислительный стресс [3].

Непосредственной причиной некроза является окислительный стресс и пероксидация липидов, образование аддуктов ксенобиотиков с биологически важными макромолекулами; повреждение митохондрий и нарушение продукции энергии, разрушение цитоскелета. Наблюдаемая нами гиперлипเปอร์оксидация у больных с артериальной гипертензией и ЛПП, видимо, запускает апоптоз через специальные «рецепторы смерти» на поверхности клетки или нерецепторным путем, что ведет к активации регуляторных белков, которые останавливают митотическую активность клетки, вызывают фрагментацию ДНК и деградацию жизненно важных белков [9,12].

С другой стороны, стеатоз, развивающийся при повреждении печени под влиянием лекарств, каким-то образом повышает чувствительность гепатоцитов к токсическому воздействию ФНО-α и/или других цитокинов [11]. Существует гипотеза, что такая сенсбилизация включает повышение восприимчивости гепатоцитов к дефициту АТФ, развивающемуся вследствие адаптационных изменений митохондрий в ответ на избыток субстратов окисления. Этот процесс зависит от антиоксидантного потенциала клетки. В норме гепатоциты резистентны к проапоптотическому действию ФНО-α [2,7,8].

Вместе с тем следует отметить, что наблюдаемая нами эндотоксинемия на фоне цитокиновой атаки на гепатоциты печени при внутривнутрипеченочном холестазах вызывает «кислородный взрыв» клетки, который ассоциируется также с нарастанием пула молекул средней массы на фоне дисфункции системы ПОЛ и АОС, сопровождающейся истощением потенциала антиоксидантной системы и значимым нарастанием уровня МДА. Выявленные в изучаемых показателях изменения свидетельствуют о высокой чувствительности к повре-

ждающему действию как цитокинов, так эндотоксинов печени, которая в свою очередь обеспечивает их клиренс.

Наблюдаемый патологический процесс в гепатоцитах сопровождается холестазом, который в общем виде представляет собой нарушение синтеза, секреции и оттока желчи на уровне желчных канальцев на фоне эндотоксемии и усиление процесса апоптоза гепатоцитов происходит гибель клеток желчных капилляров и выход ферментов в плазму крови [2,6,15]. В данной ситуации мы наблюдаем достоверный рост активности ГПТ. Схожая динамика наблюдается относительно фермента ЩФ. Причиной этого является расположение вблизи друг от друга в мембране эпителия желчевыводящих протоков изучаемых ферментов, именно поэтому при деструкции мембран их активность в кровотоке повышается одновременно и почти в равной степени.

Таким образом, у пациентов с АГ, длительно получающих гипотензивные препараты, могут развиваться лекарственные поражения печени. Сравнение двух классов широко применяемых гипотензивных препаратов – антагонистов кальция и иАПФ показало, что более гепатотоксичными являются антагонисты кальция. При длительном их применении мы наблюдали развитие всех 4-х синдромов поражения печени: цитолитического, холестатического, гепатодепрессии и мезенхимального воспаления. По выраженности этих синдромов при лекарственном поражении антагонистами кальция можно расположить в следующем порядке: синдром холестаза → синдром цитолиза → синдром мезенхимального воспаления → синдром гепатодепрессии. В этих случаях целесообразнее назначать препараты, ликвидирующие явления холестаза, в сочетании с гепатопротекторами.

#### Выводы

1. У 6,75% пациентов с артериальной гипертензией, в течение длительного времени получавших гипотензивные препараты, в основном антагонисты кальция, развивается лекарственное поражение печени, в основном смешанного типа.
2. Гипотензивная терапия у пациентов с артериальной гипертензией приводит к развитию цитолитического синдрома (повышение уровня АЛТ, гипербилирубинемия).
3. У больных с артериальной гипертензией отмечается гиперлипипероксидация. Наслоение лекарственного поражения печени резко усугубляет имеющиеся нарушения, особенно при длительном использовании антагонистов кальция.

#### Литература

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1989. – №1. – С. 41-43.
2. Аруин Л.И. Апоптоз и патология печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т. 8, № 2. – С. 6-11.
3. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – №1. – С. 20-29.
4. Каримов Х.Я., Ирискулов Б.У., Дадажанов Ш.Н., Бобоев К.Т. Индивидуальные свойства организма от конституциологии до генетического полиморфизма – Ташкент: Фан, 2014. – 150 с.
5. Кацунг Б. Базисная и клиническая фармакология. – М., 1998. – Т. 1. – 573 с.
6. Кузнецова Е.Л., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Новые данные о молекулярных механизмах гепатобилиарного транспорта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – Т. 16, №6. – С. 9-15.
7. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: Пособие для врачей. – М., 2011. – 28 с.
8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практ. руководство/ Пер. с англ.; Под ред. З.Т. Апросиной, Н.А. Мухина. – М: ГЭОТАР-Медиа, 1999. – 864 с.
9. Caro A.A., Cederbaum A.I. Oxidative stress, toxicology and pharmacology of CYP2E1 // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2004. – Vol. 44. – P. 27-42.
10. Crews K.R., Hicks J.K., Pui C.H. et al. Pharmacogenomics and



individualized medicine: Translating science into practice // Clin. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 92, №4. – P. 467-475.

11. Farrell G.C. Drugs and steatohepatitis // Semin. Liver Dis. – 2002. – Vol. 22. – P. 185-194.

12. Individual response to drug therapy: Bases and study approaches // Rev Invest Clin. – 2012. – Vol. 64, №4. – P. 364-376.

13. Kalow W, Tang B.K, Endrenyi L. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research // Pharmacogenetics. – 2008. – Vol. 8. – P. 283-289.

14. Lucena M.I., Garcia-Martin E., Andrade R.J. et al. Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury // Hepatology. – 2010. – Vol. 52, №1. – P. 303-312.

15. Teschke R. Drug-induced liver diseases // Z. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 40. – P. 305-326.

## ПОКАЗАТЕЛИ СИНДРОМА ЦИТОЛИЗА И ХОЛЕСТАЗА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Иноятова Ф.Х., Хайитов М.С.

**Цель:** оптимизация методов диагностики лекарственного поражения печени при длительном использовании гипотензивных препаратов у больных с эссенциальной гипертензией. **Материал и методы:** проанализировано 18 историй болезни больных с артериальной гипертензией, обследованы 48 пациентов с АГ и ЛПП, 26 из которых длительно получали антагонисты кальция, а 22 иАПФ, а также 16 практически здоровых добровольцев. **Результаты:** у 6,75% пациентов с артериальной гипертензией, получавших в течение длительного времени гипотензивные препараты, особенно антагонисты кальция, развивается ЛПП основного смешанного типа, у пациентов, принимающих иАПФ, ЛПП носит транзиторный характер. **Выводы:** у больных с артериальной гипертензией повышаются основные биохимические критерии лекарственного поражения печени, особенно при длительном использовании антагонистов кальция.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, лекарственное поражение печени, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

## ВЛИЯНИЕ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ПОРАЖЕНИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (ПО ДАННЫМ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Каримов М.Ш., Эшмурзаева А.А., Сибиркина М.В.

### КАМҚОНЛИК ТАШҲИСИГА ТАЪСИР ЭТИШ ВА ГАСТРОДУОДЕНАЛ СОҲА КАСАЛЛИК ТАРИХИ БЕ-МОРЛАРДА БЎҒИН КАСАЛЛИКЛАРИ (КАСАЛЛИК ТАРИХИНИ РЕТРОСПЕКТИВ ТАҲЛИЛ ҚИЛИНГАН)

Каримов М.Ш., Эшмурзаева А.А., Сибиркина М.В.

### THE IMPACT OF ANEMIA AND LESIONS OF GASTRODUODENAL ZONE ON THE CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (ACCORDING TO RETROSPECTIVE STUDY)

Karimov M.Sh., Eshmurzayeva A.A., Sibirkina M.V.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** РА беморларда камқонликнинг учраши, ҳамда камқонлик ва гастродуоденал соҳа (ГДС) шикастланиши билан кечадиган РА нинг ўзига хос клиник кечишини беморлар жинси ва ёшига боғлиқ ҳолда баҳолаш. **Материал ва усуллар:** камқонликни ва ГДС шикастланиш даражасини аниқлаш мақсадида ТТА 3чи клиникасининг ревматология бўлимида 2012дан то 2014 йиллар давомида даволанган 625 РА беморлар касаллик тарихини ретроспектив таҳлил қилинган. **Натижа:** РА беморларда камқонлик ва ГДС шикастланиши учрашини, уларни ёши ва жинсига боғлиқлигини, ҳамда клиник хусусиятларини ретроспектив таҳлили, уларни биргаликда кечишида ўзига ҳосиллик аниқланди. Аниқланган ўзгаришлар чуқур таҳлил қилиш ва негизини аниқлаш, беморларни самарали даволаш усулларини ишлаб чиқиш ва такомиллаштиришни талаб қилади. **Хулоса:** камқонлик ва ГДС шикастланиши билан кечадиган РА барча беморлар орасида учраши юқори бўлиб, асосан аёлларга хосдир, бундай беморларда бўғин-висцерал шакллари кўп учраб, патологик жараёнларнинг оғир даражаси кузатилади.

**Калит сўзлар:** ревматоид артрит, камқонлик, гастродуоденал соҳа шикастланиши.

**Objective:** To study the frequency of anemia occurrence in patients with RA and characteristics of patients, according to gender and age, as well as characteristics of the clinical course of RA on the background of anemia and lesions of gastroduodenal zone (GDZ). **Materials and Methods:** We retrospectively analyzed medical histories of 625 patients with RA, who were hospitalized in the Rheumatology Department of the 3rd clinic of TMA in 2012-2014, in order to study the frequency of occurrence of anemia and lesions of GDZ. **Results:** The retrospective analysis of the frequency of RA and its combination with anemia and GDZ lesions, as well as age / gender and clinical characteristics of the patients indicate the presence of some features of this pathology. This circumstance dictates the necessity of more detailed study of the genesis of emergence of these differences with the aim of developing effective approaches to the management of patients and improve the results of treatment of combined forms of RA. **Conclusions:** RA with anemia and GDZ lesions were mainly found in female patients, while there was a high frequency of occurrence of lesions and anemia, and more frequent detection of articular-visceral forms and severe degrees of activity of the process.

**Key words:** rheumatoid arthritis, anemia, lesions of gastroduodenal zone.

Ревматоидный артрит (РА) имеет большое общепризнанное медицинское и социальное значение, так как приводит к колоссальным экономическим потерям, что обусловлено значительной распространенностью данной патологии, существенным риском для жизни пациентов и большими материальными затратами на лечение и профилактику [5,6,8,9]. Распространенность РА в мире составляет 0,5-1% [1]. Согласно современным представлениям, ревматоидный артрит – хроническое воспалительное заболевание неясной этиологии, для которого характерно поражение периферических синовиальных суставов и периартикулярных тканей, сопровождающееся аутоиммунными нарушениями и способное приводить к деструкции суставного хряща и кости, а также к системным воспалительным изменениям.

Кроме поражения суставов, в клинической картине РА значительное место принадлежит внесуставным проявлениям, отличающимся чрезвычайной гетерогенностью. Поражение органов и систем, вовлеченных в патологический процесс, характеризуются взаимотяготящим влиянием каскадного типа, т. е. нарушения со стороны одного органа вызывают определенные изменения со стороны других, а они, в свою очередь, могут усугублять первичный патологический процесс. Одним из коморбидных состояний, часто встречающихся при РА, является анемия,

которая может как сопутствовать ему или быть его фоном, так и служить проявлением данного заболевания [2,4,7].

Анемия, развивающаяся у 30-70% больных ревматоидным артритом, может быть системным внесуставным проявлением хронического воспалительного процесса либо следствием проводимой терапии [2,7].

По данным литературы, патология ЖКТ встречается у 13-62% больных РА [3,10]. Возможно, это связано с широким использованием в лечении РА НПВС и ГКС, а также наличием Н. рулог-инфекции. Однако независимо от этиологической причины поражения гастродуоденальной зоны (ГДЗ), это состояние, несомненно, отрицательно сказывается на течении РА, а также вносит определенный вклад в прогрессирование анемии и влияет на результат лечения.

#### Цель исследования

Изучение частоты встречаемости анемии у больных РА и характеристика больных в зависимости от пола и возраста и особенностей клинического течения РА на фоне анемии и поражения гастродуоденальной зоны.

#### Материал и методы

Ретроспективно проанализированы истории болезни 625 пациентов с РА, находившихся на стационарном лечении в отделении ревматологии 3-й клиники ТМА в 2012 по 2014 гг., с целью изучения частоты встречаемости анемии и поражения ГДЗ.

**Результаты и обсуждение**

Учитывая, что анемия чаще встречается у лиц женского пола, нами проанализирована структура больных РА с учетом их половой принадлежности. Установлено, что среди больных РА лиц женского пола было 567 (90,7%). Соотношение женщин и мужчин в среднем составило 9:1, причем эти цифры сохранялись в течение всего анализируемого периода. 3/5 всех больных РА составили пациенты в возрасте от 41 года до 60 лет. Лишь 1/5 часть больных были моложе 40 лет. Наряду с изучением возрастнo-половых различий, для нас определеннoй интерес представляла клиническая характеристика больных РА. Больных с суставной формой было более чем в 2 раза больше, чем пациентов с суставно-висцеральной формой РА. Соотношение пациентов с суставной и суставно-висцеральной формами РА в среднем составляло 2,4:1,0. Подобное соотношение сохраняется за весь анализируемoй период с 2012 по 2014 гг. Необходимо отметить, что у 618 (98,9%) больных изучаемая патология характеризовалась медленно-прогрессирующим течением.

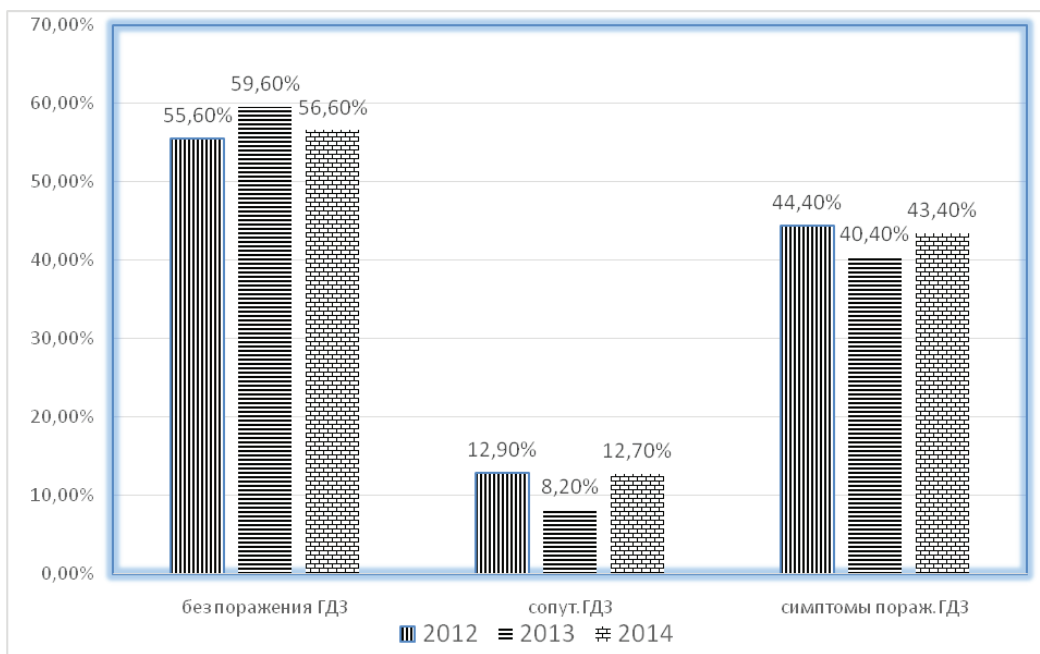
У 1/3 часть больных отмечалась II степень активности РА, у 1/5 была III степень активности. У подавляющего большинства больных РА наблюдаются функциональные нарушения, соответствующие I-II ст. поражения суставов.

Учитывая, что сочетание анемии с РА, независимо от этиологии анемии, должно оказывать определенное влияние на клиническую характеристику основной патологии, нами были проанализированы возрастнo-половая и клиническая характеристика больных РА в сочетании с анемией. В структуре больных РА в сочетании с анемией удельный вес мужчин почти в 2 раза меньше, чем таковых в группе больных без анемии. При этом в сравниваемых группах преобладали пациенты женского пола.

Анализ возрастнo-особенностей показал, что среди больных РА в сочетании с анемией, в отличие от пациентов с РА без анемии, имеет место почти одинаковое распределение по возрастным категориям. Однако обращает на себя внимание тот факт, что больных с анемией в возрасте до 30 лет было в 1,6 раза больше, чем больных без анемии. Следовательно, РА с анемией реже встречается среди пациентов мужского пола и чаще среди лиц в возрасте до 30 лет.

Для нас представляло интерес изучение частоты встречаемости поражения гастродуоденальной зоны у больных РА. В условиях РА в результате развития патологического процесса, с одной стороны, и из-за вероятного риска развития побочного действия НПВС и ГКС, – с другой, может повреждаться слизистая ГДЗ.

Результаты проведенного анализа представлены на рис 1.



**Рис. 1. Характеристика состояния ГДЗ у больных РА (ретроспективное исследование за период 2012-2014 гг.).**

Как видно из рисунка, среди больных РА поражения ГДЗ встречались у 2/5, но только у 1/3 из них в историях болезни был выставлен диагноз, указывающий на поражение ГДЗ (рис. 1). У остальных поражение ГДЗ выявлено на основании симптомов поражения данной области. Следовательно, у довольно большой части больных РА имеет место поражение ГДЗ. Однако на основании записей в историях болезни выяснить причину поражения ГДЗ у больных с изучаемой патологией не удалось.

Известно, что РА наиболее часто сопровождается анемией, которая может носить характер как сопутствующей – фоновой патологии, так и может являться проявлением осложнения РА. Независимо от того, является ли анемия сопутствующей патологией или последствием РА, ее наличие, несомненно, отрицательно сказывается на течении основной патологии.

Исходя из изложенного, в рамках ретроспективного исследования нами проанализирована частота встречае-

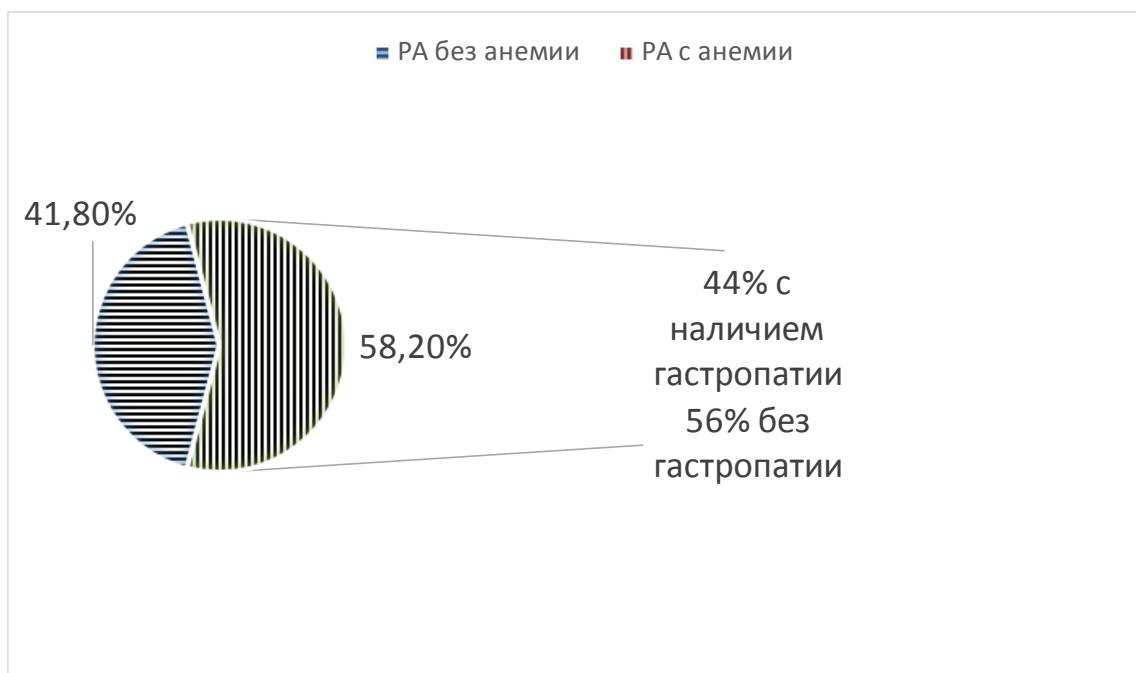
мости анемии среди больных РА и ее взаимосвязь с гастропатией. Результаты этого анализа представлены на рис. 2.

Как видно из рисунка, почти у 3/5 части больных РА имели место проявления анемии. Очень важно отметить тот факт, что почти у половины больных РА с анемией имеется поражение ГДЗ. Следовательно, между поражением ГДЗ у больных РА и частотой встречаемости у них анемии имеется определенная зависимость.

Как было отмечено выше, среди больных РА достаточно высок удельный вес пациентов с поражением гастродуоденальной зоны. Возможно, это связано с широким использованием в лечении РА НПВС и ГКС, наличием *H. pylori*-инфекции или с другими факторами. Однако независимо от этиологической причины поражения ГДЗ наличие этого состояния, несомненно, отрицательно сказывается на течении РА, а также вносит значительный вклад в прогрессирование анемии и влияет на результаты лечения.

Клиническая медицина





**Рис. 2. Частота встречаемости анемии у больных РА и ее взаимосвязь с гастропатией (ретроспективное исследование).**

В связи с этим мы проанализировали особенности течения РА у больных с анемией в зависимости от поражения ГДЗ.

При анализе характеристики больных РА с анемией и наличием поражения ГДЗ в зависимости от пола было выявлено, что мужчин среди больных РА с анемией и пора-

жением ГДЗ было в 2,4 раза меньше, чем пациентов с РА с анемией без патологии ГДЗ (табл. 1). Следовательно, если анемия среди больных РА мужчин встречается реже, то при наличии поражения ГДЗ среди этих больных удельный вес мужчин еще меньше.

**Таблица 1**

**Распределение больных РА с анемией и поражением ГДЗ в зависимости от пола и возраста (по данным ретроспективного исследования), абс. (%)**

Показатель	Больные РА с анемией	
	без поражения ГДЗ	с поражением ГДЗ
Всего больных, из них:	201	163
- мужчины	21 (10,4)	7 (4,3)
- женщины	180 (89,6)	156(95,7)
Возраст, лет:		
- до 20	4 (1,9)	-
- 20-30	7 (3,4)	7 (4,3)
- 31-40	17 (8,4)	29 (17,8)
- 41-50	55 (27,3)	36 (22,1)
- 51-60	80 (39,8)	58 (35,6)
- 61-70 л	32 (16,0)	22 (13,5)
- старше 70	6 (2,9)	11 (8,7)

Как видно из таблицы 1, поражение ГДЗ у больных РА с анемией практически не встречается в возрасте до 20 лет, а в возрасте от 31 года до 40 лет и старше 70 лет наблюдается соответственно в 2 и 3 раза чаще.

Результаты анализа особенностей клинического течения и степени тяжести РА у этих больных представлены в таблице 2. Как видно из таблицы, поражение ГДЗ у больных РА с анемией заметно влияет на клиническую картину РА. При этом РА в 1,5 раза чаще, чем у больных РА с анемией без поражения ГДЗ представлен суставно-висцеральной формой и в 1,4 раза чаще – III степенью активности процесса (табл. 2). Следовательно, для поражения ГДЗ при РА с анемией характерно учащение суставно-висцеральной формы патологии и утяжеление степени активности процесса.

Наряду с другими показателями клинического течения РА, мы проанализировали длительность и характер течения основной патологии у больных РА с анемией в сочетании с поражением ГДЗ. Результаты этого анализа представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы, течение болезни у пациентов с РА без анемии практически не отличалось от такового у больных РА с анемией без поражения ГДЗ. В то же время определенные различия прослеживаются в длительности течения.

Как видно из таблицы 3, среди больных РА с анемией и поражением ГДЗ лиц с длительностью заболевания от 1-го года до 10 лет было на 23% меньше, чем больных РА с анемией без поражения ГДЗ. Число больных РА с анемией и поражением ГДЗ с длительностью РА от 10 до 15 лет,

нпротив, было на 50% больше, чем больных РА с анемией без поражения ГДЗ.

Таким образом, ретроспективный анализ частоты встречаемости РА и его сочетания с анемией и поражением ГДЗ, а также возрастно-половая и клиническая характеристика больных свидетельствуют о наличии некоторых особенностей данной патологии. Это обстоятельство диктует необходимость более детального изучения генеза возникновения этих различий с целью разработки эффективных подходов ведения больных и улучшения результатов лечения сочетанных форм РА.

**Таблица 2**

**Клиническая характеристика пациентов с РА в сочетании с анемией и поражением ГДЗ (по данным ретроспективного исследования), абс. (%)**

Показатель	Больные РА с анемией	
	без поражения ГДЗ	с поражением ГДЗ
Форма РА: - суставная - суставно-висцеральная	144 (71,6) 57 (28,4)	96 (58,9) 67 (41,1)
Степень активности РА: - I - II - III	26 (13,2) 122 (60,6) 53 (26,4)	7 (4,3) 96 (58,9) 60 (36,8)
ФНС: - 0 - I ст. - II ст. - III ст.	15 (7,5) 40 (19,9) 125 (62,1) 21 (10,4)	11 (6,7) 42 (25,8) 98 (60,1) 12 (7,4)

**Таблица 3**

**Длительность и клинические формы течения РА у пациентов с анемией и поражением ГДЗ (по данным ретроспективного исследования), абс. (%)**

Показатель	Больные РА с анемией	
	без поражения ГДЗ	с поражением ГДЗ
Длительность течения РА, лет: - до 1 - от 1 до 5 - от 5 до 10 - от 10 до 15 - более 15	2 (0,9) 86 (42,7) 58 (28,8) 19 (9,5) 36 (17,9)	2 (1,2) 52 (31,9) 42 (25,8) 20 (12,3) 47 (28,8)
Течение болезни: - быстро прогрессирующее - медленно прогрессирующее	- 100 (100)	2 (1,2) 161 (98,8)

**Выводы**

1. РА с анемией и поражением ГДЗ в основном встречался у больных женского пола.
2. Для РА характерна высокая частота встречаемости поражения ГДЗ и анемии.

3. Для РА с анемией и поражением ГДЗ характерно учащение выявляемости суставно-висцеральной формы и утяжеление степени активности процесса.

**Литература**

1. Балабанова Р.М., Кашеваров Р.Ю., Олюнин Ю.А. и др. Антидепрессивные действие лефлуномида при раннем ревматоидном артрите // Тер. арх. – 2006. – №6. – С. 5-10.
2. Галушко Е.А. Анемия хронического заболевания // Науч.-практ. ревматол. – 2009. – № 3. – С. 70-78.
3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические рекомендации // Рус. мед. журн. – 2006. – №14 (25). – С. 1769-1778.
4. Коваленко В.М., Кузьміна Г.П., Маркова О.Я. Імовірність розвитку цитокін-медійованого анемічного синдрому у зв'язку з ревматоїдним артритом // Український ревматол. журн. – 2010. – №2 (40). – С. 33-38.
5. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз // Аналітично-статистичний посібник. – Київ, 2008. – С. 66-79.
6. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики // Тер. арх. – 2009. – Т. 81, №6. – С. 5-10.
7. Циммерман Я.С., Бабушкина Г.Д. Анемии (Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, классификации, диагностики и дифференциального лечения). – Пермь, 2004. – 125 с.
8. Чичасова Н.В., Владимиров С.А., Иголкин Е.В. и др. Бремя ревматоидного артрита: медицинские и социальные проблемы // Науч.-практ. ревматол. – 2009. – №1. – С. 4-10.
9. Sokka T., Abelson B., Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update // Clin. Exp. Rheumatol. – 2008. – Vol. 26 (Suppl. 51). – P. S35-S61.
10. Turesson C. Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations in an early rheumatoid arthritis inception cohort // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66. – P. 1543-1544.

**ВЛИЯНИЕ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ПОРАЖЕНИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (ПО ДАННЫМ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)**

Каримов М.Ш., Эшмурзаева А.А., Сибиркина М.В.

**Цель:** изучение частоты встречаемости анемии у больных РА и характеристика больных в зависимости от пола и возраста и особенностей клинического течения РА на фоне анемии и поражения гастродуоденальной зоны (ГДЗ). **Материал и методы:** ретроспективно проанализированы истории болезни 625 пациентов с РА, находившихся на стационарном лечении в отделении ревматологии 3-й клиники ТМА в 2012 по 2014 гг., с целью изучения частоты встречаемости анемии и поражения ГДЗ. **Результаты:** ретроспективный анализ частоты встречаемости РА и его сочетания с анемией и поражением ГДЗ, а также возрастно-половая и клиническая характеристика больных свидетельствуют о наличии некоторых особенностей данной патологии. Это обстоятельство диктует необходимость более детального изучения генеза возникновения этих различий с целью разработки эффективных подходов ведения больных и улучшения результатов лечения сочетанных форм РА. **Выводы:** РА с анемией и поражением ГДЗ в основном встречался у больных женского пола, при этом отмечалась высокая частота встречаемости поражения ГДЗ и анемии, а также более частое выявление суставно-висцеральной формы и тяжелой степени активности процесса.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, анемия, поражение гастродуоденальной зоны.

Клиническая медицина

**СИМУЛЬТАННЫЕ ОПЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ**

Каримов Ш.И., Беркинов У.Б., Сахибоев Д.П., Ирнazarов А.А., Тажиев С.З.

**БУЙРАК УСТИ БЕЗИ ЎСМАЛАРИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА СИМУЛЬТАН ОПЕРАЦИЯЛАР**

Каримов Ш.И., Беркинов У.Б., Сахибоев Д.П., Ирнazarов А.А., Тажиев С.З.

**SIMULTANEOUS OPERATIONS IN PATIENTS WITH ADRENAL TUMORS**

Karimov Sh.I., Berkinov U.B., Sahiboyev D.P., Irnazarov A.A., Tajiev S.Z.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** буйрак усти бези ўсмалари бўлган беморларда симультан операциялар ўтказилиши имкониятларини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** ТТА 2- клиникасида 2009-2016 йиллар давомида 102 буйрак усти бези ўсмалари бўлган беморларда жарроҳлик амалиёти ўтказилган. Улардан 12 тасида (11,8%) жарроҳлик даволашни талаб қилувчи ёндош касалликлар аниқланган: сурункали калькулёзхолецистит (8), киндик чурраси (2), тугунли қалқонсимон без катталашини ва паразитар бўлмаган жигар кистаси (биттадан). **Наतिжа:** ёндош касалликлари бўлган беморлар даволаш натижаларини таҳлили қуидагиларни кўрсатди: жарроҳлик амалиётининг давомийлиги, беморларни стационарда бўлиш муддати симультан операциялар бўлмаган беморларникидан фарқланмади, қайта операцияларга эҳтиёж кузатилмади, асоратлар келиб чиқиши кам бўлди. **Хулоса:** ёндош хирургик патологияларда симультан операциялар ўтказиш самарали, бунда албатта анестезиологик ҳавф эътиборга олиниши керак.

**Калит сўзлар:** буйрак усти бези ўсмалари, ёндош касалликлар, симультан операциялар, асоратлар.

**Objective:** To study the possibility of performing simultaneous operations in patients with adrenal tumors. **Materials and Methods:** In 2009-2016, there were operated 102 patients with adrenal tumors. 12 (11.8%) of them identified comorbidities requiring surgical treatment, such as chronic calculous cholecystitis (8), umbilical hernia (2), nodular goiter and non-parasitic liver cyst (1). **Results:** Analysis of results of treatment of patients with combined pathology showed that duration of surgery and length of stay in the hospital practically does not differ from those patients with isolated surgical diseases. At simultaneous treatment of several surgical diseases there were no re-operations, the risk of possible complications decreased. **Conclusions:** The implementation of simultaneous operations is expedient and effective in patients with concomitant surgical pathology, but the anesthetic risk should be considered.

**Keywords:** adrenal tumor, combined pathology, simultaneous operations.

Одной из актуальных проблем медицины сегодня является хирургическое лечение артериальной гипертензии (АГ). Известно, что у 65-80% пациентов повышение артериального давления является симптоматическим, а 15-25% из них оно возникает вследствие эндокринной гипертензии надпочечникового генеза [2,6,7]. Своевременная диагностика этих заболеваний и вовремя начатое лечение, как правило, приводят к выздоровлению пациентов [3,6,7,10]. До настоящего времени у 1/3 больных АГ, обусловленная опухолями надпочечников (ОН), устанавливалась не ранее чем через 5 лет от момента первых симптомов заболевания [5,7,10]. Такое «затягивание» сроков лечения на фоне улучшения диагностических возможностей в современных лечебных учреждениях приводит к тому, что у 20-30% пациентов, поступающих в хирургические стационары, диагностируются 2-3 заболевания, требующие оперативного лечения. Подобная ситуация особенно актуальна для больных с инцидентомами надпочечников (ИН) – образованиями, выявляемыми при визуализирующих исследованиях брюшной полости и забрюшинного пространства, не связанными с патологией надпочечников [3,4,6,10,11]. Достижения последних лет в хирургии и анестезиологии создали реальные условия для выполнения симультаных операций, позволяющих одновременно провести коррекцию нескольких хирургических заболеваний у одного больного. В связи с этим перед хирургом закономерно возникает вопрос о выборе адекватного доступа и оптимальной этапности хирургического вмешательства [1,2,8,9].

**Цель исследования**

Изучение возможности выполнения симультаных операций у пациентов с опухолями надпочечников.

**Материал и методы**

В 2009-2016 гг. в клинике на обследовании и лечении находились 102 больных с опухолями надпочечников в воз-

расте от 16 до 70 лет, из них 61 женщина и 41 мужчина. Средний возраст – 42,9±2,6 года. Все пациенты оперированы. У 12 (11,8%) из 102 больных во время обследования выявлена сопутствующая патология, требующая хирургической коррекции, в том числе у 8 – хронический калькулёзный холецистит, у 2 – пупочная грыжа, у 1 – узловой зоб и у 1 – непаразитарная киста печени. Следует отметить, что у 16 больных опухоли надпочечников выявлены случайно, при обследовании по поводу других заболеваний. У 14 пациентов опухоли были гормонально неактивные, у 2 диагностированы альдостеромы надпочечников. У остальных больных, обследованных по поводу АГ, выявлены различные гормонально активные опухоли надпочечников. Таким образом, из 102 пациентов у 28 было две или более патологий, при этом 12 требовалось хирургическое лечение.

Выявленные сопутствующие патологии, возможно, связаны с применением ряда взаимно дополняющих методов исследования: УЗИ, МСКТ, флебография надпочечников, а также различных методов лабораторных исследований [6,7]. С целью выяснения гормональной активности опухолей надпочечников в плазме и моче определяли катехоламины и их метаболиты, альдостерон, кортизол, 17-ОКС, 11-ОКС, 17-КС, АКТГ, эстрогены и андрогены, ренин методом иммуноферментного анализа.

Из инструментальных методов применяли УЗИ, МСКТ и селективную флебографию надпочечников. Исследования проводились на линейном сканере модели «Aloka-SSD-880» и «Интерскан 250» фирмы Hoffman (Голландия). МСКТ – на томографе 3-го поколения «Somatom-SF» фирмы «Siemens» (Германия). Ангиографические исследования выполнялись в рентгенооперационной, оснащенной рентгеноангиографическими комплексами Multistar T.O.P. фирмы «Siemens»

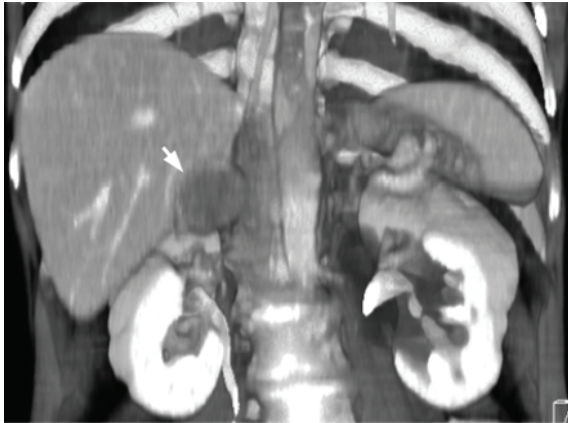


(Германия) и ARTISZEE Cieling (Германия). Цифровой материал обработан методом вариационной статистики.

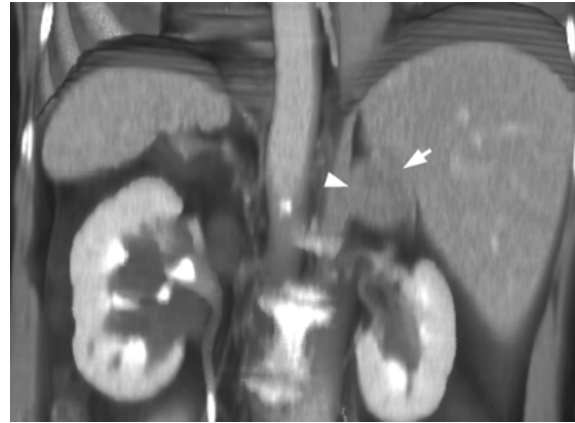
### Результаты и обсуждение

При хирургическом лечении опухолевидных образований надпочечников ключевыми факторами, определяющими возможность выполнения адrenaлэктомии из лапароскопического доступа, являются точность определения размеров образования, исключение наличия тромбов в крупных венах, а также определение толщины прослоек жировой ткани между опухолевидным образованием и нижней полой веной, аортой, печенью и диафрагмой

[3,6]. По МСКТ-данным оценивались размеры, положение и взаимоотношение опухолевидного образования надпочечника с окружающими органами, а также выявлялись признаки смещения или прорастания. С правой стороны оценивали связь опухоли надпочечника с диафрагмой, нижней полой веной, правой почкой, почечными сосудами и печенью (рисунок), при левосторонних поражениях – с диафрагмой, аортой, левой почкой, почечными сосудами, поджелудочной железой, селезенкой, селезеночной веной и артерией, желудком и петлями ободочной кишки.



а



б

**Рисунок. Объемное образование правого (а) и левого (б) надпочечников.**

С целью уточнения ангиоархитектоники сосудов надпочечника у 30 больных применялась селективная флебография, которая позволяла достигнуть полного контрастирования венозной системы железы при селективной и суперселективной катетеризации единственной правой и левой надпочечниковых вен. Следует сказать, что флебографическая картина надпочечников при гиперплазии является достаточно характерной и постоянной, при этом выделяются два типа, один из которых соответствует диффузной, другой – аденоматозной гиперплазии надпочечников [3,6]. Проведенные исследования выявили аденоматозную гиперплазию надпочечников у большинства оперированных нами больных.

При проведении УЗИ надпочечников и органов брюшной полости камни в желчных пузырях обнаружены у 8 больных, киста печени – у 1, узловых зоб – еще у 1. У 2 больных из 12 больных калькулёзный холецистит был асимптомным, из-за чего больные отказались от операции на желчном пузыре. От одновременного вмешательства отказалось также пациентка с узловым зобом.

К решению вопроса о возможности проведения симультанной операции у больных с опухолевой патологией надпочечников мы подходили дифференцированно. Кроме того, при определении показаний к симультантным операциям в обязательном порядке проводилась оценка операционного риска. У пациентов с высокой степенью операционного риска от выполнения симультантных операций мы отказывались, а при низкой и умеренной степени риска – планировали их выполнение. На этапе подготовки больных к операции лечебные мероприятия предусматривали коррекцию АД и лечение сердечной патологии, компенсацию углеводного и электролитного обмена, лечение сопутствующих заболеваний и санацию хронических очагов инфекции. Во всех случаях определяющими факторами очередности хирургического вмешательства являлось соблюдение принципов асептики, антисептики и абластики [6,7]. При проведении симультантных операций учитывали целесообразность выполнения в первую очередь максимально «чистого» и наиболее сложного этапа операции.

Так, если у больных с предполагаемой феохромоцитомой в ходе выполнения адrenaлэктомии отмечались выраженные гемодинамические нарушения, то от проведения симультанной операции отказывались, опасаясь развития неуправляемой гипотензии. У 1 больного с феохромоцитомой правого надпочечника во время операции гемодинамика была очень лабильная, в связи с чем симультанная холецистэктомия не выполнена. У другой больной с пупочной грыжей после клипирования центральной вены правого надпочечника артериальное давление упало до 90/60 мм рт. ст. и, несмотря на проводимую гормональную терапию, сохранялось на том же уровне до конца операции, в связи с чем операция грыжесечения была отложена на следующий этап.

Таким образом, симультантные операции планировались у 9 пациентов. У 2 из них после пересечения центральной вены надпочечника отмечалось снижение АД, которое удалось поднять до 80-90/50-60 мм рт. ст., подключив вазопрессоры. Учитывая это обстоятельство, вопрос о выполнении симультанной операции (холецистэктомия, грыжесечение) был снят.

Симультантные операции выполнены у 7 больных, из них 4 женщины и 3 мужчин. Показанием к проведению симультантных операций явилось сочетание опухолей надпочечников с желчнокаменной болезнью, непаразитарной кистой печени и пупочной грыжей. При этом у 4 (56,8%) пациентов одномоментно проведена правосторонняя лапароскопическая адrenaлэктомия и лапароскопическая холецистэктомия, у 1 (14,2%) – левосторонняя лапароскопическая адrenaлэктомия и лапароскопическая холецистэктомия, у 1 (14,2%) правосторонняя адrenaлэктомия и лапароскопическая герниопластика и у 1 (14,2%) – лапароскопическая адrenaлэктомия слева и фенестрация кисты левой доли печени.

При морфологическом исследовании опухолей надпочечников альдостерома обнаружена у 3 (42,8%) больных, феохромоцитома – у 1 (14,2%), киста надпочечника – у 1 (14,2%), аденома коры надпочечников – у 2 (28,4%).

Инциденталома была у 42,8% больных (у 2 аденома коры надпочечника, у 1 киста надпочечника). Результаты наших наблюдений совпадают с данными литературы [5,6].

Наиболее частой сопутствующей патологией, по поводу которой производились симультанные операции, был хронический калькулезный холецистит. При лапароскопическом удалении опухолей надпочечников и желчного пузыря первый этап операции независимо от стороны поражения надпочечника начинали с адреналэктомии, которую проводили посредством бокового трансабдоминального доступа. При этом пневмоперитонеум наложен по безопасной методике. В 3 случаях после правосторонней адреналэктомии положение больного и место троакаров не менялись. Одна пациентка из-за технических трудностей уложена на спину, ей выполнена холецистэктомия. Средняя продолжительность операции составила 139±9,5 минуты. Лишь одному больному симультанно произведены лапароскопическая адреналэктомия слева и холецистэктомия. При этом возникла необходимость в изменении положения оперируемого на столе и установки нескольких дополнительных «портов», что привело к удлинению продолжительности операции до 151 минуты. В послеоперационном периоде осложнений не наблюдались. На следующей день после операции дренажи были удалены, все больные активизированы. Средняя продолжительность болевого синдрома составила 20,8±5,13 часа, интенсивность болевого синдрома в покое и при кашлевой пробе от времени после операции в среднем оценивалась в 4,96±1,59 и 6,88±0,54 балла, через 4-5 часов после операции – в 2,08±0,51 и 3,12±0,33 балла. Время пребывания пациентов в стационаре после операции составляло 3,3±0,3 дня.

Таким образом, анализ результатов лечения больных показал, что продолжительность операции и сроки пребывания в стационаре практически не отличаются от показателей больных с изолированной хирургической патологией. При лечении одномоментно нескольких хирургических заболеваний не возникало потребности в повторных операциях, снижался риск возможных осложнений. Полученные данные указывают на целесообразность и экономическую эффективность выполнения симультанных операций у пациентов с сочетанной хирургической патологией с обязательным учетом анестезиологического риска.

#### Выводы

1. У больных с опухолями надпочечников и сопутствующей хирургической патологией возможно проведение симультанных операций, обязательным условием выполнения которых должна быть оценка операционного и анестезиологического риска до операции.

2. При оперативном вмешательстве на органах брюшной полости и забрюшинного пространства у больных с опухолями надпочечников целесообразно выполнять операцию на надпочечнике, при этом адреналэктомия должна осуществляться первым этапом.

3. Этапность выполнения хирургического вмешательства является важным фактором успешного одномоментного лечения нескольких патологий у больных с опухолями надпочечников.

4. Симультанные операции экономически выгодны, так как позволяют за время одной госпитализации и про-

ведения одного общего обезболивания избавить стационарного больного от двух-трех заболеваний.

#### Литература

1. Аристархов В.Г., Гадзыра А.Н., Бирюков С.В. Симультанные операции у больных с патологией надпочечников // *Анналы хир.* – 2007. – №3. – С. 72-77.
2. Белошицкий М.Е., Калинин А.П., Богатырев О.П. и др. Симультанные операции в хирургии надпочечников // *Сучасні медичні технології.* – 2013. – №3. – С. 26-28.
3. Белошицкий М.Е. Алгоритм дооперационного обследования больных с инциденталомами надпочечников // *Анналы хир.* – 2007. – №3. – С. 58-63.
4. Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Ветшев С.П., Коваленко Е.И. Спорные вопросы и негативные тенденции в диагностике и хирургическом лечении случайно выявленных опухолей надпочечников // *Хирургия.* – 2005. – №6. – С. 11-14.
5. Гогин Е.Е. Основные тенденции совершенствования диагностики и возрастающее значение инвазивных методов исследования // *Тер. арх.* – 2003. – Т. 75, №4. – С. 5-7.
6. Емельянов С.И., Богданов Д.Ю. Эндохирургия новообразований надпочечников. – М.: Изд-во Панфилова, 2012. – 168 с.
7. Калинин А.П., Майстренко Н.А., Ветшев П.С. Хирургическая эндокринология: Руководство. – СПб: Питер, 2004. – С. 561-568.
8. Никоненко А.С., Завгородний С.Н., Подлужный А.А. и др. Опыт применения симультанных операций у больных с опухолями надпочечников // *Запорожский мед. журн.* – 2010. – Т. 12, №1. – С. 17-18.
9. Никоненко А.С., Завгородний С.Н., Головкин Н.Г. и др. Симультанные операции при хирургическом лечении больных с эндокринной патологией // *Сучасні медичні технології.* – 2013. – №3. – С. 137-139.
10. Brunaud L., Kebebew E., Sebag F. et al. Observation or laparoscopic adrenalectomy for adrenal incidentaloma? Asurgical decision analysis // *Med. Sci. Monit.* – 2006. – Vol. 324. – С. 355-362.
11. Findling J.W., Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – С. 3746-3753.

#### СИМУЛЬТАННЫЕ ОПЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Каримов Ш.И., Беркинов У.Б., Сахибоев Д.П., Ирнараров А.А., Тажиев С.З.

**Цель:** изучение возможности выполнения симультанных операций у пациентов с опухолями надпочечников. **Материал и методы:** в 2009-2016 гг. в клинике оперированы 102 больных с опухолями надпочечников. У 12 (11,8%) из них выявлены сопутствующие патологии, требующие хирургического лечения, такие как хронический калькулезный холецистит (8), пупочная грыжа (2), узловый зоб и непаразитарная киста печени (по 1). **Результаты:** анализ результатов лечения больных с сочетанной патологией показал, что продолжительность операции и сроки пребывания в стационаре практически не отличаются от показателей больных с изолированными хирургическими заболеваниями. При лечении одномоментно нескольких хирургических заболеваний не возникало потребности в повторных операциях, снижался риск возможных осложнений. **Выводы:** выполнение симультанных операций целесообразно и эффективно у пациентов с сочетанной хирургической патологией, но при этом обязательно следует учитывать анестезиологический риск.

**Ключевые слова:** опухоли надпочечников, сочетанная патология, симультанные операции.

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ЛИКВИДАЦИИ ДИАСТАЗА ПРЯМЫХ МЫШЦ ЖИВОТА В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Каримов Ш.И., Хакимов М.Ш., Беркинов У.Б., Саттаров О.Т., Холматов Ш.Т.

## ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ МИҚЁСИДА ҚОРИН ТЎҒРИ МУШАКЛАРИ ДИАСТАЗИНИ ЛАПАРОСКОПИК ЛИКВИДАЦИЯСИНИНГ БИРИНЧИ НАТИЖАЛАРИ

Каримов Ш.И., Хакимов М.Ш., Беркинов У.Б., Саттаров О.Т., Холматов Ш.Т.

## FIRST EXPERIENCE OF LAPAROSCOPIC LIQUIDATION OF DIASTASES OF DIRECT MUSCLES OF THE ABDOMEN AT THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

Karimov Sh.I., Khakimov M.Sh., Berkinov U.B., Sattarov O.T., Kholmatov Sh.T.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** юртимиз шароитида қорин тўғри мушаклари диастазини лапароскопик ликвидация қилишнинг имкониятларини ва унинг бирламчи натижаларини баҳоладик. **Материал ва усуллар:** ТТА 2- клиникасида 2015-2016 йиллар мобайнида қорин тўғри мушаклари II-III даражали диастази билан 21 беморга лапароскопик усулда ликвидация қилинди.

**Натижа:** жарроҳлик амалиёти биз томондан ишлаб чиқилган эндоскопик нина – илгич ёрдамида бажарилди. Жарроҳлик амалиётининг ўртача давомийлиги  $52,5 \pm 5,3$  дақиқани ташкил қилди. Асоратлар кузатилмади. Беморлар иккинчи кундан фаол ҳаракат қила бошлади. 5 (23,8%) беморда амалиёт соҳасида енгил ноқулайлик кузатилди ва бу ҳолат 3-4 кунда ўтиб кетти. **Хулоса:** демак, қорин тўғри мушаклари диастази лапароскопик ликвидация қилиш кам жароҳат етказувчи усул бўлиб, традицион усуллардан ўзининг ижобий натижалари билан устунлик қилади.

**Калит сўзлар:** қорин тўғри мушаклари диастази, лапароскопик ликвидация, эндоскопик нина - илгич.

**Objective:** In this connection we estimated opportunities and the first results of realization of laparoscopic liquidation of diastases of direct muscles of a abdomen at our region. **Material and methods:** In 2 clinics of TMA from 2015 for 2016 it is executed 21 laparoscopic operations at a diastase of direct muscles of a abdomen of the II-III degree. **Results:** Operation was carried out by means of the endoscopic "needle-hook" developed by us. The average duration of operation made  $52,5 \pm 5,3$  min. Intraoperative complications were not. Patients became more active by next days after operation. The slight discomfort in a zone of operational action is noted at 5 (23,8%) patients which passed in 3-4 days after operation. **Conclusions:** So, laparoscopic liquidation of diastases of direct muscles of a abdomen is mini-invasive intervention, has advantages before a traditional way of liquidation.

**Keywords:** diastases of direct muscles of a abdomen, laparoscopic liquidation, an endoscopic needle – a hook.

Диастаз прямых мышц живота – одна из наиболее частых патологий, встречающихся в практической деятельности хирурга. Число больных с этой патологией не имеет тенденции к уменьшению, а частота развития грыж белой линии живота при диастазе колеблется от 5 до 15% [1,3,5].

В структуре деформаций мягких тканей передней брюшной стенки диастаз прямых мышц живота составляет 40% [2]. Сочетание диастаза прямых мышц живота с пупочной грыжей выявляется у 60% пациентов, что нередко не учитывается хирургами при операции, в результате возникает рецидив грыжи. Количество рецидивов в отдаленном послеоперационном периоде варьирует от 45 до 80% [1,5,8].

Расхождение (диастаз) прямых мышц живота встречается преимущественно у женщин, чаще всего у многорожавших, с общей дистонией мышц и слабостью апоневротических элементов [2,4], а также у лиц старшего возраста. Факторами, предрасполагающими к развитию данной патологии, являются сопутствующие заболевания, такие как хроническая obstructивная болезнь легкого, ожирение, хронический колит и т.д., приводящие к повышению внутрибрюшного давления. Большое значение имеет профессиональная деятельность. Лица, постоянно занимающиеся тяжелой физической нагрузкой, создают группу риска развития не только диастаза прямых мышц живота, но и наружных грыж.

Для лечения диастаза предложено более 35 хирургических способов ликвидации и их модификации. Несмотря на такое разнообразие методов коррекции, вопрос о выборе наиболее эффективных среди них остается спорным [1,6,7].

Известно, что для ликвидации диастаза прямых мышц передней брюшной стенки чаще всего используются традиционные способы хирургической коррекции, такие как

пластика по Шампильонеру или по Вознесенскому. Частота рецидивов и развития послеоперационных вентральных грыж после таких операций достигает 11,3% [2,4,7].

Внедрение новых технологий позволило выполнять разные малоинвазивные хирургические вмешательства в абдоминальной хирургии с минимальной травматизацией тканей передней брюшной стенки. Для дальнейшего совершенствования существующих способов было бы целесообразно изучить возможность ликвидации диастаза прямых мышц живота мининвазивным методом.

### Цель исследования

Оценка возможности выполнения лапароскопической ликвидации диастаза прямых мышц живота и улучшение результатов лечения данной категории пациентов.

### Материал и методы

Во 2-й клинике ТМА в 2015-2016 гг. выполнена 21 лапароскопическая операция при диастазе прямых мышц живота II-III степени. Пациенты были в возрасте от 36 до 62 лет, 58% из них – старше 50 лет. Мужчин было 7, женщин – 14. Больных со II степенью диастаза было 9 (42,8%), с III – 12 (57,2%). У 7 пациентов имелась сочетанная патология, требующая выполнения симультанных операций, в том числе у 4 – желчнокаменная болезнь, у 3 – паховая грыжа.

Учитывая значительный риск развития послеоперационных осложнений при открытой пластике у пациентов с высоким анестезиологическим риском, её выполнение было ограничено. Именно в таких случаях целесообразно осуществление ликвидации диастаза прямых мышц живота лапароскопическим путем. Так, пациентов с ИБС было 2 (9,5%), ожирением II-III степени – 2 (9,5%), сахарным диабетом – 1 (4,7%), хронической патологией дыхательной системы – 1 (4,7%).



У 4 (19%) больных симультанно выполнена лапароскопическая холецистэктомия, у 3 (14,2%) – лапароскопическая герниопластика. При сочетанной патологии брюшной полости диастаз ликвидировали вторым этапом, т.е. после выполнения холецистэктомии и лапароскопической герниопластики.

**Результаты**

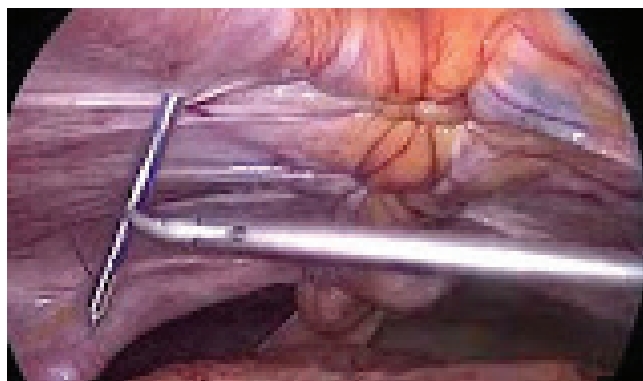
Лапароскопическая ликвидация диастаза производилась под общей анестезией. При лапароскопии определяли границы диастаза прямых мышц живота. Операцию выполняли с помощью разработанной нами эндоскопической «иглы-крючка» (рис. 1).

По правому (или левому) медиальному краю прямых мышц под контролем лапароскопа через насечки длиной до 2 мм вводили инструмент «эндоскопическую иглу-крючок» в брюшную полость и доставляли нить, которую



**Рис. 1. Эндоскопическая игла-крючок.**

фиксировали в брюшной полости эндоскопическим зажимом, введенным через рабочий прокол. Эндоскопическую иглу-крючок выводили из брюшной полости (рис. 2).



**Рис. 2. Интраоперационный вид ликвидации диастаза прямых мышц живота.**



Через имеющуюся насечку на коже под углом ориентировочно 40-60 градусов эндоскопическую иглу-крючок вводили в толщу передней брюшной стенки по направлению к левому (или правому) медиальному краю прямых мышц и входили в брюшную полость. Нить фиксировали в эндоскопической игле-крючке и выводили наружу. Производили экстракорпоральное завязывание узла на натяжение. Завязанную часть нитки оставляли внутри кожи, т.е. на месте раны в образованном подкожном туннеле (рис. 3).

пациента развилась серома, невралгические боли, которые были разрешены консервативным путем, наблюдались у 6 (28,5%) больных. Других осложнений не было.

Среднее время пребывания пациентов в стационаре составило 4,1±1,3 койко-дня. После операции больные уже на 7-8-е сутки возвращались к нормальной дооперационной деятельности. Необходимости в ежедневных перевязках и посещениях хирурга не было. Среднее количество посещений хирурга в амбулаторных условиях 5,2±1,3. Рецидивов за время наблюдения в течение одного года не было. Больные жалоб не предъявляли, физические нагрузки дискомфорта у них не вызывали, деформации в области передней брюшной стенки не было, края прямых мышц живота плотно прилегали друг к другу (рис. 4).



**Рис. 3. Общий вид больного в 1-е сутки после лапароскопической ликвидации диастаза прямых мышц живота.**

Средняя продолжительность операции составляла 52,5±5,3 мин. При симультанной операции этот показатель был равен 73,5±13,7 мин. Интраоперационных осложнений не было.

Пациенты активизировались уже к следующим суткам после операции. 5 (23,8%) больных отмечали легкий дискомфорт в зоне операционного действия, который прошел через 3-4 суток после операции. У 1 (4,7%)



**Рис. 4. Общий вид пациента через год после лапароскопической ликвидации диастаза прямых мышц живота.**

Помимо клинических данных, важным критерием оценки исхода операции является степень восстановления анатомических структур передней брюшной стенки, в частности белой линии живота, и возвращение прямых

Клиническая медицина

мышц в их анатомическое положение, что в последующем влияет на улучшение восстановления ее функции.

По мнению И.У. Лечиева [1], при лечения диастаза прямых мышц живота необходимо учитывать морфофункциональное состояние мышечно-апоневротического слоя брюшной стенки, которое теряет свою прочность при травме или открытом хирургическом вмешательстве. Многие зарубежные исследователи в своих публикациях также отмечают, что 55% открытых операций на органах брюшной полости протекают с образованием спаечной болезни и требуют вторичной операции по причине кишечной непроходимости [5-8].

По данным F.C. Leong (2014), у 80% женщин после родов прямые мышцы живота сокращаются и сходятся обратно к центру. Однако первоначальное состояние достигается не всегда, например, при ослабленных мышцах брюшного пресса, при повторных беременностях. С этой точки зрения диастаз прямых мышц живота чаще возникает у лиц женского пола [8].

В связи с этим сегодня хирургическое лечение диастаза является актуальной проблемой, однако результаты традиционных способов лечения не могут полностью удовлетворить хирургов в силу высокой частоты рецидивов и развития абдоминальных грыж.

Полученные нами результаты показывают, что больным со II и III степенью диастаза показано хирургическое лечение. По нашему мнению, в этих случаях операцией выбора является лапароскопическая ликвидация, которая позволяет сохранить морфофункциональное состояние мышечно-апоневротического слоя передней брюшной стенки.

Таким образом, наш первый опыт выполнения лапароскопической ликвидации диастаза прямых мышц живота показал, что она является высокоэффективным малотравматичным методом лечения и имеет ряд преимуществ перед традиционными оперативными вмешательствами: косметический эффект; максимальный комфорт для пациента в послеоперационном периоде; отсутствие хронической боли, возникающей после традиционной ликвидации диастаза; малая вероятность развития спаечного процесса в брюшной полости; возможность выполнения симультанной лапароскопической операции при сочетанной патологии, когда возможно осуществление оперативного вмешательства эндоскопическим путем.

## Литература

1. Лечиев У.И. Пути улучшения результатов хирургического лечения пупочных грыж в сочетании с диастазом прямых мышц живота: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Томск, 2013. – 211 с.
2. Павленко В.В., Рехачев В.П. Послеоперационные вентральные грыжи. Диастазы прямых мышц живота. – Архангельск: Изд. центр Архангельской гос. мед. академии, 2012. – 195 с.
3. Топчиев М.А. Способ хирургического лечения при диастазах прямых мышц живота // Хирургия. – 2012. – №7. – С. 49-51.
4. Korenkov M., Beckers A., Koebeke J. et al. Biomechanical and morphological types of the linea alba and its possible role in the pathogenesis of midline incisional hernia // Europ. J. Surg. – 2014. – Vol. 167, №12. – P. 909-914.
5. Nahas F.X., Augusto S.M., Ghelfond C. Should diastasis recti be corrected? // Aesthetic. Plast. Surg. – 2014. – Vol. 21, №4. – P. 285-289.
6. Rath A.M., Attali P., Dumas J.L. et al. The abdominal linea alba an anatomoradiologic and biomechanical study // Surg. Radiol. Anat. – 2013. – Vol. 18, №4. – P. 281-288.
7. Sanjay P., Reid T.D., Davies E.L. Retrospective comparison of mesh and sutured repair for adult umbilical hernias // J. Hernia. – 2015. – Vol. 9, №3. – P. 248.
8. Spitznagle T.M., Leong F.C., Van Dillen L.R. Prevalence of diastasis recti abdominis in aurogynecological patient population // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. – 2014. – Vol. 18, №3. – P. 312-318.

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ЛИКВИДАЦИИ ДИАСТАЗА ПРЯМЫХ МЫШЦ ЖИВОТА В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Каримов Ш.И., Хакимов М.Ш., Беркинов У.Б., Саттаров О.Т., Холматов Ш.Т.

**Цель:** оценка возможности выполнения лапароскопической ликвидации диастаза прямых мышц живота и улучшения результатов лечения данной категории пациентов. **Материал и методы:** во 2-й клинике ТМА в 2015-2016 гг. выполнена 21 лапароскопическая операция при диастазе прямых мышц живота II-III степени. **Результаты:** операцию выполняли с помощью разработанной нами эндоскопической «иглы-крючка». Средняя продолжительность операции – 52,5±5,3 мин. Интраоперационных осложнений не было. Пациенты активизировались уже к следующим суткам после операции. Легкий дискомфорт в зоне операционного действия, который прошел через 3-4 суток после операции, отмечался у 5 (23,8%) больных. **Выводы:** лапароскопическая ликвидация диастаза прямых мышц живота является малоинвазивным вмешательством, который имеет важные преимущества перед традиционным способом ликвидации.

**Ключевые слова:** диастаз прямых мышц живота, лапароскопическая ликвидация, эндоскопическая игла-крючок.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ПАЛЛАДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ КОНЪЮНКТИВИТОВ

Кодирова Ш.Р., Нарзикулова К.И., Исламова Ф.К.

### АЛЛЕРГИК КОНЪЮНКТИВИТНИ ДАВОЛАШДА ПАЛЛАДА ПРЕПАРАТИНИНГ ЭФФЕКТИВЛИГИНИ БАҲОЛАШ

Кодирова Ш.Р., Нарзикулова К.И., Исламова Ф.К.

### COMPARATIVE ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF PREPARATION PALLADA IN THE TREATMENT OF ALLERGIC CONJUNCTIVITIS

Kodirova SH.R., Narzikulova K.I., Islamova F.K.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** аллергик конъюнктивитни комплекс даволашда Паллада препаратининг клиник эффективлигини баҳолаш.

**Материал ва усуллар:** бизнинг кузатувимизда 40 та бемор олинди. Беморлар икки гуруҳга ажратилди: асосий гуруҳдаги беморлар Паллада препарати билан 1 томчидан 2 маҳал комплекс даволаш ўтказилди. **Наतिжа:** асосий гуруҳ беморларни даволашда 1 - ҳафта охирида субъектив белгилар, 2 - ҳафта охирида эса объектив белгилар йўқолди, назорат гуруҳда эса бу жараёнлар 1-2 ҳафтага чўзилди, бу жараён шубҳасиз даволашда янги Паллада препаратини қўллаш афзаллигини исботлайди. **Хулоса:** клиник текширув натижалари шуни кўрсатдики, Паллада кўз томчиси умумий аллергияга қарши давода аллергик конъюнктивитни сабаб омилларини ва касаллик белгиларини самарали камайтиришни исботлайди.

**Калит сўзлар:** аллергик конъюнктивит, даволаш, Паллада препарати.

**Objective:** To evaluate the clinical efficacy of Pallada drug in treatment for allergic conjunctivitis. **Materials and Methods:** We observed 40 patients. The patients were divided into two groups: I group (control) - 20 patients (40 eyes) received comprehensive therapy with Lekrolin drug 1-2 drops 4 times a day. Group II patients (main) - 20 patients (40 eyes) receiving the combined treatment with drug Pallada 1 drop every 2 days. **Results:** If in the main group by the end of the first week of treatment, subjective feelings of patients disappeared, and by the end of the second week, retreated objective symptoms of the disease, so in patients of the control group this process dragged on for 1-2 weeks, which undoubtedly proves the preference of therapy with new drug Pallada. **Conclusion:** The clinical study showed that Pallada eye drops against the backdrop of the general anti-allergic therapy is effective in reducing the phenomenon of allergic conjunctivitis, regardless of the causal factor and form of the disease.

**Key words:** allergic conjunctivitis, cure, Pallas drugs.

По данным эпидемиологических исследований, аллергическими заболеваниями глаз страдают от 5-22 до 40% населения различных стран мира. Это определяет высокую медико-социальную значимость данной патологии [1-4]. Наиболее распространенным поражением является аллергический конъюнктивит (АК), нередко сопровождающийся аллергическим блефаритом [3,5,7]. Являясь клиническим проявлением аллергической болезни, аллергические конъюнктивиты указывают на широкую распространенность аллергозов. В руководстве по иммунологии Р.М. Хаитов (2000) указывает, что в западных странах различными формами аллергии в среднем страдают 20% всего населения, а в отдельных регионах число таких больных достигает 40-50%. Среди страдающих аллергией 80-90% имеют поражения глаз [4]. Согласно последним исследованиям [3], среди больных с подтвержденной гиперчувствительностью к пыльцевым аллергенам 91,2% имели проявления глазной аллергии. По данным Н.И. Ильиной, С.А. Польшер (2001), заболеваемость риноконъюнктивитами в среднем по России варьирует от 12,7 до 24% [1,2]. Считается, что аллергия развивается в 50% случаев, если оба родителя страдают аллергическими заболеваниями, в 25% – если болен аллергией один из родителей и в 12,5% – если у родителей нет аллергии.

Конъюнктивит, который возникает при повышенной, генетически заложенной чувствительности организма к тому или иному аллергену, является наиболее частой локализацией аллергической реакции со стороны органа зрения, составляя до 90% всех аллергозов. Реже встречаются аллергический блефарит, дерматит век, еще более редко – аллергический кератит, ирит, увеит, ретинит, не-

врит. Вместе с тем, конъюнктивит обычно обнаруживается при других аллергических поражениях глаз – блефаритах, дерматитах век, кератитах.

В патогенезе заболевания участвует реакция гиперчувствительности. Реакции гиперчувствительности классифицируют на немедленные (развиваются в пределах 30 мин от момента воздействия аллергена) и замедленные (развиваются спустя 24-48 ч или позже после воздействия). Немедленные конъюнктивальные реакции вызываются выбросом в конъюнктиву биологически активных медиаторов из гранул тучных клеток при их активации и дегрануляции.

Тщательное изучение факторов риска, клинических проявлений, особенностей течения и патогенетических моментов развития аллергических поражений глаз позволили бы заметно снизить заболеваемость и разработать эффективные методы лечения этого заболевания.

#### Цель исследования

Оценка клинической эффективности препарата Паллада в комплексном лечении аллергических конъюнктивитов.

#### Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 30 пациентов, из них 16 мужчин и 24 женщины, в возрасте от 15 до 60 лет (средний возраст 34,6±1,5 года).

Больные были разделены на две группы. 1-ю группу (контрольная) составили 20 больных (40 глаз), которые получали комплексную терапию с применением препарата лекролин (2% 10 мл глазные капли, «Santan») по 1-2 капли 4 раза в день. У 20 пациентов (40 глаз) 2-й группы (основная) в комплексе с комбинированным лечением назначали препарат Паллада (1% 5 мл глазные капли, «World Medicini») по 1 капле 2 раз в день. Все больные прошли



стандартное офтальмологическое обследование; определение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови и слезной жидкости, кожные пробы (прик-тест, скарификационная, скарификационно-аппликационная), элиминационная и экспозиционная пробы.

**Результаты**

Наши исследования показали, что после лечения препаратом Паллада на фоне общей антигистаминной терапии обострение процесса купировалось у всех 100% больных основной группы, а к 4-й неделе лечения признаки заболевания полностью исчезли у 90,0%. На фоне лечения лекролином признаки аллергического конъюнктивита сохранилось у 5 больных (25,0%). Эти изменения сопровождались уменьшением основных жалоб, характерных для данной патологии. Так, в основной группе покраснения глаз исчезли у половины больных, тогда как в контрольной группе этот показатель не менялся. Явления слезотечения и светобоязни у больных основной группы также полностью проходили на 3-й день лечения. К концу 1-й недели лечения покраснение оставалось лишь у 20% больных основной группы. Чувство зуда у подавляющего большинства (95%) больных этой группы прекращалось на 10-12-й день заболевания. Чувство песка в глазу, связанное с отеком конъюнктивы, проходило на 5-10-й день заболевания у 85,0% больных. В контрольной же группе к концу лечения явления зуда в глазу отмечали у 15,0% больных, а чувство песка в глазу – у 10,0%. Слезотечение наблюдалось у 5,0% больных.

Согласно результатам наших исследований, из числа больных основной группы, получавших в качестве местного лечения препарат Паллада, аллергическим отеком страдали 3 (15,0%), блефароконъюнктивит встречался у 9 (45,0%), фолликулярный конъюнктивит – у 6 (30,0%), сосочковый конъюнктивит – у 2 (10,0%) больных. В группе больных, получавших традиционное лечение, аллергический отек наблюдался у 3 (15,0%), блефароконъюнктивит – 9 (45,0%), фолликулярный конъюнктивит – у 6 (30,0%) и сосочковый конъюнктивит – у 2 (10,0%) больных.

Объективный осмотр показал, что через 2 недели от начала лечения Палладой в основной группе отек конъюнктивы век сохранялся лишь у 15,0% больных, а к концу проводимого курса лечения полностью исчезал. Отек конъюнктивы глазного яблока ко 2-й неделе лечения наблюдался у 20,0% пациентов, а к концу лечения (4-я нед.) полностью исчезал у всех наблюдаемых. Со стороны же конъюнктивы глазного яблока этот признак ко 2-й неделе после начала лечения наблюдался менее чем у половины больных (10,0%), а к концу лечения исчезал полностью у всех обследованных.

По нашим наблюдениям, в этой группе ко 2-й неделе лечения единичные фолликулы не наблюдались вообще. Множественные фолликулы, которые имели место у 20% больных, к концу 2-й неделе лечения сохранялись только у 5,0%, а к концу 4-й недели – у всех пациентов полностью исчезали.

Изучение состояния конъюнктивы век и глазного яблока в процессе лечения препаратом лекроллин (1-я гр.) показало, что отек конъюнктивы век, наблюдавшийся у 40% больных, к концу 2-й недели оставался у 25,0% из них, а после проведенного лечения сохранялся у 5,0%. Отек конъюнктивы глазного яблока к концу 2-й недели наблюдался у 5,0% больных, а после проведенного лечения исчезал полностью. Гиперемия конъюнктивы глазного яблока к середине проводимого лечения оставалась у 25,0%, а к концу 4-й недели исчезала полностью. Единичные фолликулы, имевшие место у 25% обследованных, к концу 2-й недели лечения отмечались у 10,0%, а после проведенной традиционной терапии полностью исчезали. Множественные же фолликулы к середине лечения на-

блюдались у 10,0% больных и после проведенной терапии – у 5,0%. К концу 2-й недели лечения единичные сосочки наблюдались у 10,0% больных, а множественные – у 5,0%.

Полученные данные свидетельствуют о сравнительно низкой эффективности данного метода лечения при сосочковом и фолликулярном конъюнктивитах по сравнению с препаратом Паллада.

В ходе лечения Палладой при блефароконъюнктивите отмечалась выраженная положительная динамика патологического процесса. К концу 2-й недели лечения утолщение краев век оставалось у 40,0% больных, гиперемия сохранялась у 30,0%, явления отека век наблюдались только у 15,0%, а шелушение практически прекратилось. К концу лечения утолщение краев век наблюдалось только у 10,0% больных, гиперемия – также у 10,0%, отек и шелушение практически не наблюдалось (табл.1).

**Таблица 1**

**Показатели со стороны век у больных АК через 2 (числитель) и 4 (знаменатель) недели от начала лечения, абс. (%)**

Группа	Отек	Гиперемия	Утолщение краев век	Шелушение
До лечения	11/55,0	15/75,0	17/85,0	7/35,0
Контрольная группа	5/25,0 1/5,0*	10/50,0 3/15,0*	12/60,0 4/20,0*	4/20,0 1/5,0*
Основная группа	3/15,0* -	6/30,0* 2/10,0*	8/40,0* 2/10,0*	- -

*Примечание. \* – p≤0,05 по сравнению с данными до лечения.*

Таким образом, использование препарата Паллада приводило к постепенному купированию патологического процесса в веках у большинства больных, что указывает на патогенетическую обоснованность применяемого метода.

Для изучения состояния иммунитета у больных аллергическими конъюнктивитами в процессе лечения определяли уровень IgE в слезной жидкости. (табл.2). Как показали результаты анализа, изучаемый показатель превышал нормальные величины более чем в 10 раз, составив 0,28±0,05 МЕ/мл против 0,025±0,002 МЕ/мл в норме. До начала лечения у больных выявлена выраженная гиперсенсibilизация организма в целом, и глаза в частности. При этом уровень иммуноглобулинов зависел от формы аллергического поражения глаз, в связи с чем больные были разделены на группы.

**Таблица 2**

**Содержание IgE у больных АК до и после лечения, МЕ/мл**

Форма АК	До лечения	После лечения	
		основная группа	контрольная группа
Аллергический отек, n=6	0,11±0,08	0,025±0,04*	0,035±0,05
Блефароконъюнктивит, n=18	0,15±0,09	0,03±0,03*	0,04±0,02
Фолликулярный конъюнктивит, n=12	0,2±0,04	0,045±0,03*	0,098±0,07
Сосочковый конъюнктивит, n=4	0,28±0,06	0,09±0,02*	0,15±0,08

*Примечание. \* – p≤0,05 по сравнению с контролем.*

Таким образом, можно заключить, что комплексное лечение аллергических конъюнктивитов с использованием препарата Паллада способствует нормализации содержания иммуноглобулина E в сыворотке крови, что свидетельствует о снижении повышенной чувствительности организма к различным аллергенам.



Результаты наших исследований показали, что использование препарата Паллада в виде глазных капель в комплексе с антиаллергическими препаратами приводит к выраженному и стойкому снижению явлений аллергического воспаления, выражающемуся в исчезновении зуда и гиперемии, рассасывании сосочков и фолликулов, что свидетельствует о наступлении ремиссии. Эффективность препарата доказана результатами гистоморфологических и иммунологических исследований, а также специфических аллергологических проб. Использование же схемы лечения лекролин + антигистаминные препараты, хотя и уменьшает клинические проявления аллергических конъюнктивитов, однако не приводит к стойкому и полному блокированию патологического процесса.

#### Обсуждение

Аллергические конъюнктивиты поражают примерно 15% всего населения и являются важной клинической проблемой практической офтальмологии и аллергологии – так сформулирована значимость аллергической патологии глаз в современном международном руководстве Current oculartherapy [1,3].

Кортикостероидные препараты рекомендованы при тяжелом течении АК, отсутствии эффекта от лечения антигистаминными лекарственными средствами в сочетании с мембраностабилизаторами. Кортикостероиды оказывают выраженное противовоспалительное, десенсибилизирующее и иммуносупрессивное действие, однако они имеют ряд недостатков, таких как риск развития побочных эффектов местного и характера, особенно при длительном применении [3,4].

Сосудосуживающие и нестероидные противовоспалительные средства являются вспомогательными в лечении АК.

На сегодняшний день существует потребность в лекарственном средстве, которое обладало бы высокой, превосходящей другие препараты противоаллергической эффективностью, влияло на различные механизмы развития аллергической реакции, быстро устраняло ее симптомы (зуд, краснота, слезотечение, хемоз, отек век), оказывало минимальное влияние на качество жизни пациента и было безопасным при длительном применении [3,6].

#### Выводы

1. Препарат Паллада значительно уменьшает проявления аллергических поражений глаз, устраняя гиперемии и отек конъюнктивы, слезотечение, раздражение глаз, зуд и жжение.

2. На 4-й неделе лечения аллергических конъюнктивитов препаратом Паллада на фоне общей противоаллер-

гической терапии признаки заболевания полностью исчезли у 90,0% больных.

3. Комплексное лечение аллергических конъюнктивитов с использованием препарата Паллада способствует нормализации содержания иммуноглобулина Е в слезной жидкости у 85,0% больных.

#### Литература

1. Камиллов Ф.Х., Галимова В.У., Газдалиева Л.М. Оксид азота в физиологии и патологии глаза // Пермский мед. журн. – 2005. – Т. 22, №2. – С. 130-137.
2. Камиллов Х.М., Файзилова У.С., Гулямова М.Д. Клинико-лабораторные особенности герпес-вирусных микст-инфекций глаза // Клини. офтальмол. – 2005. – Т. 6, №4. – С. 139-143.
3. Майчук Д.Ю. Современные возможности терапевтического лечения аллергических конъюнктивитов // Офтальмология. – 2014. – Т. 11, №2. – С. 19-26.
4. Майчук Ю.Ф. Сезонный поллинозный конъюнктивит – самая распространенная форма глазных аллергозов // Рос. офтальмол. журн. – 2010. – №1. – С. 37-41.
5. Сахнов С.Н., Янченко С.В., Рудаева А.С., Малышев А.В. Фармакотерапия хронического блефарита неинфекционной этиологии // Офтальмология. – 2013. – Т. 10, №3. – С. 75-79.
6. Семеско С.Г., Балашевич Л.И., Беляков Н.А. Антиоксидантная активность глазных капель // Офтальмохирургия и терапия. – 2004. – Т. 4, №4. – С. 43-46.
7. Singla J.P., Parashr Y. Prevalence of allergic rhinitis, allergic conjunctivitis and dermatitis in children with recurrent wheeze // Indian. J. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 58, №3. – С. 262.

#### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ПАЛЛАДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ КОНЪЮНКТИВИТОВ

Кодирова Ш.Р., Нарзикулова К.И., Исламова Ф.К.

**Цель:** оценка клинической эффективности препарата Паллада в комплексном лечении аллергических конъюнктивитов. **Материал и методы:** под наблюдением были 40 пациентов, которых в зависимости от схемы лечения разделили на две группы. Больные основной группы получали комбинированное лечение с применением препарата Паллада по 1 капле 2 раз в день. **Результат:** у больных основной группы к концу 1-й недели лечения субъективные ощущения больных исчезли, а к концу 2-й недели отступили объективные симптомы заболевания. У пациентов контрольной группы процесс затянулся на 1-2 недели. **Выводы:** глазные капли Паллада на фоне общей противоаллергической терапии эффективно купируют явления аллергического конъюнктивита независимо от причинного фактора и формы заболевания.

**Ключевые слова:** аллергические конъюнктивиты, лечение, препарат Паллада.

## КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

Мавлянова Ш.З., Тешабаева Д.А., Боймирзаев Н.И.

### АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗЛАРИНИНГ КЛИНИК-МИКРОБИОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИНИ ЖИНСГА БОҒЛИКЛИГИ

Мавлянова Ш.З., Тешабаева Д.А., Боймирзаев Н.И.

### THE CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL FEATURES OF ALLERGIC DISEASES ACCORDING TO SEXUAL IDENTITY

Mavlanova Sh.Z., Teshabaeva D.A., Boymirzaev N.I.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии

**Мақсад:** аллергодерматозларда терининг клиник-микробиологик статусини жинсга боғликлигини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** Умумий гуруҳда 156та аллергодерматозлар (АлД) билан ҳасталанган беморлар текширилган. Барча беморларда клиник ва микробиологик таҳлиллар утказилган булиб, стафилококк флорасининг турлари бўйича идентификацияси ва колонизация миқдори аниқланди. **Натижа:** аллергодерматозларда теридаги патологик учоқлардан микробиологик текширувлар натижасида 88,4%да *Staphylococcus spp.* аниқланган. Стафилококкларнинг турлар бўйича идентификация кўп ҳолларда *Staph. aureus* - 52,8%да узиши кузатилган юқори колонизация даражаси билан  $1617,6 \pm 818,4$  КОЕ/см<sup>2</sup>. АлД билан ҳасталанган беморларда жинсга боғлиқликда утказилган текширувлар жараёнида теридаги учоқларда аёлларда юқори миқдорда *Staph. aureus* - 58,9%, эркекларда эса 41,1% усган. Шу билан бирга аёллар терисидаги учоқларда юқори фойзда *Staph. epidermidis* - 76,5% ҳамда *Staph. haemolyticus* - 63,6%ни экилган. Холбуки, эркек беморларнинг терисидаги патологик элементлар экмасида кўпроқ *Staph. saprophyticus* - 61,5% аниқланган. **Хулоса:** аллергодерматозларда жинсга боғлиқликда утказилган клиник-микробиологик текширувлар натижасида ўзига хос узгаришлар аниқланган аёл беморлар терисидаги учоқлардан олинган материалда кўпроқ стафилококк флоранинг узиши кузатилган. Стафилококклар орасида айниқса патоген турлари ташкил қилган ва юқори миқдорда колонизация аниқланган.

**Калит сузлар:** аллергодерматозлар, клиника, патогенез, микробиологик текширувлар, стафилококк флора, тери колонизацияси.

**Objective:** to assess the clinical and microbiological status of the skin in the allergic dermatoses, taking into account sex of the patients. **Material and methods:** there were examined 156 patients with variety of allergic dermatoses (AID). All patients conducted clinical, microbiological trials with definition of specific identification and colonization of staphylococcal flora. **Results:** Microbiological studies of the skin of patients with allergic showed that in 88.4% of cases were sown *Staphylococcus spp.* The analysis of specific identification revealed the most frequent sowing of *Staph. aureus* 52,8% with the raised colonization on average  $1617,6 \pm 818,4$  CFU/cm<sup>2</sup>. Results of microbiological studies depending on gender of patients ALD revealed that female persons on skin in the centers of defeat the highest growth of *Staph. aureus* was noted with the rate of 58.9%, whereas in males it shows 41.1%. Also growth of *Staph. epidermidis* and *Staph. haemolyticus* in patients with allergic dermatoses of female was higher than male in comparison (76.5 per cent and 63.6%, respectively). While the planting of *Staph. saprophyticus* in men had a high rate 61.5% in comparison with females is 38.5%. **Conclusions:** clinical and microbiological studies on the skin of patients with allergic dermatoses, taking into account gender revealed certain features of the painting of specific identification of staphylococcal flora with a predominance of pathogenic forms in females and with a high level of colonization of microorganisms.

**Key words:** allergic dermatoses, clinic, pathogenesis, microbiological study of staphylococcal flora, the colonization of the skin.

Как известно, кожа является органом иммунологической защиты, в котором происходят сложные биохимические и биофизические процессы и который служит естественной и постоянной средой для обитания многочисленных микробов, грибов и вирусов, их экологической пищей [2,3,7,9,10]. Согласно данным литературы, микробиоценоз кожи больных аллергодерматозами характеризуется преимущественно колонизацией представителей стафилококковой флоры [1,4-6]. Нарушение микробиоты кожи при аллергодерматозах протекает на фоне изменений кожных покровов, характеризуется повышением качественно и количественного состава стафилококков, что способствует хронизации патологических процессов [4,7,8-10].

На наш взгляд, особый интерес представляет изучение состояния микробиоты кожи с учетом пола и возраста больных аллергодерматозами, так как известно, что гормональные различия, присущие мужскому и женскому организму, отражаются на структуре и функциях кожи [1,5,6,9]. В частности, у женщин кожа менее тонкая, а подкожной жировой клетчатки больше, чем у мужчин. При этом толщина женской кожи остается неизменной до 50 лет и уменьшается только с

наступлением климактерического периода, в то время как у мужчин толщина кожи плавно уменьшается [4,6,7].

Имеет значение также изменение трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ), показателя барьерной функции эпидермиса, базальный уровень которой у женщин 18-39 лет меньше, чем у мужчин такого же возраста. При этом величина ТЭПВ у женщин существенно изменяется в течение менструального цикла и достоверно увеличивается в период минимальной эстроген-прогестероновой секреции [2,8].

С возрастом как у мужчин, так и у женщин липидные пласты рогового слоя становятся тоньше, общее содержание липидов уменьшается, при этом снижается скорость восстановления липидных пластов при повреждениях, что нередко сопровождается их неполной репарацией [1,4,5,7]. Однако риск развития воспалительной реакции у женщин при различной патологии, в том числе и при аллергодерматозах, остается более высоким. Таким образом, половые различия ряда морфофункциональных характеристик кожи определяются в разных возрастных периодах и оказывают влияние на развитие колонизации кожи микроорганизмами преимущественно стафилококковой флорой. Это в свою очередь при-



водит к развитию различных специфических патологических процессов при аллергодерматозах [2,4,7,8].

Следует отметить, что в доступной литературе не нашли подробного описания клинико-микробиологического статуса кожи с учетом половых и возрастных особенностей у больных с аллергическими заболеваниями кожи. В то же время знание количественного и качественного состава микробиоты кожи больных аллергодерматозами в зависимости от пола, возраста и локализации имеет существенное значение для раскрытия ряда патогенетических аспектов хронизации и/или частого рецидивирования заболевания, что представляет большой интерес для практической дерматологии.

**Цель исследования**

Оценка клинико-микробиологического статуса кожи при аллергодерматозах в зависимости от пола больных.

**Материал и методы**

На базе клиники РСНПМЦДиВ МЗ РУз были обследованы 156 больных различными аллергодерматозами (АлД) в возрасте от 7 до 67 лет. Среди них лиц мужского пола было 67 (42,9%), женского – 89 (57,1%). Контрольную группу составили 36 здоровых лиц сопоставимого возраста.

Исследования проводились по гранту «Иммуногенетические, метаболические и микробиологические маркеры в развитии аллергодерматозов и пути усовершенствования методов их диагностики и терапии» (АДСС 15.19.3) 2015-2017 гг. Диагноз аллергодерматозов устанавливали по МКБ-10 (2000). Микробиологические методы исследования включали посевы материала на среды Эндо, Мюллера – Хентона, солевой агар с маннитом, среду Клегра.

Для статистической обработки результатов применяли программу Statistica V.55A с использованием критерия Шапиро – Уилка (2006).

**Результаты и обсуждение**

При проведении микробиологических исследований у 138 (88,4%) больных на коже в очагах поражения были высеяны грамположительные хемоорганотропные факультативно-анаэробные бактерии из семейства Мускососсасеае – Staphylococcus spp.

Рост стафилококковой флоры был выявлен при всех нозологиях АлД, в том числе у 59 (42,7%) больных атопическим дерматитом (АД), у 39 (28,2%) – аллергическим дерматитом, у 25 (18,1%) – токсикодермией, у 15 (10,8%) – крапивницей.

При определении видовой принадлежности Staphylococcus spp. на коже в очагах поражения высокий рост Staph. aureus отмечался у 52,8% обследованных, Staph. saprophyticus – у 18,8%, Staph. haemolyticus – у 15,9%, Staph. epidermidis – у 12,3% (табл. 1).

**Таблица 1**

**Показатель видовой идентификации Staphylococcus spp. у больных с различными формами аллергодерматозов, абс. (%)**

Группа	Staph. aureus	Staph. epidermidis	Staph. saprophyticus	Staph. haemolyticus
Всего, n=138	73 (52,8)	17 (12,3)	26 (18,8)	22 (15,9)
Контрольная группа, n=36	2 (5,6)	19 (52,8)	14 (38,9)	-

Результаты изучения видовой принадлежности Staphylococcus spp. в зависимости от клинической формы АлД представлены в таблице 2.

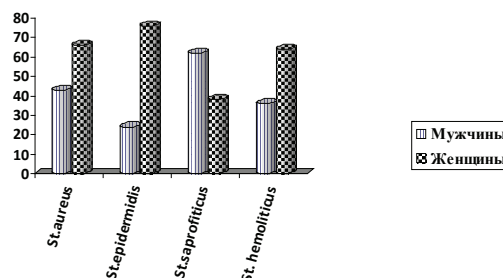
**Таблица 2**

**Видовая идентификация Staphylococcus spp. у больных аллергодерматозами, абс. (%)**

Группа	Staph. aureus	Staph. epidermidis	Staph. saprophyticus	Staph. haemolyticus
АлД, n=39	22 (56,4)	7 (17,9)	7 (17,9)	3 (7,7)
АтД, n=59	41 (69,5)	4 (6,8)	8 (13,6)	6 (10,2)
Токсикодермия, n=25	6 (24,0)	3 (12,0)	9 (36,0)	7 (28,0)
Крапивница, n=15	4 (26,7)	3 (20,0)	2 (13,3)	6 (40,0)
Контрольная группа, n=36	2 (5,6)	19 (52,8)	14 (38,9)	-

В зависимости от нозологической формы аллергодерматозов видовой идентификация Staphylococcus spp. у больных с атопическим дерматитом и аллергодерматитом характеризовалась высоким ростом Staph. aureus (соответственно 69,5 и 56,4%).

Особый интерес представляла идентификация стафилококковой флоры на коже больных аллергодерматозами в зависимости от пола.



**Рисунок. Показатель высеваемости Staphylococcus spp. на коже больных АлД в зависимости от пола, %.**

Так, среди лиц женского пола Staph. aureus высеян у 58,9%, среди пациентов мужского пола – у 41,1%. Staph. epidermidis, который обнаружен у 76,5% пациенток, а рост Staph. haemolyticus – у 63,6%. В то же время Staph. saprophyticus высеян у 61,5% мужчин и у 38,5% женщин (рисунок).

При изучении характера колонизации стафилококковой флоры в зависимости от нозологии было обнаружено, что показатель колонизации Staph. aureus был более высоким у больных с АтД и АлД – соответственно 1958,5±727,3 и 1770,5±669,2 КОЕ/см<sup>2</sup>. Полученные результаты послужили обоснованием для изучения колонизации стафилококковой флоры при различных нозологических формах аллергодерматозов в зависимости от половой принадлежности.

**Таблица 3**

**Колонизация Staphylococcus spp. у больных с различными нозологическими формами аллергодерматозов мужского (числитель) и женского (знаменатель) пола, КОЕ/см<sup>2</sup>**

Группа	Staph. aureus, n=73	Staph. epidermidis, n=17	Staph. saprophyticus, n=26	Staph. haemolyticus, n=22
АлД, n=39	1165,7±774,8 1872,6±616,5*	184,3±85,1 194,7±99,1*	187,2±71,9 83,2±48,7*	23,7±12,8* 221,2±135,7*
АД, n=59	1583,2±599,6 1954,3±804,4*	173,9±87,3 159,3±97,9*	127,1±79,3 93,3±43,9*	133,7±97,3 183,1±117,6*
Токсикодермия, n=25	1377,9±673,3 1803,8±537,1*	-	116,9±77,1 57,3±37,4*	18,8±12,7 204,7±113,2*
Крапивница, n=15	983,3±362,2 1687,9±583,2*	-	117,3±63,9 57,7±17,3*	117,6±97,5 329,5±114,7*
Всего, n=138	1319,2±879,4 1832,3±664,5*	135,7±91,1 160,7±99,1*	97,7±61,5 60,8±22,1*	153,4±113,3 240,7±155,3*

**Примечание.** \* – p<0,01 по сравнению с показателем обсемененности на коже в очагах поражения у мужчин.

Как видно из таблицы 3, при аллергическом дерматите уровень колонизации Staph. aureus у женщин был выше, чем у мужчин. Такая же картина наблюдалась у среди пациентов с АД. При токсикодермии и крапивнице более высокие показатели высевания Staph. aureus также имели место у лиц женского пола. Уровень колонизации Staph. epidermidis при аллергическом дерматите у женщин был выше, чем у. Аналогичные результаты колонизации Staph. saprophyticus получены при токсикодермии и крапивнице.

При изучении колонизации Staph. saprophyticus среди больных аллергическим дерматитом более высокие показатели обнаружены у лиц мужского пола. При атопическом дерматите колонизация Staph. saprophyticus у мужчин также была выше, чем у женщин. При токсикодермии

уровень колонизации *Staph. saprophyticus* у мужчин был выше, чем у женщин. Аналогичные изменения отмечались и при крапивнице: у мужчин уровень колонизации *Staph. saprophyticus* при этой нозологической форме аллергодерматоза был выше, чем у женщин.

Что касается *Staph. haemolyticus*, то высеваемость его у женщин с аллергическим дерматитом была выше, чем у мужчин. Также более высокой была высеваемость *Staph. haemolyticus* у пациенток с atopическим дерматитом. Среди больных токсикодермией и крапивницей этот показатель у женщин был выше, чем у мужчин.

Таким образом, изучение клинико-микробиологических особенностей у больных аллергодерматозами с учетом пола открывает широкие возможности для разработки методов патогенетической терапии.

#### Выводы

1. У 88,4% больных аллергодерматозами высевались грамположительные хемоорганотропные факультативно-анаэробные бактерии семейства *Mycosoccaceae* – *Staphylococcus* spp: у пациентов с atopическим дерматитом этот показатель составил 42,7%, аллергическим дерматитом – 28,2%, крапивницей – 10,8%, токсикодермией – 18,1%. По видовой идентификации наиболее часто высевался *Staph. aureus* – у 52,8% с повышенной колонизацией в среднем  $1617,6 \pm 818,4$  КОЕ/см<sup>2</sup>.

2. У лиц женского пола отмечался более высокий, чем у мужчин рост *Staph. aureus*. Такая же тенденция обнаружена и в отношении *Staph. epidermidis* и *Staph. haemolyticus*. В то же время у мужчин чаще обнаруживались *Staph. saprophyticus*.

#### Литература

1. Глебкова Н.С. Особенности микробиоценозов кожи и кишечника при экземе на фоне *Blastocytis hominis*: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2007.
2. Иванов А.А. Микроэкология кожи человека и её взаимосвязь с иммунным статусом организма // Материалы научно-практической конференции. – М., 2009. – С. 3-11.
3. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Белова А.В. Особенности развития инфекционных процессов и роль бактериальных суперантигенов в формировании различных клинико-патогенетических вариантов atopического дерматита у детей // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. – 2003. – №6. – С. 26-32.
4. Мавлянова Ш.З., Тешабаева Д.А., Есионова Е.В. Особенности микробиологической картины биосубстратов больных atopическим дерматитом // Мед. журн. Узбекистана. – 2015. – №5. – С. 41-43.
5. Мавлянова Ш.З., Тешабаева Д.А., Эшбаев Э.Х., Разиков А.А. Роль факультативно-анаэробных бактерий из семейства *Mycosoccaceae*

в клиническом течении atopического дерматита // Актуальные проблемы паразитологии и инфекционной патологии: Тез. докл. Респ. науч.-практ. конф. – Ташкент, 2007. – С. 57-58.

6. Мавлянова Ш.З., Тешабаева Д.А. Роль бактериальной флоры в клиническом течении atopического дерматита // Новости дерматовенерол. и репрод. здоровья. – 2008. – №4. – С. 93-94.

7. Солнцева В.К. и др. Микробиоценоз кожи больных хроническими дерматозами // Журн. микробиол., иммунол. и вирусол. – 2010. – №6. – С. 51-55.

8. Bunikowski R., Mielke M.E., Skarabis H. et al. Evidens for a disease promoting effect of *Staphylococcus aureus* derived exotoxins in atopie dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 105, №4. – P. 814-819.

9. Davison S., Allen M., Vaughan R., Barker J. *Staphylococcal* toxin induced T-cell proliferation in atopie ekzema correlates with increased use of superantigen reactive V-beta in cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA)-positive lymphocytes // Clin. Exp. Immunol. – 2000. – №2. – P. 181-186.

10. Paul C., Graber M., Stuetz A. Ascomycins: Promising agent for the treatment of inflammatory skin diseases // Exp. Opin. Invest. Drugs. – 2000. – №9. – P. 69-77.

#### КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

Мавлянова Ш.З., Тешабаева Д.А., Боймирзаев Н.И.

**Цель:** оценка клинико-микробиологического статуса кожи при аллергодерматозах с учетом пола больных. **Материал и методы:** под наблюдением были 156 больных различными аллергодерматозами, у которых проводились клинические и микробиологические исследования с определением видовой идентификации и колонизации стафилококковой флоры. **Результаты:** у 88,4% обследованных высеяны *Staphylococcus* spp. Анализ видовой идентификации выявил более частую высеваемость *Staph. aureus* (52,8%) с повышенной колонизацией в среднем  $1617,6 \pm 818,4$  КОЕ/см<sup>2</sup>. У лиц женского пола на коже в очагах поражения отмечался высокий рост *Staph. aureus*, выше были показатели роста *Staph. epidermidis* и *Staph. haemolyticus*. У мужчин чаще обнаруживались *Staph. saprophyticus*. **Выводы:** знание клинико-микробиологических особенностей у больных аллергодерматозами с учетом пола открывает широкие возможности для разработки методов патогенетической терапии.

**Ключевые слова:** аллергодерматозы, клиника, патогенез, микробиологические исследования, стафилококковая флора, колонизация кожи.

## ИНФОРМАТИВНОСТЬ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО СПОНДИЛИТА, СОЧЕТАННОГО С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И ОСЛОЖНЕННОГО НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Махмудова З.П.

### ЎПКА СИЛИ ВА НЕВРОЛОГИК БУЗИЛИШЛАР БИЛАН КЕЧАДИГАН ТУБЕРКУЛЕЗЛИ СПОНДИЛИТНИ АНИҚЛАШДА НУР УСУЛЛАРИНИНГ АХБОРОТЛИГИ

Махмудова З.П.

### THE INFORMATIVENESS OF X-RAY METHODS IN DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS SPONDYLITIS ASSOCIATED WITH PULMONARY TUBERCULOSIS AND COMPLICATED BY NEUROLOGICAL DISORDERS

Makhmudova Z.P.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии им. Ш.Алимов

**Мақсад:** туберкулезли спондилитни ва спинал ўзгаришларини таххислашда нур усуллари аҳамиятини таҳлил қилиш.

**Материал ва усуллар:** касаллик давомийлиги 1 йилдан 3 йилгача бўлган 140 туберкулезли спондилити бўлган беморларнинг касаллик тарихи таҳлил қилинган. **Намуна:** туберкулезли спондилити бўлган беморларда орқа мия компрессиясини аниқлашда КТ ва МРТ диагностик самарадорлиги 96,1 ва 100% таххил қилди, МРТ асосан компрессия узунлигини аниқлашда самарали бўлиб, орқа миядаги ўзгаришларни аниқлайдиган ягона қўриш усули ҳисобланади. **Хулоса:** КТ ва МРТни қўллаш жароҳлик амалиёти ҳажмини ва кейинги даволаш тактикасини баҳолашнинг объектив критерийларини аниқлайди.

**Калит сўзлар:** туберкулезли спондилит, компьютер диагностика, МРТ-диагностика, ахборотлик.

**Objective:** To study the role of radial diagnostics in revealing of tuberculous spondylitis and causes of spinal disorders. **Materials and Methods:** We examined the medical history of 140 patients with tuberculous spondylitis with disease duration from 1 year to 3 years. **Results:** In patients with tuberculous spondylitis diagnostic efficiency of CT and MRI in detection of spinal cord compression were respectively 96.1% and 100%, MRI is more effective in determining the extent of compression and is the only method for imaging changes in the spinal cord. **Conclusions:** CT and MRI provide objective criteria for assessing the extent of surgical intervention and determine further treatment tactics.

**Key words:** tuberculous spondylitis, computer diagnostics, MRI, informativeness.

Костно-суставной туберкулез относится к числу ведущих проблем фтизиатрии. В структуре локализаций костно-суставного туберкулеза туберкулез позвоночника стабильно занимает первое место и составляет 70-75% [2,7,8]. Нарушение опорной функции позвоночного столба, формирование абсцессов, значительная частота неврологических расстройств разной степени выраженности, запаздывание диагностики и адекватного лечения обуславливают тяжесть патологии и высокий уровень инвалидизации больных, которая достигает 40-50%.

Выявление неврологических нарушений, локализации, глубины и распространенности является важной проблемой. Сходство клинко-рентгенологической картины при спондилитах различной этиологии затрудняет диагностику при верификации диагноза [4,5]. В связи с этим актуальность приобретает разработка ранних и своевременных диагностических критериев туберкулезного спондилита с использованием лучевых методов.

Реализация возможностей современной хирургии при туберкулезном спондилите во многом зависит от своевременной, точной визуализации патологического процесса и правильной оценки результатов оперативного вмешательства [1,4,5]. До настоящего времени оценка эффективности хирургического лечения туберкулеза позвоночника проводилась рентгенологическим методом, который не дает полной картины регенерации костной ткани и трансплантата, не выявляет изменения в спинном мозге и его оболочках, являющихся причиной спинномозговых расстройств после операции [1,8].

В последние десятилетия в выявлении причин спинальных расстройств различного генеза существенно возросла

роль лучевой диагностики. Разработаны методы контрастирования субарахноидального пространства позитивными водорастворимыми средствами (йодгексол и др.) – контрастная миелография (КМГ). Появление магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) открыло новые возможности в диагностике осложненных и неосложненных форм туберкулезного спондилита.

#### Цель исследования

Изучение роли лучевой диагностики в выявлении туберкулезного спондилита и причин спинальных нарушений.

#### Материал и методы

Проанализированы истории болезни 140 больных с туберкулезным спондилитом, лечившихся в костно-суставном отделении РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии. Большинство пациентов были в возрасте от 18 до 55 лет, мужчин было 80 (57,1%), женщин – 60 (42,9%). Давность патологического процесса в позвоночнике до 1-го года была у 68 (48,6%) больных, от 1-го года до 2-х лет – у 36 (25,7%), от 2-х до 3-х лет – у 19 (13,6%), более 3-х лет – у 17 (12,1%). Диагноз «туберкулезный спондилит» у 132 (94,3%) больных подтвержден гистологически и бактериологически; у остальных 8 (5,7%) больных – на основании результатов клинко-рентгенолабораторных исследований [6]. Лучевое исследование включало рентгенографию в сагиттальной и фронтальной проекциях и МРТ. Данные МРТ сопоставлялись с результатами рентгенографии. КТ выполняли по показаниям для дифференциальной диагностики в спорных случаях.

Неврологический статус больных оценивался в клинике при осмотрах невропатологов в динамике до и после оперативного лечения. Для оценки степени тяжести неврологических расстройств использовалась классифика-



ция Н.Л. Frankel (1969) [4]. Цифровой материал обработан методом вариационной статистики.

### Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований туберкулезное поражение грудного отдела выявлено у 31 (22,1%) обследованного, груднопоясничного отдела – у 25 (17,9%), поясничного отдела – у 48 (34,3%), пояснично-крестцового отдела – у 18 (12,9%), крестцового отдела – у 18 (12,9%). Анализ объема поражения позвонков показал, что поражение специфическим процессом 2-х позвонков имелось у 30 (21,4%) пациентов, 3-х позвонков – у 51 (36,4%), от 4-х до 6 – у 53 (37,9%), более 6 – у 6 (4,3%). В дооперационном периоде наблюдения у 125 (89,3%) пациентов установлены паравертебральные, пресакральные, эпидуральные, псоас-абсцессы и свищи, нередко в большом количестве.

Что касается болевых симптомов, то наиболее частым и давним симптомом была боль в состоянии покоя, на которую жаловались 75 (53,6%) больных, боль при нагрузке – у 140 (100%), ограничение подвижности – у 72 (51,4%). Тотальный резко выраженный болевой синдром наблюдался у 23 обследованных, боль в области пораженных туберкулезом позвоночника – у 69, опоясывающие боли по межреберьям – у 27, корешковые боли с иррадиацией в нижние конечности – у 16, боли в эпигастрии и правом подреберье – у 38.

Нестабильность позвоночника обнаружена у 56 больных. Легкий спастический парализм отмечался у 47 (33,6%) пациентов, средний спастический парализм – у 35 (25,0%), глубокий – у 16 (11,4%), спастическая параплегия – у 19 (13,6%), вялая параплегия – у 9 (6,4%), смешанный тип спинномозговых расстройств 14 (10,0%).

У 132 (94,3%) больных выполнены операции радикально-восстановительного характера. Костная пластика в области основного процесса произведена у всех оперированных больных. При этом у 56 (42,4%) пациентов использованы трансплантаты, взятые из ребра (от 2-х до 4-х фрагментов), у 70 (53,0%) – из гребня подвздошной кости и у 6 (4,5%) – из малоберцовой кости.

Анализ диагностической значимости рентгенологических исследований, проведенных у 40 (28,6%) пациентов, направленных в фтизиоортопедическое отделение из хирургических отделений общей лечебной сети после выполнения различных по объему хирургических операций, показал, что рентгенологическая диагностика была ошибочной. На наш взгляд, это было связано со стертостью клинической картины и длительным лечением у этих больных (от 1-го года до 5 лет) по поводу заболеваний нетуберкулезной этиологии.

Анализ полученного нами материала показал, что процент ошибочной трактовки результатов лучевого обследования туберкулезного спондилита на начальных этапах все еще велик, преобладает поздняя диагностика туберкулезного спондилита. У 96,0% больных процесс был выявлен в период разгара спондилитической фазы, у 33,0% – на фоне развившихся неврологических расстройств. Наиболее часто в процесс были вовлечены от 2-х до 6 позвонков. Инфильтрация в позвоночном канале рентгенологически выявлена у 45 (32,1%) больных. На рентгенограммах абсцессы хорошо визуализировались в грудном отделе позвоночника, где они видны на фоне воздушной легочной ткани. Забрюшинные абсцессы обнаруживались по косвенному признаку расширения контуров *m. iliopsoas major*, которые достигали значительных размеров. Невозможно было увидеть абсцесс мягких тканей спины и небольшие паравертебральные абсцессы в поясничном отделе позвоночника.

Контуры абсцессов и их соотношения с окружающими органами на рентгенограммах удавалось определить

лишь в 55% случаев. В 86 и 92% случаев при проведении КТ и МРТ в равной степени хорошо выявлялись абсцессы, их камеры, соотношения с позвонками и окружающими органами и тканями, особенно после внутреннего контрастирования. На ранней стадии формирования абсцесса отмечалась инфильтрация жировой прослойки вокруг тела позвонка. Преимущество МРТ перед КТ заключалось в возможности многопроекционного исследования, которое позволяло выявить соотношения абсцессов не только с окружающими тканями, но и связь их между собой. Комплексная оценка изменений костной структуры, выявляемых на рентгеномограммах и КТ, и патологических изменений сигнала на МРТ, давала представление о морфологических изменениях в позвоночнике и фазе туберкулезного спондилита.

Наиболее ранним рентгенологическим симптомом спондилитической фазы туберкулезного спондилита является снижение высоты межпозвонкового диска. Его можно выявить только с помощью цифрового рентгена. В отдельных случаях обнаруживаются очаги деструкции костной ткани с нечеткими, неровными контурами, содержащими несколько мелких секвестров, которые в наших исследованиях четко выявлялись при КТ высокого разрешения. Согласно данным литературы [1,3,5], нарастание деструктивных изменений в телах позвонков приводит к их компрессионному перелому. В наших наблюдениях натечные абсцессы, которые были частыми спутниками туберкулезного спондилита, при рентгенографии и КТ обнаружены соответственно у 32,7 и 80% больных туберкулезным спондилитом. Если на рентгенограммах тень натечного абсцесса характеризовалась гомогенной структурой с неровными краями, то при КТ – четкими наружными контурами, располагающимися с двух сторон от позвоночника.

### Выводы

1. Использование КТ и МРТ открывает новые возможности в диагностике туберкулезного спондилита, они высокоэффективны в выявлении компрессии спинного мозга у больных туберкулезным спондилитом. Диагностическая эффективность КТ и МРТ составляет соответственно 96,1 и 100%.

2. МРТ более эффективна в определении протяженности компрессии (100%) и является единственным методом визуализации изменений в спинном мозге.

3. КТ и МРТ позволяют получить объективные критерии для оценки объема хирургического вмешательства в дооперационном периоде и выбора дальнейшей тактики во время хирургического вмешательства и дальнейшего лечения.

### Литература

- Корнев П.Г. Вопросы хирургического туберкулеза и костно-суставных заболеваний (выдержки из опубликованного) // Пробл. туб. и бол. легких. – 2006. – №11. – С. 55-56.
- Кульчавеня Е.В. Клинико-эпидемиологические особенности современного туберкулезного спондилита // Туб. и бол. легких. – 2013. – №1. – С. 41-45.
- Роднова И.Г. Магнитная стимуляция спинного мозга в комплексном послеоперационном лечении неврологических нарушений у больных туберкулезом и остеомиелитом позвоночника: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2010. – 132 с.
- Смердин С.В. Возможности лучевой диагностики туберкулезного спондилита // Туб. и бол. легких. – 2014. – №7. – С. 65-70.
- Советова Н.А. Туберкулезный спондилит у взрослых (клинико-лучевые проявления) // Туб. и бол. легких. – 2014. – №2. – С. 10-14.
- Delogu G. et al. Microbiological and immunological diagnosis of tuberculous spondylodiscitis // Europ. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2012. – Vol. 16, Suppl. 2. – P.73-78.
- Tiksnadi B. et al. The NRAMP1 polymorphism as a risk factor for tuberculous spondylitis // Malays Orthop. J. – 2013. – Vol. 7, №1. – P. 25-29.
- Vatutina V.V. et al. Tuberculosis of respiratory organs concomitant with tuberculosis of bones and joints in young children // Probl.

Tuberk. Bolezn. Legk. – 2003. – Vol. 5. – P. 31-33.

**ИНФОРМАТИВНОСТЬ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО СПОНДИЛИТА, ОСЛОЖНЕННОГО НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ И СОЧЕТАННОГО С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

Махмудова З.П.

**Цель:** изучение роли лучевой диагностики в выявлении туберкулезного спондилита и причин спинальных нарушений.

**Материал и методы:** проанализированы истории болезни 140 больных с туберкулезным спондилитом с давностью заболевания от 1-го года до 3-х лет. **Результаты:** у больных

туберкулезным спондилитом диагностическая эффективность КТ и МРТ в выявлении компрессии спинного мозга составила соответственно 96,1 и 100%, МРТ более эффективна в определении протяженности компрессии и является единственным методом визуализации изменений в спинном мозге. **Выводы:** КТ и МРТ позволяют получить объективные критерии для оценки объема хирургического вмешательства и определения дальнейшей лечебной тактики.

**Ключевые слова:** туберкулезный спондилит, компьютерная диагностика, МРТ-диагностика, информативность.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЛЕВОКСИМЕД И ТОБРАМИЦИН В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭКСТРАКАПСУЛЯРНОЙ ЭКСТРАКЦИИ КАТАРАКТЫ

Миррахимова С.Ш., Нигматжанова Н.Б.

## КАТАРАКТА ЭКСТРАКАПСУЛЯР ЭКСТРАКЦИЯСИ АМАЛИЁТИДАН КЕЙИНГИ АСОРАТЛАР ПРОФИЛАКТИКАСИДА ЛЕВОКСИМЕД ВА ТОБРАМИЦИН АНТИБАКТЕРИАЛ ПРЕПАРАТЛАРИНИ ЭФФЕКТИВЛИГИНИ ҚИЁСИЙ БАҲОЛАШ

Миррахимова С.Ш., Нигматжанова Н.Б.

## COMPARATIVE EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF ANTIBACTERIAL DRUGS LEVOXIMED AND TOBRAMYCIN, IN PREVENTION OF EXTRACAPSULAR CATARACT EXTRACTION POSTOPERATIVE COMPLICATIONS

Mirrahimova S.Sh., Nigmatjanova N.B.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** ЭЭК амалиётидан кейинги асоратлар профилактикаси мақсадида қўлланилган левоксимед ва тобрамицин препаратларининг самарадорлигини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** татқиқотга турли етилиш даражаси ва этиологияли 24 та бемор (24та кўз) 50 дан 80 ёшгача бўлган беморлар киритилган. 12 бемор антибактериал препарати 0,3% тобрамицин эритмасини (тобрекс, Alcon-Couvreur) қабул қилган, қолган 12 беморга 0,5% левофлоксацин (Левоксимед World Medicine) препарати қўлланилган. **Наतिжа:** биринчи тартиб билан левоксимед томчиси ишлатилган беморларда бир соатли инстилляциядан сўнг конъюнктив микрофлорасини статистик ишонarli камайиши кузатишган. Жарроҳлик амалиётидан олдин тобрекс препаратини инстилляцияси ўтказилган беморларда микрофлоранинг камайиши сезиларли даражада бўлмаган. **Хулоса:** профилактика мақсадида бир соатли схема қўлланилганда левоксимед препарати кучли анти-микроб хусусиятини намойиш қилган, икки кунлик схемада қўлланилганда иккала препаратлар бир хил таъсир кўрсатган.

**Калим сўзлар:** катарактани экстракапсулари экстракцияси, тобрамицин, левоксимед, қиёсий самарадорлик.

**Purpose:** clinical- laboratory evaluation of effectiveness of antibacterial drugs Levoximed and Tobramycin, in prevention of ECCE (extracapsular cataract extraction) postoperative complications. **Materials and methods:** 24 patients (24 eyes) have been under our medical observation with various degrees of cataract maturity and etiology. The age range of patients under our medical observation was between 50 and 80 years. The patients were divided into two homogeneous groups: Group-I (control group) - 12 patients received antibiotic therapy with 0.5% of the drug tobramycin 0.3% solution (tobrex, Alcon-Couvreur), Group-II (main group) - 12 patients were prescribed antibiotic therapy with the drug solution of 0.5% levofloxacin (Levoximed World Medicine). **Results:** patients who instilled antibacterial eye drops Levoximed according to the first scheme, experienced statistically significant reduction in the conjunctival microflora, in only one hour medicine instillation, from 55% to 20%. In the group of patients who instilled tobramycin before surgery, microflora decreased insignificantly, from 42% to 30%. Two-day course of antibiotic prophylaxis showed a significant reduction of the conjunctival microflora, which occurred in all groups. **Conclusion:** 1. Prescription of local antimicrobials, significantly inhibits bacterial flora of the conjunctiva. 2. On the one hand, during the application of one-hour prevention scheme, Levoximed had the greatest antimicrobial effect, and on the other hand, during two-day scheme, both.

Несмотря на значительный выбор антибактериальных препаратов, применяемых в офтальмологии местно, адекватная антибиотикотерапия в офтальмохирургии остаётся актуальной проблемой. Отсутствие рациональной и своевременной терапии приводит к послеоперационным осложнениям (ирит, иридоциклит, увеит) с возможным значительным снижением зрения или потерей органа. По данным литературы [1,3,5], частота возникновения послеоперационного эндофтальмита колеблется в пределах 0,05-1,77%, а частота увеитов достигает 13%.

Наиболее часто послеоперационные осложнения вызываются микрофлорой век и конъюнктивы, которые не являются стерильными. При отсутствии профилактической санации конъюнктивальной полости с использованием антибактериальных препаратов потенциальные возбудители инфекции обнаруживаются на конъюнктиве в 47-78%, а на коже век – в 100% случаев [2,6].

По данным отечественных и зарубежных авторов, в составе бактериальной микрофлоры конъюнктивы взрослых основная доля, до 90%, приходится на грамположительные микроорганизмы, в том числе 55-78% составляют стафилококки: Staph. epidermidis, Staph. hominis,

Staph. saprophyticus, Staph. capitis, Staph. intermedius, Staph. warneri, Staph. lugdunensis и др. Staph. aureus обнаруживается у 5-26% пациентов, штаммы Streptococcus spp. – у 2%. Значительный удельный вес принадлежит микроорганизмам рода Propionibacterium spp. – 31-47%, реже встречаются коринебактерии – в 4-6%, грамотрицательная флора – в 6-11% и грибы – в 4-6% [2,4]. Данные микроорганизмы, попадая во внутриглазные структуры при выполнении разреза и/или имплантации интраокулярной линзы (ИОЛ), могут обусловить риск возникновения послеоперационных осложнений [1].

Есть мнение, что для минимизации риска развития инфекционных осложнений, помимо соблюдения правил асептики и антисептики, необходимо назначение антибактериальных глазных капель до, во время и после операции. А одним из критериев оценки эффективности методов профилактики могут служить бактериологические исследования конъюнктивы и/или содержимого передней камеры [3,6].

Ряд исследователей предлагают применять капельные формы антибактериальных препаратов в день операции, в то время как другие авторы отмечают более вы-



сокую эффективность длительного (в течение 2-3-х дней) назначения антимикробных препаратов [3,6].

Таким образом, в настоящее время в офтальмохирургии отсутствует единое мнение не только о кратности применения, но и о выборе группы антимикробных препаратов.

В связи с этим наше внимание привлекли препараты левоксимед (левофлоксацин 0,5%) и тобрамицин. Левоксимед – антибиотик группы фторхинолонов III поколения, противомикробное бактерицидное средство широкого спектра действия. Тобрамицин – бактерицидный антибиотик широкого спектра действия группы аминогликозидов.

#### Цель исследования

Изучение эффективности местного применения антибактериальных препаратов левоксимед и тобрамицин в профилактике послеоперационных осложнений при экстракапсулярной экстракции катаракты (ЭЭК).

#### Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 24 пациента (24 глаза) с катарактой различной степени зрелости и этиологии в возрасте от 50 до 80 лет. Больные были разделены на две группы. 12 пациентов 1-й группы, которая была контрольной, получали антибактериальную терапию с применением препарата 0,3% раствор тобрамицина (тобрекс, Alcon-Southern). 12 больных основной группы была назначена антибактериальная терапия с применением препарата 0,5% раствор левофлоксацина (левоксимед World Medicine).

Всем пациентам была выполнена операция ЭЭК с имплантацией ИОЛ. До оперативного вмешательства больные закапывали антимикробные глазные капли по двум схемам: в 1-й группе 5 раз в течение часа в день операции, второй – 4 раза в день за 2 дня до операции и 5 раз в течение часа в день операции. Микробиологические исследования содержимого конъюнктивальной полости у всех пациентов проводились перед операцией (посев 1), после курса антибиотикопрофилактики (посев 2) и сразу после окончания операции (посев 3).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Excel 6,0 и программного обеспечения Microsoft Office XP (критерий  $\chi^2$ ).

#### Результаты

При микробиологическом исследовании содержимого конъюнктивальной полости у 10 (42%) больных до операции были обнаружены различные виды резидентной микрофлоры, при этом на слизистой конъюнктивы преобладали дифтероиды, а также грамположительные анаэробные палочки и штаммы стрептококков. Роль золотистого стафилококка и грамотрицательных палочек оказалась незначительной. Внутригрупповых различий по видовому составу микрофлоры не установлено ( $p > 0,05$ ).

У пациентов, которым закапывали антибактериальные глазные капли левоксимед по первой схеме, отмечалось статистически значимое уменьшение количества конъюнктивальной микрофлоры уже после одночасовых инстилляций препарата с 55 до 20% ( $p = 0,001$ ). У больных, которым инстиллировали тобрекс до операции, выявлено незначительное уменьшение микрофлоры – с 42 до 30% ( $p > 0,05$ ). Использование двухдневного курса антибиотикопрофилактики показало существенное уменьшение количества микрофлоры конъюнктивы, которое имело место в обеих группах ( $p < 0,001$ ).

Таблица

Индекс тяжести воспаления у больных после операции,  $M \pm m$

Группа больных	Индекс тяжести воспаления, балл			
	кол-во глаз	1-й день лечения	3-й день лечения	7-й день лечения
Контрольная	12	10,6±1,4	5,4±0,5	1,8±0,4
Основная	12	6,4±1,2*	2,6±0,7*	0,3±0,1*

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

Послеоперационный период у всех пациентов протекал спокойно. Инфекционных осложнений и аллергических реакций не отмечалось. Необходимости в инъекциях ни у одного больного не возникло, (табл.1).

#### Обсуждение

По данным Endophthalmitis Vitrectomy Study, возбудителями эндофтальмитов в США в 75-95% случаев являются грамположительные кокки. Все названные микроорганизмы представляют потенциальную опасность, так как попадая во внутриглазные структуры, могут вызывать послеоперационные осложнения [4,5].

Особенно опасна травма эндотелия роговицы – регенерирующего слоя клеток, обеспечивающих транспорт жидкости и метаболитов в роговицу и из роговицы. Повреждение эндотелия неизбежно. Вопрос лишь в том, какая часть эндотелиальных клеток погибнет в ходе операции. От этого в значительной степени зависит особенность развития воспалительной реакции в ткани роговицы. Не исключено отрицательное действие лекарственных средств, применяемых в ходе операции, например, лидокаина, алкаина, сульфацила натрия, мезатона и др. [4].

Названные факторы имеют значение при простой экстракции катаракты. Имплантация ИОЛ оказывает дополнительное влияние на ткани глаза. Само введение ИОЛ в полость глаза обуславливает разрушение значительной части эндотелиальных клеток роговицы механическим путем. Это обстоятельство побудило офтальмологов искать пути снижения травматичности. Для заполнения передней камеры были предложены хеалон и подобные ему средства. Травма эндотелия уменьшилась, но полностью не ликвидирована [6].

Критериями выбора антибиотиков местного применения для профилактики послеоперационного воспаления являются бактерицидное действие, высокая способность проникать во влагу передней камеры, широкий спектр действия, низкая токсичность, а также удобство использования [2].

#### Выводы

1. Назначение местных антимикробных препаратов существенно подавляет бактериальную микрофлору конъюнктивы.

2. При использовании одночасовой схемы профилактики наибольшим антимикробным эффектом обладал левоксимед, а при двухдневной схеме оба два препарата действовали с равной эффективностью.

#### Литература

1. Воронцова Т.Н., Бржеский В.В., Михайлова М.В. Чувствительность и резистентность к антибактериальным препаратам микрофлоры конъюнктивальной полости у детей // Офтальмология. – 2012. – Т. 9, №1. – С. 83-91.
2. Ковалевская М.А., Ведринцева Н.В., Филина Л.А., Перова А.Ю. Прогнозирование, профилактика и лечение послеоперационных осложнений хирургии диабетической катаракты // Офтальмология. – 2015. – Т. 12, №2. – С. 60-66.
3. Стебнев С.Д. Опыт использования лекарственного препарата Окомистин в пред- и послеоперационном периоде у пациентов с катарактой // Офтальмология. – 2013. – Т. 10, №1. – С. 67-70.
4. Lofoco G., Quercioli P., Ciucci F. et al. Fusidic acid vs ofloxacin prophylaxis before cataract surgery // Europ. J. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 15, №6. – P. 718-721.
5. Sandvig K.U., Dannevig L. Postoperative endophthalmitis: Establishment and results of a national registry // J. Cataract. Refract. Surg. – 2003. — Vol. 29. – P. 1273-1280.
6. Wallin T., Parker J., Jin Y. et al. Cohort study of 27 cases of edophthalmitis on a single institution // J. Cataract Refract. Surg. – 2005. – Vol. 31. – P. 735-741.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ  
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЛЕВОКСИМЕД И  
ТОБРАМИЦИН В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭКСТРАКАПСУЛЯРНОЙ ЭКСТРАКЦИИ  
КАТАРАКТЫ**

Миррахимова С.Ш., Нигматжанова Н.Б.

**Цель:** изучение эффективности местного применения антибактериальных препаратов левоксимед и тобрамицин в профилактике послеоперационных осложнений при ЭЭК. **Материалы и методы:** в исследование включены 24 пациента (24 глаза) с катарактой различной степени зрелости и этиологии в возрасте от 50 до 80 лет. 12 больных получали антибактериальную терапию с применением препарата 0,3% раствор тобрамицина (тобрекс, Alcon-Souvenir), 12 больных была назначена антибактериаль-

ная терапия с применением препарата 0,5% раствор левофлоксацина (левоксимед World Medicine). **Результаты:** у пациентов, которым закапывали антибактериальные глазные капли левоксимед по первой схеме, отмечалось статистически значимое уменьшение количества конъюнктивной микрофлоры уже после одночасовых инстилляций препарата. У больных, инстиллировали тобрекс до операции, выявлено незначительное сокращение микрофлоры. **Выводы:** при использовании одночасовой схемы профилактики наибольшим антимикробным эффектом обладал левоксимед, а при двухдневной схеме оба препарата действуют с равной эффективностью.

**Ключевые слова:** экстракапсулярная экстракция катаракты, тобрамицин, левоксимед, сравнительная эффективность.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ В СОЧЕТАНИИ С ОРОФАРЕНГИАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Мустафаева Д.А., Атабеков Н.С., Аслонов М.Н.

### ОИВ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ОРОФАРИНГЕАЛ КАНДИДОЗ КОМБИНАЦИЯСИ БИЛАН ПНЕВМОЦИСТАЛИ ЗОТИЛЖАМ КАСАЛЛИГИНИНГ КЛИНИК ХУСУСИЯТЛАРИ ВА БЕЛГИЛАРИ

Мустафаева Д.А., Атабеков Н.С., Аслонов М.Н.

### CLINICAL FEATURES AND CHARACTER OF THE FLOW OF PNEUMOCYSTIC PNEUMONIA ASSOCIATED WITH OROPHARYNGEAL CANDIDIASIS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

Mustafayeva D.A., Atabekov N.S. Aslonov M.N.

Республиканский центр по борьбе со СПИДом

**Мақсад:** ОИВ билан касалланган беморларда пневмоцистали зотилжамни хусусиятларини аниқлаш, таъхис ва даволашни мувофиқлаштириш ва сифатини яхшилаш. **Материал ва усуллар:** кузатувимиз давомиди 18 ёшдан 57 ёшгача 47 та бемор текширувдан ўтказилди. **Натижа:** пневмоцистали зотилжам таъхисини қўйиш клиник кўринишлар ва лейкоцитларни, CD3+, CD4+, CD8+ даражасини аниқлашга асосланган. **Хулоса:** клиник таъхис меъзонларини ва орофарингеал кандидоз комбинацияси билан пневмоцистали зотилжам касаллигининг оғир кечиши аниқланди.

**Калит сўзлар:** ОИВ инфекцияси, пневмоцистали зотилжам, орофарингеал кандидоз, моноинфекция

*The study of pneumocystis pneumonia in patients with HIV infection like monoinfection combining it with other secondary destruction.*

**Purpose of the study:** defining features of *Pneumocystis pneumonia* in HIV-infected patients to improve the quality of diagnosis and treatment optimization. **Material and methods:** we observed 47 patients in aged 18 to 57 years. **Results and discussion:** PCP is based on the identification of the characteristic clinical picture, as well as the level of white blood cells, CD3 +, CD4 +, CD8 +. **Conclusions:** we identified criteria for clinical diagnosis, as well as revealed heavy for PCP in the group combined with oropharyngeal candidiasis.

**Keywords:** HIV, *Pneumocystis pneumonia* (PCP), oropharyngeal candidiasis, monoinfection.

Согласно данным литературы [1,2], легкие поражаются у 25-60% ВИЧ-инфицированных лиц. Пневмония различного генеза – самое распространенное оппортунистическое заболевание у этих больных. По мере усугубления иммунодефицита риск ее развития возрастает, что значительно ухудшает долгосрочный прогноз. Поэтому пневмония, возникающая чаще одного раза в год, считается СПИД-индикаторным заболеванием [3,5].

Однако ввиду отсутствия у врачей настороженности в отношении ВИЧ-инфекции диагностика иммунодефицитных пневмоний весьма затруднительна. Пациенты, страдающие пневмонией, с момента обращения и до выявления истинной природы заболевания вынуждены проходить широкий круг диагностических мероприятий с целью исключения разнообразной патологии, что приводит к ухудшению их состояния и нередко к неблагоприятному исходу [4,6]. В структуре иммунодефицитных пневмоний ВИЧ-инфицированных пневмоцистная инфекция является наиболее распространенным заболеванием, с которым приходится сталкиваться медработникам. Пневмоцистная пневмония, вызываемая *Pneumocystis carinii/jirovecii* – оппортунистическая инфекция у больных с иммунодефицитом, способная к генерализации [1,2]. Число больных такой пневмонией составляет от 5,6 до 8,5% всех госпитализируемых больных с диагнозом СПИД [7,8].

Риск клинических проявлений пневмоцистной пневмонии особенно высок, когда число лимфоцитов CD4 ниже 200 (мкл в степени -1). У больных с ВИЧ размножение в альвеолах *P. carinii/jirovecii* часто происходит в составе смешанной инфекции (бактериальная флора, грибы), что создает патоморфологическую картину пневмоцистоза [1]. В связи с вышеизложенным актуальность представляет изучение особенностей пневмоцистной пневмонии у больных с ВИЧ-инфекцией как в моноинфекции, так при сочетании ее с другими вторичными поражениями, разработка критериев клинической диагностики и поиска надежных лабораторных методов подтверждения диагноза.

#### Цель исследования

Определение клинических и лабораторных особенностей пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией для улучшения качества диагностики и оптимизации лечения.

#### Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 47 пациентов, госпитализированных в специализированную инфекционную больницу при Республиканском центре по борьбе со СПИД, в возрасте от 18 до 57 лет. Среди обследованных больных было 23 мужчины и 14 женщин. Всем пациентам, наряду со стандартными исследованиями (общий анализ крови, мокроты, рентгенография легких, КТ), проводились иммунологические, вирусологические, культуральные исследования, консультации специалистов центра СПИД. Лечение проводилось в соответствии с национальными рекомендациями по лечению. После обследования в зависимости от количества CD4-клеток в периферической крови и сопутствующих оппортунистических заболеваний (орофарингеальные микозы) пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу были включены пациенты, у которых диагностирована только пневмоцистная пневмония, во 2-ю группу вошли больные с пневмоцистной пневмонией в сочетании с орофарингеальным кандидозом.

В 1-й группе у 19 человек (13 мужчин, 6 женщин) количество CD4-клеток было меньше 200 кл/мкл. Во 2-й группе количество CD4-клеток менее 200кл/мкл было у 28 человек, из них 17 мужчин и 11 женщин.

#### Результаты и обсуждение

Развитие пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных больных в обеих группах начиналось с появления общей слабости, повышения температуры тела, которое сопровождалось ознобом у 18, повышенной потливостью у 13. Тяжелее всего протекала пневмоцистная пневмония у больных 2-й группы. У этих больных фебрильная температура сохранялась в течение 3,4±2,5 дня, тяжелая дыхательная недостаточность определялась в те-



чение 4,1±2,3 дня, отмечались гипотония, дефицит массы тела, длительная астения. Пациенты жаловались на боли и чувство застревания пищи и таблеток при глотании, в связи с чем возникали проблемы с приемом таблетированных лекарственных форм препаратов.

У пациентов этой группы самыми частыми сопутствующими заболеваниями были тяжелая анемия (14,3±3,9). У больных 1-й группы наблюдалась субфебрильная температура, которая в последующем либо повышалась до фебрильных цифр, либо оставалась субфебрильной в течение 2,3±1,7 дня. Присоединяющийся непродуктивный, навязчивый кашель у больных обеих групп сохранялся в течение нескольких недель (18,2±5,5) или месяцев (4,2±3,1). Одышка – наиболее ранний симптом пневмоцистной пневмонии – наблюдалась у всех. При аускультации легких на фоне ослабленного везикулярного дыхания сухие хрипы выслушивались у 9 (22%) у больных 1-й группы, крепитирующие – у 17 (41%), у 15 (37%) пациентов никаких отклонений от нормы при аускультации не выявлено.

Во 2-й группе при аускультации легких на фоне жесткого (у 67%) и ослабленного дыхания (у 28%) крепитирующие хрипы выслушивались у 9 (50%) больных, сухие – у 4 (22%), у 5 (28%) больных хрипы не отмечались.

Пациенты 1-й и 2-й групп получали длительную кислородотерапию в отделении интенсивной терапии. Уровень рО<sub>2</sub> составил 43,5±4,1 мм рт. ст., т.е. выше, чем во 2-й группе. Уровень рО<sub>2</sub> в крови у пациентов 2-й группы в среднем составил 28,9±2,6 мм рт. ст., что было значительно ниже нормальных значений и свидетельствовало о выраженной дыхательной недостаточности. В 1-й группе активность суммарной ЛДГ была значительно ниже, чем в другой группе (р<0,001) и не превышала 300 МЕ/л (263,0±27,09). Средний уровень CD4+лимфоцитов составил 69,2±7,9 кл/мкл, что отражало наличие глубокого иммунодефицита.

У больных 1-й группы к антибактериальным препаратам добавлялся бисептол (триметоприм/сульфаметоксазол) из расчета 15 мг/кг массы тела, 2-й – флюканазол/интраканазол в дозе, указанной в Национальном протоколе по лечению пациентов с ВИЧ в сочетании с орофарингеальным кандидозом. На фоне лечения у всех пациентов была достигнута положительная динамика, при выписке рекомендовался профилактический прием ко-тримаказола.

У больных обеих групп наблюдались рентгенологические изменения в лёгких. В начале заболевания почти у 13 пациентов рентгенологическая картина лёгких соответствовала норме. Позднее выявлялось прикорневое снижение пневматизации лёгочной ткани, усиление интерстициального рисунка, а у 23 пациентов – билатеральные облаковидные инфильтраты (симптом «бабочки»). У пациентов 2-й группы в разгар заболевания процесс чаще проявлялся множественными очаговыми тенями («ватное» лёгкое) (8,1±2,4), чем в первой группе пациентов (6,3±2,1). По данным спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки выявляли двустороннее интерстициальное поражение легочной ткани, зоны затемнений по типу «матового стекла», чередование участков нормальной легочной ткани и инфильтрации у 17 пациентов. Результаты анализа иммунограммы показал, что уровень лейкоцитов во второй группе (5,5±0,7 кл/мкл) был достоверно ниже, чем в первой группе (7,5±0,6). Абсолютное число лимфоцитов было выше в первой группе (2498,83±290,08) по сравнению со второй группой (1360,59±146,55). При исследовании периферической крови специфических изменений при пневмоцистной пневмонии отмечался высокий уровень СОЭ (которая довольно быстро нарастал и в разгар болезни достигал 60 мм/ч и выше) в обеих группах наблюдения.

Абсолютное значение CD3+ клеток было выше в первой группе (2036,01±189,76), чем во второй группе (1136,32±140,16). Абсолютное значение CD8+ было выше в первой группе (1643,18±178,23) по сравнению с второй группой (767,99±172,83). Значение коэффициента CD4/CD8 ниже всего было в первой группе (0,07±0,02) по сравнению со второй (0,32±0,03) группой. Уровень активности суммарной ЛДГ у всех больных был высоким, и в среднем составил 743±184,5 МЕ/л.

Таблица  
Показатели иммунограммы в наблюдаемых группах пациентов

Показатель	Градации по группам пациентов (n=47)		Статистическая значимость пар групп
	1-группа	2-группа	
Лейкоциты	M±m, n=19	M±m, n=28	1—2
	7,5±0,6	5,5±0,7	0,676
Лимфоциты, %	16,21±1,59	28,71±2,43	0,001
Лимфоциты, абс	2498,83±290,08	1360,59±146,55	0,006
CD3, %	75,28±4,04	82,72±2,89	0,062
CD3, абс	2036,01±189,76	1136,32±140,16	0,009
CD4, %	5,98±1,30	21,49±1,73	<0,001
CD4, абс	69,2±7,9	231,74±13,47	<0,001
CD8, %	86,47±3,20	72,21±1,80	<0,001
CD8, абс	1643,18±178,23	767,99±172,83	0,078
CD4/CD8	0,07±0,02	0,32±0,03	<0,001
В-лимф, %	23,63±4,25	14,45±1,85	0,121
В-лимф, абс	279,58±122,74	172,90±36,43	0,431
Фагоцитарный показатель	76,89±2,48	76,50±2,44	0,752
Фагоцитарное число	17,69±4,64	12,99±0,81	0,704
IgA	2,59±0,35	2,25±0,22	0,339
IgM	2,66±0,26	2,70±0,13	0,765
IgG	21,65±1,67	22,45±0,99	0,93

Выявлено повышение уровней IgG в сыворотке крови, которые участвуют в образовании иммунных комплексов, активируют системы комплемента, оседают на микробных клетках и усиливают фагоцитоз. Повышение уровней IgM свидетельствует о высокой активности В-лимфоцитов, следовательно — гуморального иммунитета. IgA – суррогатный маркер прогрессирования ВИЧ-инфекции, повышение их уровня при сочетании пневмоцистной пневмонии с орофарингеальным кандидозом. Уровень абсолютного количества В-лимфоцитов, относительное количество В-лимфоцитов, показатели фагоцитоза и иммуноглобулинов были повышенными во всех двух группах, но достоверно не отличались.

Таким образом, верификация диагноза пневмоцистной пневмонии основана на выявлении характерной клинической картины (ведущий синдром — прогрессирующая дыхательная недостаточность); определении иммунодефицитного состояния у пациента; высоких показателей СОЭ, артериальной гипоксемии (снижение PO<sub>2</sub>); выделении возбудителя из биологического материала респираторного тракта; рентгенологически — двусторонних интерстициальных инфильтративных изменений в легких; положительного клиничко-рентгенологического эффекта противопневмоцистной химиотерапии триметоприм/сульфаметаксозолом.

Таким образом, можно сказать, что уровни лейкоцитов, CD3+, CD4+, CD8+, отношение CD4+/CD8+ были достоверно ниже во второй группе пациентов, что обусловило более тяжелое течение болезни при сочетании данного заболевания с другими оппортунистами. Гиперпродукция иммуноглобулинов всех классов свидетельствовала о неадекватности иммунного ответа, способствовала затяжному течению болезни во всех группах больных.

**Выводы**

Клинически диагностическими критериями пневмоцистной пневмонии являются длительное постепенное начало заболевания с нарастающей дыхательной недостаточностью, снижение содержания PO<sub>2</sub> в крови, всегда высокая СОЭ.

Более тяжелое течение пневмоцистной пневмонии отмечалась в группе больных в сочетании с орофарингиальным кандидозом, но сохраняло закономерности, свойственные пневмоцистной пневмонии.

Пневмоцистная пневмония у ВИЧ инфицированных пациентов на фоне кандидоза слизистой ротовой полости и пищевода проявляется угнетением активности клеточных иммунных реакций, значительным повышением уровня ЦИК, иммуноглобулинов всех основных классов (М, А, G) в сыворотке крови, что свидетельствует о неадекватности иммунного ответа на внутриклеточную инфекцию, тенденции к затяжному течению

Рентгенологическая картина у большинства пациентов (63%) характеризуется диффузной билатеральной интерстициальной и (или) альвеолярной инфильтрацией. Однако у некоторых пациентов (15%) в острой фазе заболевания рентгенологическая картина может оставаться нормальной.

**Литература**

1. Ермак Т.Н. Оппортунистические (вторичные) заболевания у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации: структура, клиническая диагностика, лечение. Ч. 1. Туберкулез. Пневмоцистная пневмония // Фарматека. – 2010. – №4. – С. 54-56.
2. Ермак Т.Н. Лечение пневмоцистной пневмонии при ВИЧ-инфекции // Фарматека. – 2003. – №13. – С. 17-21.
3. Потехин Н.П. и др. СПИД-ассоциированная пневмоцистная пневмония // Воен.-мед. журн. – 2005. – №10. – С. 42-48.
4. Carmona E.M. et al. Update on the Diagnosis and Treatment of Pneumocystis Pneumonia // Ther. Adv. Resp. Dis. – 2011. – Vol. 5, №1. – P. 41-59.

5. Huang L. et al. An Official ATS Workshop Summary: Recent Advances and Future Directions in Pneumocystis Pneumonia (PCP) // Proc. Amer. Thorac. Soc. – 2006. – Vol. 3. – P. 655-664.

6. Matthew W. et al. Fey Severity and outcomes of Pneumocystis pneumonia in patients newly diagnosed with HIV infection: an observational cohort study // J. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 41, №9. – P. 672-678.

7. Utili R. et al. Efficacy of caspofungin addition to trimethoprim-sulfamethoxazole treatment for severe pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients // Transplantation. – 2007. – Vol. 84. – P. 685-688.

8. Wright T.W. et al. Immune-mediated inflammation directly impairs pulmonary function, contributing to the pathogenesis of Pneumocystis carinii pneumonia // J. Clin. Invest. – 1999. – Vol. 104. – P. 1307-1317.

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ В СОЧЕТАНИИ С ОРОФАРИНГИАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

Мустафаева Д.А., Атабеков Н.С., Аслонов М.Н.

*Изучение особенностей пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией как моноинфекции и сочетания ее с другими вторичными поражениями. Цель исследования: определение особенностей пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией для улучшения качества диагностики и оптимизации лечения. Материал и методы: под нашим наблюдением находились 47 пациентов в возрасте от 18 до 57 лет. Результаты и обсуждение: диагностика пневмоцистной пневмонии основана на выявлении характерной клинической картины, а так же уровня лейкоцитов, CD3+, CD4+, CD8+. Выводы: нами определены критерии клинической диагностики, а так же выявили более тяжелое течение пневмоцистной пневмонии в группе в сочетании с орофарингиальным кандидозом.*

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, пневмоцистная пневмония, орофарингиальный кандидоз, моноинфекции

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИРАГЛУТИДА (ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Нажмутдинова Д.К., Урунбаева Д.А., Содыкова Н.Ф., Нуралиев И.И., Рахимбердиева З.А., Худойбергана Ш.Б

### ҚАНДЛИ ДИАБЕТ 2 ТУР КАСАЛЛАРНИ ДАВОЛАШДА ЛИРАГЛУТИД (ГЛЮКОГОНГА ЎХШАШ ПЕПТИД-1) ҚЎЛЛАНИШНИНГ САМАРАСИ

Нажмутдинова Д.К., Урунбаева Д.А., Содыкова Н.Ф., Нуралиев И.И., Рахимбердиева З.А., Худойбергана Ш.Б

### EFFECTIVENESS OF LIRAGLUTIDE (GLUCAGON LIKE PEPTIDE-1) IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Nazhmutdinova D.K., Urunbaeva D.A., Sodykova N.F., Nuraliev I.I., Rahimberdieva Z.A., Hudoyberganova Sh.B.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** қандли диабет 2 тури бўлган беморларни даволашда ГПП-1 аналогларини (виктоза) қўллаш ҳафсизлиги ва самарасини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** 20 қандли диабетнинг 2 тури бўлган беморлар лираглютидни 7 кун давомида кунига бир мартаба 0,6 мгдан кунига бир мартаба тери остига юборилиб, сўнг 3 ой ичида лираглютидни кунига 1,2 мг миқдорда метформин, глимиперид билан биргаликда қабул қилган, қолган беморлар эса инсулин аналогларини қабул қилган.

**Натижа:** даволанишдан сўнг барча кўрсаткичларнинг пасайиши кузатилди: шикоятлар, гипотензив препаратлар сони камайди, систолик ва диастолик артериал босим, ҳамда қонда наҳорги глюкоза миқдори, постпрандаль гликемия, гликирланган гемоглобин миқдори пасайди ва гипогликемик ҳолатларни учраши камайди. Жигар синамаларининг кўтариллиши кузатилмади. **Хулоса:** қандли диабетнинг 2 турини даволашда Лираглютид препарати самарали ва ҳафсиз қанд миқдорини пасайтирувчи препаратдир, айниқса уни метформин ва инсулин аналоглари билан узоқ муддатда қўллаш мумкин.

**Калит сўзлар:** қандли диабет, инкретин, ГПП-1, лираглютид, виктоза.

**The aim of our study was to evaluate the efficacy and safety of GLP-1 analogues (Viktoza) in the treatment of patients with type 2 diabetes. Materials and Methods:** The study involved 20 patients with type 2 diabetes in the endocrinology department clinic TMA-3. All patients received liraglutide scheme: 0,6mg 1 subcutaneously once a day for 7 days, then 1,2mg 1 times a day in combination with metformin, glimiperidom and the proportion of patients receiving the drug insulin analogues. The duration of treatment was 3 months. All figures after 3 months of treatment. decreased in the group of liraglutide and metformin: a complaint with 5,52±1,02 points to 2,25±1,12 points, BMI 33,46 ± 1,47 kg/m2 up to 31,32 ± 1,34 kg/m2 systolic and diastolic blood pressure, the number of antihypertensive drugs (Table/d.) by 6.4%, 11.6%, 57.9% respectively ... fasting blood glucose, post-prandial blood glucose, glycosylated hemoglobin, the frequency of hypoglycemia at 40 4%, 40.02%, 23.67%, 90.1% respectively. The treatment increase liver function tests were observed. **Conclusions:** Liraglutide is safe and effective hypoglycemic agents in the treatment of patients with type 2 diabetes, especially in combination with metformin and a long-acting insulin analogue.

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является острой медико-социальной проблемой. Уже сейчас в мире насчитывается более 415 млн больных, при этом этот вариант сахарного диабета характеризуется неуклонным прогрессирующим [1,2].

Диабетология сегодня развивается быстрыми шагами, разработка и внедрение в клиническую практику терапевтических подходов, основанных на применении инкретинов, открывает новые возможности выбора метода лечения. Инкретины – это гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина. Открытие инкретинов было совершено более чем 100 лет назад. Местом их синтеза являются К-клетки слизистой кишечника, в основном двенадцатиперстной и тощей кишки [3,4]. Этот гормон увеличивает плазменный уровень инсулина вслед за приемом пищи посредством нескольких механизмов. Этот процесс получил название «инкретинового эффекта». Так, увеличенная секреция инсулина наблюдается после пероральной нагрузки глюкозой и отвечает за 80% выработки инсулина после приема глюкозы [6].

Достижение как минимум двух составляющих гликемического контроля: поддержание практически нормальных уровней гликемии для профилактики поздних осложнений заболевания и снижение риска развития ги-

погликемий представляется весьма актуальной проблемой современной медицины. В интенсивной терапии СД воспроизведение базального уровня инсулинемии во многом определяет возможность достижения целевых показателей контроля заболевания.

Общезвестно, что в развитии СД 2-го типа основная роль принадлежит инсулинорезистентности и относительному дефициту инсулина, которые вызывают гипергликемию и развитие микро- и макроаскулярных осложнений. Постепенное развитие резистентности к инсулину проявляется возникновением постпрандиальной гипергликемии и гипергликемии натощак. Секреция ГПП-1 и ГИП у больных СД 2-го типа уменьшается, а следовательно, снижается их влияние на α- и β-клетки панкреатических островков [8].

В изучении безопасности и эффективности препарата виктоза – первого аналога человеческого ГПП-1 для введения 1 раз в день – участвовали 6000 больных сахарным диабетом со всего мира (вестник 4). Программа клинической апробации препарата LEADTM (Liraglutide Effectand Actionin Diabetes – «Действие и эффективность лираглютида при сахарном диабете») включала 6 клинических сравнительных исследований с антидиабетическими препаратами разных групп: препаратами сульфонилмочевины (глимептрид), тиазолидондионами (росиглитазон), инсулинами длительного действия и агонистом ГПП-1 (экзенатид) [5,9].



**Цель исследования**

Оценка эффективности и безопасности аналогов ГПП-1 (виктоза) в лечении больных сахарным диабетом типа 2.

**Материал и методы**

Были обследованы 20 больных сахарным диабетом типа 2, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении №3 клиники ТМА. Средний возраст обследованных больных – 54,0±4,32 года, длительность сахарного диабета – 7,2±1,28 года. Индекс масса тела составлял 33,46±1,47 кг/м<sup>2</sup>.

Больные ранее получали инсулинотерапию (короткого и длительного действия, преимущественно аналоги инсулина), терапию с СПП (метформин, препараты сульфонилмочевины), но компенсации углеводного обмена достичь не удалось (10,01±0,46 ммоль/л).

Лираглутид назначали по схеме 0,6 мг подкожно 1 раз в день в течение 7 дней, затем 1,2 мг 1 раз в день в комбинации с метформином, глимиперидом, часть больных получали препараты аналогов инсулина. Длительность лечения – 3 месяца. Назначенная ранее гипотензивная терапия не отменялась.

Критериями включения был СД типа 2, длительность заболевания 10 лет.

Система наблюдения за больными включала сбор жалоб, анамнеза, физикальное и общеклиническое обследование, определение состояния углеводного обмена (глюкоза крови натощак, постпрандиальная глюкоза крови, гликозилированный гемоглобин), АД, ИМТ, частота гипогликемии, с целью определения безопасности сахароснижающих препаратов определяли содержание АЛТ, АСТ, креатинина, мочевины в крови до и через 3 месяца терапии. Жалобы пациентов, такие как сухость во рту, слабость, частое мочеиспускание, зуд кожи и слизистых оценивали по балльной системе: 0 – признак отсутствует, 1 балл – незначительная, 2 – умеренная, 3 – выраженная.

**Результаты и обсуждение**

Как показали наши наблюдения после лечения лираглутидом интенсивность жалоб больных уменьшились с 5,52±1,02 до 2,25±1,12 балла, ИМТ снизился с 33,46±1,47 до 31,32±1,34 кг/м<sup>2</sup> (табл. 1).

**Таблица 1**

*Клиническая характеристика больных и оценка их жалоб, М±т*

Показатель	До лечения
Возраст, лет	54,0±4,32
Длительность сахарного диабета, лет	7,2±1,28
Жалобы	5,52±1,02*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,46±1,47*

*Примечание. \* – p<0,05 по сравнению с данными до лечения.*

Показатель систолического и диастолического артериального давления, количество гипотензивных препаратов по сравнению с исходными данными в динамике достоверно уменьшились соответственно на 6,4, 11,6, 5,6 и 57,9% (табл. 2).

**Таблица 2**

*Показатели АД и количество гипотензивных препаратов, М±т*

Показатель	До лечения	После лечения
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	135,68±2,77	120,0±1,54*
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	83,53±1,19	78,82±1,17
Число гипотензивных препаратов, таб/сут	1,9±0,28	0,8±0,18*

*Примечание. То же, что и к табл. 1.*

Показатели углеводного обмена, такие как глюкоза крови натощак, постпрандиальная гликемия, гликозилированный гемоглобин, частота гипогликемии после лечения лираглутидом достоверно снизились соответственно на 40,4, 40,02, 23,67 и 90,1% (табл. 3).

**Таблица 3**

*Показатели углеводного обмена до и на фоне сахароснижающих препаратов, М±т*

Показатель	До лечения	После лечения
Глюкоза в крови натощак, ммоль/л	12,46±0,56	7,43±0,36*
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	15,60±0,47	9,33±0,38*
Гликозилированный гемоглобин, %	10,01 ±0,47	7,6±0,44*
Частота гипогликемии, %	72,2±0,57	5,55±0,42*

*Примечание. То же, что и к табл. 1*

Существенного влияния на функцию печени и почек использованные препараты не оказывали (табл. 4).

**Таблица 4**

*Показатели функции печени и почек на фоне терапии инкретина и метформина*

Показатель	До лечения	После лечения
АЛТ, U/L	27,6±3,28	27,76±3,10
АСТ, U/L	24,0±2,63	24,41±2,73
Креатинин, мкмоль/л	77,6±3,21	77,09±2,75
Мочевина, ммоль/л	7,31±0,27	7,29±0,26

Полученные нами результаты совпадают с данными других исследователей (Албекова Ж.С. и др., 2013; Серикбаева А.А. и др., 2014; Garber A. et al., 2010). Так, Ж.С. Албекова и соавт (2013) наблюдали 10 больных СД 2-го типа в возрасте 32-61 года. Всем пациентам на фоне метформина (1500-2000 мг) или инсулина длительного действия назначали виктозу. В конце исследования у больных отмечалось достоверное снижение показателей углеводного обмена: гликированного гемоглобина с 8,3±1,3 до 6,1±1,1%, сахара крови натощак с 9,2±3,0 до 7,2±1,8 ммоль/л, глюкозы после еды с 12,5±2,1 до 8,5±2,6 ммоль/л. ИМТ снизился с 30,6±1,9 до 28,2±0,8 кг/м<sup>2</sup>, систолическое АД – с 150±20 до 145±20 мм рт. ст. [7].

Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения лираглутида в лечении СД 2-го типа. Это связано с тем, что у лиц без диабета инкретиновый эффект обеспечивает поддержание физиологического уровня глюкозы в крови после приема углеводов вне зависимости от количества принятой пищи [8], так как лираглутид (виктоза) способен усиливать секрецию инсулина поджелудочной железой в соответствии с потребностью организма. Однако у больных СД 2-го типа инкретиновый эффект ослабевает или вовсе исчезает. Тем не менее, действие инкретинотропов у таких пациентов можно восстановить с помощью экзогенных препаратов инкретина.

Таким образом, лираглутид является эффективным и безопасным сахароснижающим препаратом в лечении больных сахарным диабетом типа 2, особенно в сочетании метформином и аналоговым инсулином длительного действия.

**Выводы**

1. При применении лираглутида в комбинации с бигуанидами или инсулином длительного действия у больных СД 2-го типа наблюдается достоверная положительная динамика в субъективных данных, ИМТ.

2. Лираглутид достоверно снизил гликемию натощак, постпрандиальную гликемию и уровень гликированного

гемоглобина, в результате чего уменьшилось количество гипогликемических состояний.

3. Влияния инкретинов на функцию печени и почек не наблюдалось.

#### Литература

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Основы патогенеза и терапии. – М., 2015. – С. 10-12.
2. Аметов А.С., Мельник А.В., Демидова Т.Ю. и др. Роль и место комбинированной терапии в управлении сахарным диабетом 2 типа // Рус. мед. журн. – 2015. – Т. 13, №28. – С. 19-48.
3. Галстян Г.Р., Шестакова М.В. Современные возможности управления сахарным диабетом типа 2 // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 14, №12. – С. 50-54.
4. Кудинов В.И., Ничитенко М.С., Ибрагимова В.А. Преимущества перевода больных сахарным диабетом 2-го типа с инсулина на виктозу // Пробл. эндокринологии. – 2013. – Т. 53, №6. – С. 3-5.
5. Мохор Т. Инкретины и лечение сахарного диабета 2-го типа // Наука и инновации. – 2011. – Т. 99, №5. – С. 13-16.
6. Khaw K., Wareham N., Bingham S. et al. Association of Hemoglobin A1c with Cardiovascular Disease and Mortality in Adult: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk // Ann. Intern. Med. – 2014. – Vol. 141. – P. 413-421.
7. Montanya E., Cuddihy R., Pratley R. et al. Treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes is significantly improved with liraglutide, the once-daily GLP-1 analogue versus sitagliptin, both combined with metformin. // 46th European Association for the Study of diabetes Annual Meeting. – Stockholm 2011. – 832 p.
8. Nauck M.A., Homberger E., Siegel E.G. et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 63. – P. 492-498.

9. Nauck M., Stoekmann F., Ebert R., Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes // Diabetologia. – 2016. – Vol. 29. – P. 46-52.

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИРАГЛУТИДА (ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Нажмутдинова Д.К., Урунбаева Д.А., Содыкова Н.Ф.,  
Нуралиев И.И., Рахимбердиева З.А., Худойбергана Ш.Б

**Цель:** оценка эффективности и безопасности аналогов ГПП-1 (виктоза) в лечении больных сахарным диабетом типа 2. **Материал и методы:** обследованы 20 больных сахарным диабетом типа 2, которые в течение 3-х месяцев получали лираглутид по схеме 0,6 мг подкожно 1 раз в день в течение 7 дней, затем 1,2 мг 1 раз в день в комбинации с метформином, глимиперидом, часть больных получали препараты аналогов инсулина. **Результаты:** после лечения все изученные показатели снизились: уменьшились жалобы, количество гипотензивных препаратов, снизилось систолическое и диастолическое артериальное давление, а также уровень глюкозы крови натощак, постпрандиальная гликемия, содержание гликозилированного гемоглобина, частота гипогликемий. Повышения печеночных проб не отмечалось. **Выводы:** лираглутид является эффективным и безопасным сахароснижающим препаратом для лечения больных сахарным диабетом типа 2, особенно в сочетании метформином и аналоговыми инсулинами длительного действия.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, инкретины, ГПП-1, лираглутид, виктоза.

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВА КРОВОТЕЧЕНИЙ ПОРТАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

Назыров Ф.Г., Девяттов А.В., Бабаджанов А.Х., Джуманиязов Д.А.

### ПОРТАЛ ГЕНЕЗЛИ ҚОН КЕТИШЛАР ҚАЙТАЛАНИШИ ПРОФИЛАКТИКАСИДА ЭНДОСКОПИК МУОЛАЖАЛАРИНИНГ УЗОҚ МУДДАТЛИ НАТИЖАЛАРИ

Назыров Ф.Г., Девяттов А.В., Бабаджанов А.Х., Джуманиязов Д.А.

### LONG-TERM RESULTS OF ENDOSCOPIC INTERVENTIONS IN THE PREVENTION OF RECURRENT PORTAL GENESIS BLEEDINGS

Nazirov F.G., Devyatov A.V., Babajanov A.Kh., Jumanazarov D.A.

Республиканский специализированный центр хирургии

**Мақсад:** қизилўнғач ва ошқозоннинг варикозли кенгайган веналаридан (ҚОВКВ) қон кетиш ҳавфини прогностлашда профилактик эндоскопик муолажаларининг самарадорлигини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** тадқиқотларга 1996-2015 йиллар орасида "Акад. В. Вохидов номидаги Республика ихтисослашган хирургия маркази" АЖ нинг портал гипертензия ва панкреато-диоденал соҳаси бўлимига портал гипертензия билан кечувчи жигар циррози бўлган 449 та беморда 19 ёшдан 66 ёшгача (ўртача ёши 38,2±1,4 йил) бўлган ва ҚОВКВ дан қон кетиши кузатилган ёки қайталаниш хавфи бўлган беморлар киритилган. Эркаклар 289 (64,3%), аёллар – 160 (35,7%). **Натижа:** жигар циррози бўлган беморларда даволаш-профилактика эндоскопик муолажаларини ўтказиш 11,7% ҳолатларда ҚОВКВ ни тўлиқ эрадикациянига олиб келади, минимал кўрсаткичлар (7,9%) 30 ёшгача бўлган беморларда, максимал кўрсаткичлар (18,2%) 50 ёшдан юқори бўлган беморларда кузатилган. **Хулоса:** гемостазнинг эндоскопик усуллари ишлаб чиқилган гемморрагиядан сўнг реабилитация алгоритми билан биргаликда қўллаш, эрта муддатларда ПГ нинг радикал коррекциясини ўтказиш имкониятларини оширди ва уч йиллик қайталанишсиз кечиши юқори натижаларига эришилди.

**Калит сўзлар:** жигар циррози, портал гипертензия, қизилўнғач ва ошқозон варикоз-кенгайган венлар, эндоскопик муолажалар, қайталаниш.

The study included 449 cirrhotic patients with portal hypertension, bleeding from esophageal varices or the threat of its recurrence in the period from 1996 to 2015. The study group included 239 patients treated between 2008 and 2015 in the control group - 210 patients between 1996 and 2007. As a result of the study revealed that up to 3 years after the bleeding from esophageal varices 20,3-28,6% of patients die from progressive liver cirrhosis, on a background of recurrent bleeding - 46.4% in the conservative management of patients, 18.0% - in the application of endoscopic technologies for prevention and 9.3% - when combined with decompressive surgery, conditioning in the whole group of remote mortality in 75.0%, 51.6% and 29.7%, respectively. The use of endoscopic methods of hemostasis in conjunction with the post-hemorrhagic rehabilitation algorithm allowed increasing the likelihood of early implementation of radical correction of portal hypertension and thus achieving the best results of three years of recurrence-free flow in the main group - 68.1%.

В современной гепатологии хронические диффузные заболевания печени остаются актуальной социально-эпидемиологической и клинической проблемой [6,8]. Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПЖ), которое развивается у 80% больных циррозом печени (ЦП) с портальной гипертензией (ПГ), является самым частым и опасным для жизни осложнением [5]. Риск его развития в течение первых двух лет после выявления варикозной трансформации вен пищевода составляет 30%, при этом ежегодно геморрагический синдром развивается у 12-15% пациентов с ВРВПЖ [2]. Средняя продолжительность жизни после первого пищеводно-желудочного кровотечения составляет около 19 месяцев. [7]. Смертность от первого кровотечения составляет 30-60%, а при декомпенсированной функции печени достигает 76-100% [1].

Единственно радикальным методом лечения ЦП является трансплантация печени, однако при отсутствии показаний к пересадке или невозможности ее выполнения по социально-правовым аспектам, основным направлением хирургического лечения этой категории пациентов является профилактика кровотечений из ВРВПЖ [4,6].

Среди всего спектра хирургических вмешательств особое внимание уделяется лечебно-профилактическим малоинвазивным технологиям. Основными преимуществами последних являются не только низкая травматичность по сравнению с традиционными операциями, но и возможность их

применения даже у самых тяжелых больных, особенно в urgentной хирургии кровотечений портального генеза [3].

В этом ряду наиболее перспективными и конкурентоспособными являются различные методики эндоскопических вмешательств на ВРВПЖ. Развитие этих технологий позволило вывести их в разряд «метода первой линии» как на высоте кровотечения, так и при высоком риске его развития [1,4].

Не менее дискуссионными являются вопросы прогностической оценки результатов эндоскопических вмешательств и определения риска рецидива пищеводно-желудочных геморрагий, что требует стратифицированного подхода к исследованию выживаемости больных ЦП после выполнения этих методик. Другим спорным фактором является доступность эндоскопического вмешательства, что нередко неоправданно расширяет показания к его применению. Паллиативный характер локального воздействия на ВРВПЖ не всегда удовлетворяет потребности клинической практики и обуславливает необходимость изучения целесообразности и эффективности сочетания эндоскопических технологий с другими хирургическими вмешательствами, в частности комбинирования с различными вариантами декомпрессивных или разобщающих операций.

#### Цель исследования

Оценка эффективности профилактических эндоскопических вмешательств и прогнозирование риска развития кровотечений из ВРВПЖ.



**Материал и методы**

Для оценки эффективности эндоскопических вмешательств в исследование включены 449 больных ЦП с ПГ в возрасте от 19 до 66 лет (средний возраст 38,2±1,4 года), поступивших с кровотечением из ВРВПЖ или угрозой его рецидива в отделение портальной гипертензии и панкреатодуоденальной зоны АО «Республиканский специализированный центр хирургии им. акад. В. Вахидова» в 1996-2015 гг. Мужчин было 289 (64,3%), женщин – 160 (35,7%).

Все больные были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 239 больных, получавших лечение в 2008-2015 гг., в контрольную группу – 210 больных, находившихся на лечении в 1996-2007 гг. В основной группе эндоскопические вмешательства применялись значительно шире как с целью профилактики, так и по экстренным показаниям.

Из анализа отдаленных результатов исключены 72 больных, которым на фоне неэффективности эндоско-

**Результаты исследования**

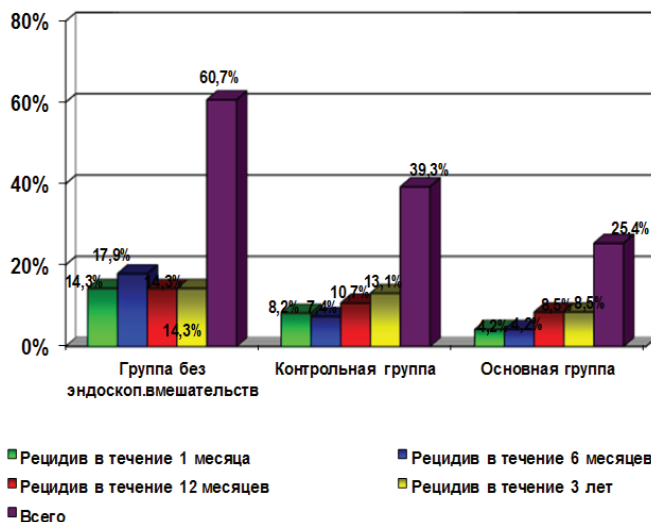
Основным параметром для оценки отдаленных результатов явился анализ рецидивов кровотечений из ВРВПЖ. С учетом выполненных у части больных декомпрессивных операций в этот анализ пациенты после ПСШ не включались. В течение одного месяца после выписки в различные клиники республики с рецидивом геморрагического синдрома поступили 10 (8,2%) из прослеженных 122 больных контрольной группы и 5 (4,2%) пациен-

тического гемостаза были выполнены различные варианты экстренных разобщающих операций. Данные о числе больных, которых наблюдали в отдаленный период, приведены в таблице 1.

**Таблица 1**  
**Число больных, прослеженных в отдаленный период после эндоскопических вмешательств, абс. (%)**

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	Всего
Выписаны (без экстренной операции)	173 (82,4)	215 (90,0)	388 (86,4)
Выпали из исследования	34 (16,2)	38 (15,9)	72 (16,0)
Выполнение ПСШ в ранние сроки после кровотечения	17 (8,1)	59 (24,7)	76 (16,9)
Только эндоскопические вмешательства	122 (58,1)	118 (49,4)	240(53,5)
Эндоскопические вмешательства + ПСШ	139 (66,2)	177 (74,1)	316 (70,4)

тов из 118 основной группы. В течение 6 месяцев кровотечение развилось соответственно еще у 9 (7,4%) и 5 (4,2%) пациентов. В сроки от 6 до 12 месяцев это осложнение отмечалось еще у 13 (10,7%) и 10 (8,5%) наблюдаемых, до 3-х лет – у 16 (13,1%) и 10 (8,5%). В целом к трем годам наблюдения рецидивы кровотечения развились у 48 (39,3%) больных контрольной и у 30 (25,4%) пациентов основной группы (рис. 1).



**Рис. 1. Частота рецидива кровотечений из ВРВПЖ после эндоскопических вмешательств.**

Интересным представляется анализ не только в группах сравнения, но и среди пациентов, у которых гемостаз был достигнут только консервативными мероприятиями, включая зонд Блекмора – Сенгстайкена. Из 28 таких больных кровотечение в трехлетний период наблюдения развилось у 17 (60,7%), причем у 13 (46,4%) – уже в сроки до года после первичного эпизода.

В зависимости от причины летального исхода в отдаленном периоде были выделены больные с прогрессированием ЦП и рецидивом геморрагического синдрома. В различные сроки от нарастающей печеночной недостаточности умирали от 5 (4,1%) до 15 (12,3%) в контрольной группе и от 3 (2,5%) до 10 (8,5%) в основной группе, от кровотечения – соответственно от 4 (3,3%) до 9 (7,4%) и от 2 (1,7%) до 4 (3,4%) (табл. 2).

**Таблица 2**  
**Причины летальных исходов в отдаленные сроки наблюдения после эндоскопических вмешательств среди пациентов контрольной (числитель) и основной (знаменатель) групп, абс. (%)**

Срок наблюдения	Прогрессирование ЦП	Рецидив кровотечения	Всего
До 1 мес.	5 (4,1) 3 (2,5)	4 (3,3) 2 (1,7)	9 (7,4) 5 (4,2)
До 6 мес.	9 (7,4) 5 (4,2)	4 (3,3) 3 (2,5)	13 (10,7) 8 (6,8)
До 1-го года	12 (9,8) 6 (5,1)	5 (4,1) 2 (1,7)	17 (13,9) 8 (6,8)
До 3-х лет	15 (12,3) 10 (8,5)	9 (7,4) 4 (3,4)	24 (19,7) 14 (11,9)
Итого	41 (33,6) 24 (20,3)	22 (18,0) 11 (9,3)	63 (51,6) 35 (29,7)

Клиническая медицина

Следует отметить еще раз, что кровотечение провоцирует прогрессирование печеночной недостаточности, и даже при успешной остановке рецидива геморрагического синдрома у части больных после выписки из медицинских учреждений отмечается отсутствие эффекта от консервативной терапии и прогрессирование печеночной недостаточности.

В целом в контрольной группе в отдаленный период до 3-х лет 41 (33,6%) больной умер от нарастающей печеночной недостаточности и 22 (18%) – от геморрагий. В основной группе таких пациентов были меньше – 24 (20,3%) и 1 (9,3%). Летальность среди больных с кровотечением контрольной группы составила 45,8% (умерли 22 из 48 больных), основной – 36,7% (умерли 11 из 30) (рис. 2).

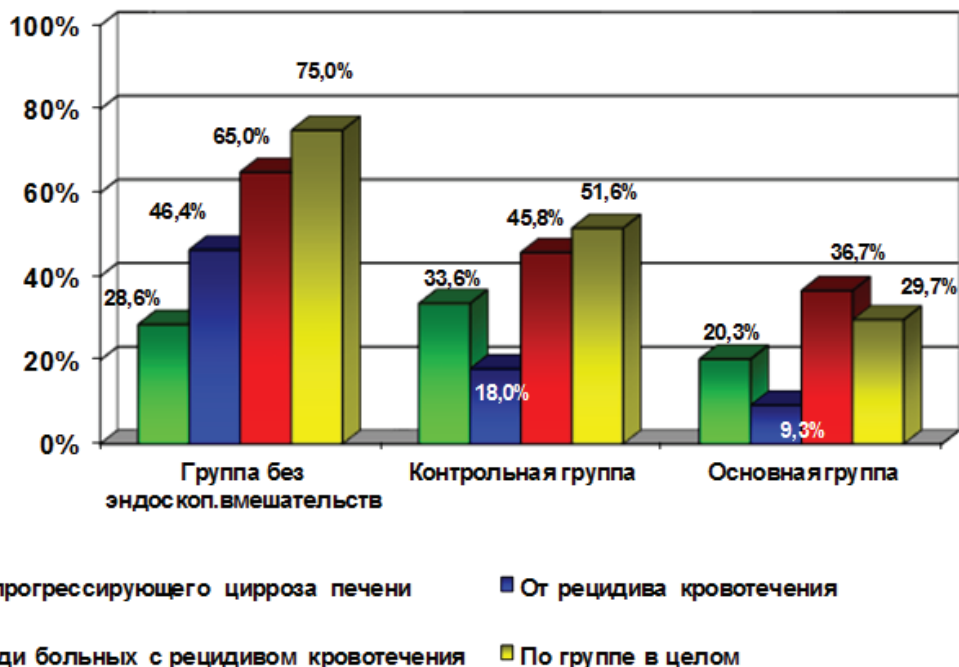


Рис. 2. Причины летальных исходов в сроки до 3-х лет наблюдения среди больных после эндоскопических вмешательств.

Следовательно, в сроки до 3-х лет после кровотечения из ВРВПЖ 20,3-28,6% пациентов умирают от прогрессирующего ЦП, на фоне рецидива кровотечения – 46,4% больных после консервативного лечения, 18,0% – при применении эндоскопических технологий профилактики и 9,3% – при их сочетании с декомпрессивными операциями (ПСШ). В целом же в отдаленные сроки наблюдения летальность в группах составила соответственно 75,0, 51,6 и 29,7%.

Таким образом, прогностическое значение профилактических эндоскопических вмешательств заключается в снижении риска рецидивов кровотечений из ВРВПЖ в сроки наблюдения до 3-х лет с 60,7% (среди пациентов без эндоскопических манипуляций) до 39,3%, а постгеморрагической летальности – с 46,4 до 18,0%.

Проведенный анализ показал, что больных без рецидивов кровотечения из ВРВПЖ только при выполнении эндоскопических вмешательств было 33 (27%) в контрольной группе и 64 (54,2%) – в основной. При этапной тактике с выполнением ПСШ после эндоскопических вмешательств таких пациентов было соответственно 45 (32,4%) и 109 (61,6%). Из числа выжившего 81 больного ЦП, у которых были выполнены эндоскопические вмешательства, в отдаленном периоде рецидивов кровотечений удалось избежать 33 (40,7%) пациентам контрольной и 94 (68,1%) – основной группы. При комбинировании эндоскопии и ПСШ среди выживших больных ЦП без рецидивов пережили отдаленный период наблюдения соответственно 45 (45,9%) (из 98 больных) и 102 (71,2%) (из 153). Из числа больных, у которых не проводились никакие эндоскопические вмешательства и пациенты получали только консервативную терапию только 3 (10,7%) удалось избежать рецидива кровотечения, что указывает на

низкую эффективность изолированных терапевтических попыток снижения риска рецидива геморрагического синдрома (рис. 3). Таким образом, у больных ЦП в условиях субкомпенсированного и компенсированного функционального резерва гепатоцитов выполнение эндоскопических вмешательств для профилактики кровотечения из ВРВПЖ увеличивает вероятность безрецидивного течения в сроки до 3-х лет наблюдения с 10,7 до 40,7%. Применение эндоскопических методик гемостаза в совокупности с разработанным алгоритмом постгеморрагической реабилитации позволило в ранние сроки увеличить вероятность выполнения ранней радикальной коррекции ПП с 8,1 до 24,7% и соответственно достигнуть наилучших показателей трехлетнего безрецидивного течения в основной группе – 71,2%.

Динамическое наблюдение за пациентами показало, что применение только эндоскопических вмешательств позволило достичь полной эрадикации вен только у 28 (11,7%) (из 240). Поэтапное проведение нескольких сеансов лигирования и склеротерапии у этих пациентов позволило добиться снижения степени ВРВП до усиления венозного рисунка или полного исчезновения. Примечательно, что наиболее эффективная эрадикация отмечалась у лиц старше 50 лет – у 6 (18,2%) из 33. У лиц до 30 лет этот показатель составил 7,9% (у 6 из 76 пациентов), до 50 лет – 12,2% (у 16 из 131 больного) (рис. 4).

Таким образом, у больных ЦП выполнение только лечебно-профилактических эндоскопических вмешательств позволяет достичь полной эрадикации ВРВПЖ в 11,7% случаев с минимальным значением этого показателя среди пациентов до 30 лет (7,9%) и максимальным в возрастной группе старше 50 лет (18,2%).

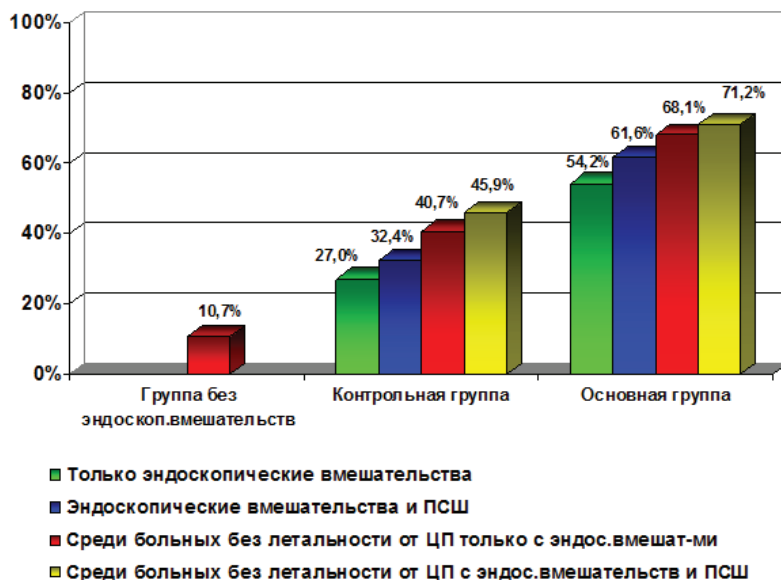


Рис. 3. Доля больных без рецидивов кровотечения из ВРВПЖ после эндоскопических вмешательств.

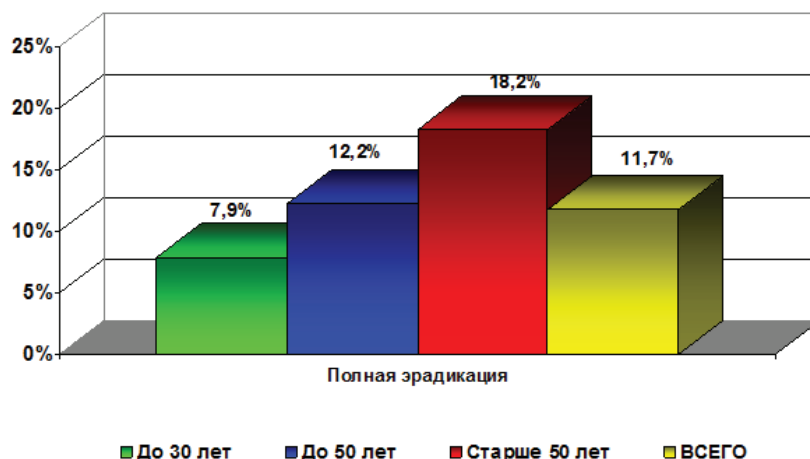


Рис. 4. Вероятность достижения полной эрадикации ВРВ пищевода.

**Выводы**

1. В сроки до 3-х лет после кровотечения из ВРВПЖ 20,3-28,6% пациентов умирают от прогрессирующего ЦП, на фоне рецидива кровотечения погибают 46,4% пациентов в группе с консервативной тактикой ведения больных, 18,0% – при применении эндоскопических технологий профилактики и 9,3% – при их сочетании с декомпрессивными операциями (ПСШ), обусловив отдаленную летальность в целом по группам соответственно в 75,0, 51,6 и 29,7%.

2. Прогностическое значение профилактических эндоскопических вмешательств определяется уровнем снижения риска развития кровотечений из ВРВПЖ. Так, только при консервативной профилактике в сроки до 3-х лет наблюдения осложнение рецидивирует у 60,7% больных с показателем постгеморрагической летальности 46,4%, тогда как их выполнение снижает эти значения соответственно до 39,3 и 18,0%.

3. У больных ЦП в условиях суб- и компенсированного функционального резерва гепатоцитов выполнение эндоскопических вмешательств для профилактики кровотечения из ВРВПЖ увеличивает вероятность безрецидивного течения в сроки до 3-х лет наблюдения с 10,7 до 40,7%.

4. Применение эндоскопических методик гемостаза в совокупности с разработанным алгоритмом постгеморрагической реабилитации позволили в ранние сроки увеличить вероятность выполнения ранней радикальной коррекции ПГ с 8,1 до 24,7% и соответственно достичь

наилучших показателей трехлетнего безрецидивного течения в основной группе – 68,1%.

5. У больных ЦП монополюсное выполнение лечебно-профилактических эндоскопических вмешательств позволяет достичь полной эрадикации ВРВПЖ только в 11,7% случаев, с минимальным значением этого показателя среди пациентов до 30 лет (7,9%) и максимальным в возрастной группе старше 50 лет (18,2%).

**Литература**

1. Назыров Ф.Г., Девятов А.В., Бабаджанов А.Х. Сводный анализ результатов и конкурентные перспективы портосистемного шунтирования у больных циррозом печени // *Анналы хир. гепатол.* – 2015. – Т. 20, №2. – С. 31-40.
2. Шерцингер А.Г., Жигалова С.Б., Мелкумов А.Б., Манукьян В.Г. Варикозное расширение вен желудка у больных портальной гипертензией: диагностика и лечение // *Анналы хир. гепатол.* – 2010. – Т. 15, №3. – С. 84-94.
3. Figueiredo A., Romero-Bermejo F., Perdigoto R., Marcelino P. The End-Organ Impairment in Liver Cirrhosis: Appointments for Critical Care // *Crit. Care Res. Pract.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 13.
4. Holster I.L., Tjwa E.T., Moelker A. et al. Covered TIPS vs endoscopic therapy + B-blocker for prevention of variceal rebleeding // *Hepatology.* – 2015. – Vol. 30.
5. Romcea A.A., Tanțău M., Seicean A., Pascu O. The etiology of upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients // *Clujul Med.* – 2013. – Vol. 86, №1. – P. 21-23.
6. Stine J.G., Shah P.M., Cornella S.L. et al. Portal vein thrombosis, mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis: A meta-analysis // *Wld J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 27, №7. – P. 2774-2780.

Клиническая медицина



7. Wiegand J., Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis-part 1 of a series on liver cirrhosis. // Dtsch. Arztebl. Int. – 2013. – Vol. 110, №6. – P. 85-91.

8. Williams M.J., Hayes P. Improving the management of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis // Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – Vol. 7. – P. 1-11.

#### **ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВА КРОВОТЕЧЕНИЙ ПОРТАЛЬНОГО ГЕНЕЗА**

Назыров Ф.Г., Девятов А.В., Бабаджанов А.Х., Джуманиязов Д.А.

**Цель:** оценка эффективности профилактических эндоскопических вмешательств и прогнозирование риска развития кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПЖ). **Материал и методы:** в исследование включены 449 больных циррозом печени (ЦП) с портальной гипертензией в возрасте от 19 до 66 лет (средний возраст  $38,2 \pm 1,4$  года), поступивших с кровотечением из ВРВПЖ или угрозой его рецидива в отделение портальной гипертензии

и панкреатодуоденальной зоны АО «Республиканский специализированный центр хирургии им. акад. В. Вахидова» в 1996-2015 гг. Мужчин было 289 (64,3%), женщин – 160 (35,7%). **Результаты:** у больных ЦП выполнение только лечебно-профилактических эндоскопических вмешательств позволяет достичь полной эрадикации ВРВПЖ в 11,7% случаев с минимальным значением этого показателя среди пациентов до 30 лет (7,9%) и максимальным в возрастной группе старше 50 лет (18,2%). **Выводы:** применение эндоскопических методов гемостаза в совокупности с разработанным алгоритмом постгеморрагической реабилитации позволили в ранние сроки увеличить вероятность выполнения ранней радикальной коррекции ПГ и соответственно достигнуть наилучших показателей трехлетнего безрецидивного течения.

**Ключевые слова:** цирроз печени, портальная гипертензия, варикозно-расширенные вены пищевода и желудка, эндоскопические вмешательства, рецидивы.

## ПРИЧИНЫ ГЕНЕРАЛИЗАЦИИ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Охунов А.О., Бабаджанов Б.Д., Пулатов У.И., Косимов У.К., Султанов Н.Х.

## ҚАНДЛИ ДИАБЕТ НЕГИЗИДА ЮМШОҚ ТЎҚИМАЛАРНИНГ ЙИРИНГЛИ-ЯЛЛИҒЛАНИШ КАСАЛЛИКЛАРИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ИНФЕКЦИЯНИНГ КЕНГ ТАРҚАЛИШ САБАБЛАРИ

Охунов А.О., Бабаджанов Б.Д., Пулатов У.И., Косимов У.К., Султанов Н.Х.

## CAUSES OF GENERALIZED INFECTION IN PATIENTS WITH PURULENT-INFLAMMATORY DISEASES OF SOFT TISSUES ON THE BACKGROUND OF DIABETES

Ohunov A.O., Babadjanov B.D., Pulatov U.I., Kosimov U.K., Sultanov N.H.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** қандли диабет негизда юмшоқ тўқималарнинг йирингли-яллиғланиш касалликлари бўлган беморларда инфекциянинг кенг тарқалиши ва сепсиснинг турли шакллари ривожланишини аънанавий ва янги диагностик усуллар ёрдамида ўрганиш. **Материал ва усуллар:** Республика йирингли хирургия ва қандли диабетнинг хирургик асоратлари марказининг клиникасига 2005-2011 йилларда даволанган қандли диабет негизда ривожланган юмшоқ тўқималарнинг йирингли-яллиғланиш касаллиги бўлган 73 беморларнинг даволаш натижалари таҳлил қилинган. **Натижа:** информацион аҳамиятли бўлган SIRS хусусиятлари билан бир қаторда прокальцитонин ва яллиғланиш цитокинлари ИЛ-1b, ИЛ-6, TNF- $\alpha$  яллиғланиш жараёнлари кенг тарқалишининг маркерлари бўлиб ҳисобланади. Уларни даволаш самарадорлигини баҳолашда ва сепсис ривожланишининг профилактикасида қўллаш мумкин. Қандли диабет негизда ривожланган юмшоқ тўқималарнинг йирингли-яллиғланиш жараёнларини кенг тарқалишининг ўзига хос хусусиятларидан бири бўлиб клиник белгиларнинг суст бўлишидир. **Хулоса:** беморлар ҳолатини баҳолашда бу лаборатор усулларнинг диагностик қийматини объективлаш мақсадида интеграл усуллар ишлаб чиқиш талаб қилинади, улар даволаш-диагностика тизимини унифицирлаш имкониятини беради.

**Калит сўзлар:** қандли диабет, хирургик инфекция, сепсис, йирингли-яллиғланиш жараёнлар, яллиғланиш медиаторлари.

**Objective:** To study the generalization of infection and different forms of sepsis in patients with purulent-inflammatory diseases of soft tissues on the background of diabetes mellitus using new and traditional methods of diagnosis of sepsis. **Materials and Methods:** We analyzed the results of treatment of 73 patients with purulent-inflammatory diseases of soft tissues on the background of diabetes, who received in-patient treatment in the Republican center of purulent surgery and surgical complications of diabetes mellitus of the MOH of the Republic of Uzbekistan in 2005-2011 for urgent reasons. **Results:** Procalcitonin and proinflammatory cytokines IL-1b, IL-6, TNF- $\alpha$  are markers of generalization of inflammatory process, along with signs of SIRS, having informational value. These markers can undoubtedly be used in assessing the effectiveness of the therapy and prevention of sepsis. The special feature of the course of purulent-inflammatory diseases of soft tissues in patients with diabetes is the effacement of clinical signs of generalization. **Conclusions:** With the aim of objectifying the diagnostic value of these laboratory methods for the evaluation of patient's condition the development of integrated methods is required that, in turn, will allow unifying the system of medical-diagnostic algorithm.

**Key words:** diabetes mellitus, surgical infection, sepsis, suppurative inflammation, mediators of inflammation.

До настоящего времени гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей (ГВЗМТ) остаются той областью хирургии, на которую обращают мало внимания специалисты как поликлинического, так и стационарного звена. Значимость проблемы ГВЗМТ подчеркивается тем фактом, что в структуре причин первичной обращаемости к общему хирургу их частота достигает 70% [1,12]. В структуре нозокомиальных инфекций частота ГВЗМТ (послеоперационные нагноения, постинъекционные осложнения и т.д.) достигает 36%, в России – 24% [2,5].

Анализ данных литературы показал, что гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей являются наиболее частой причиной обращения пациентов за хирургической помощью. Так, 10% госпитализаций в Великобритании составляют больные с данной патологией. В США гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей являются причиной 333 тыс. госпитализаций в год [10,11].

Особое значение в этиологии и патогенезе ГВЗМТ имеет сопутствующая патология в виде сахарного диабета (СД) [7-9]. Известно, что происходящие при сахарном диабете специфические изменения создают благоприятные условия для возникновения и прогрессирующего развития ГВЗМТ. Особенностью течения ГВЗМТ на фоне сахарного диабета являются стертость клинической картины,

частое сочетание патологического процесса с тяжелым сепсисом, полиорганной дисфункцией, что обуславливает высокую летальность [4,6,11,12]. Актуальность этой проблемы объясняет все возрастающим уровнем распространенности СД и его многочисленных осложнений, являющихся основной причиной инвалидности и смерти людей в индустриально развитых странах [3,7].

### Цель исследования

Изучение генерализации инфекции и различных форм сепсиса у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей на фоне сахарного диабета с использованием новых и традиционных методов диагностики сепсиса.

### Материал и методы

Проанализированы результаты лечения 73 больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей на фоне сахарного диабета, находившихся на стационарном лечении в Республиканском центре гнойной хирургии и хирургических осложнений сахарного диабета МЗ РУз в 2005-2011 гг. Все больные поступали в клинику, как правило, по неотложным показаниям. Все они были всесторонне обследованы с применением современных клинико-биохимических и инструментальных методов. Больные с ГВЗМТ на фоне СД различались по тяжести общего состояния, выраженности эндотоксикоза и симптомов сепсиса, а также

степени распространенности гнойно-некротического процесса, интенсивности его прогрессирования. Общая клиническая симптоматика варьировала в зависимости от причины развития ГВЗМТ, ее локализации, состояния пациента на момент заболевания и его возраста.

**Результаты и обсуждение**

Известно, что существует прямая корреляционная зависимость между распространенностью гнойного процесса и тяжестью состояния больного, степенью эндотоксикоза, частотой развития тяжелого сепсиса и прогнозом заболевания. В общей сложности ГВЗМТ на фоне СД достигали стадии сепсиса (по международной классификации Чикагской согласительной конференции 1992 г.) у 57,5% обследованных, сопровождаясь 2-4 симптомами SIRS. У 9,6% пациентов было констатировано наличие тяжелого сепсиса за счет присоединения полиорганной дисфункции. У 6,8% пациентов диагностирован септический шок.

В динамике проводимого комплекса лечебных мероприятий уже на 3-и сутки отмечалось существенное уменьшение числа больных с сепсис-синдромом (23 больных – 33,8%) и септическим шоком (3 больных – 4,4%) (табл. 1). Однако на этом фоне число пациентов с тяжелым сепсисом увеличилось до 9 (13,2%), вероятно, за счет усугубления течения гнойно-воспалительного процесса, а в ряде случаев в связи с разрешением шокового состояния.

*Количество септических осложнений у больных с ГВЗМТ на фоне СД, абс. (%)*

Вид септического осложнения	При поступлении	3-и сут	5-е сут	7-е сут
Без сепсиса	31 (42,4)	33 (48,5)	45 (67,1)	58 (87,7)
Сепсис-синдром	30 (41,1)	23 (33,8)	9 (13,4)	2 (3)
Тяжелый сепсис	7 (9,6)	9 (13,2)	12 (17,9)	6 (9)
Септический шок	5 (6,8)	3 (4,4)	1 (1,5)	-
Всего	73 (100)	68 (100)	67 (100)	66 (100)
Общая летальность	-	5 (6,8)	6 (8,2)	7 (9,6)

Данная тенденция отмечалась и на 5-е сутки проводимого лечения, когда число больных с сепсис-синдромом и септическим шоком уменьшилось, а число больных с тяжелым сепсисом возросло. Это обстоятельство подтверждало наше предположение о том, что выход больных из шокового состояния не гарантирует благополучный исход гнойно-септического процесса. В частности, наличие сопутствующего сахарного диабета способствует сохранению у больных отягощенного морбидного фона с тяжелым сепсисом.

На фоне проводимого лечения отмечается постепенное снижение удельного веса тяжелого сепсиса и септического шока. Лишь на 7-е сутки проводимого лечения септические осложнения отмечались у 12% пациентов, главным образом, за счет наличия тяжелого сепсиса (9%) и сепсис-синдрома (3%). У 58 больных была достигнута ликвидация септического осложнения с нормализацией течения гнойно-воспалительного процесса.

Анализ летальных исходов у больных с ГВЗМТ на фоне СД позволил выявить наличие определенной взаимосвязи с клинико-патогенетическими формами септических осложнений. В общей сложности из числа больных с ГВЗМТ на фоне СД умерли 7 (9,6%).

В хронологическом порядке летальные исходы распределились в следующей порядке. В день поступления в связи с прогрессирующим септическим шоком на фоне тяжелой формы ГВЗМТ умер 1 (1,36%) больной. В последующем, на 3-5-е сутки лечения в результате тяжелого сепсиса умерли еще 5 больных. На 7-е сутки лечения умер еще 1 (1,36%) пациент также в связи с прогрессирующим тяжелого сепсиса.

Таким образом, при проведении традиционных методов лечения ГВЗМТ у пациентов с СД осложнения наблюдались у 42 (57,5%) больных, летальность составила 9,6% (7 больных). Основной причиной летальных исходов была генерализация гнойно-септического процесса. Исходя из этого, можно констатировать, что при традиционных методах лечения ГВЗМТ на фоне СД сохраняется высокий риск генерализации гнойно-септического процесса, который приводит к летальному исходу. В связи с этим нам представляется, что проведение более подробного анализа причин развития септических осложнений у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей на фоне сахарного диабета позволит пересмотреть причинно-следственные закономерности фатальных исходов.

Анализ септических проявлений у больных с ГВЗМТ на фоне СД показал, что при поступлении пациентов в клинику преобладали синдромы системно-воспалительной реакции (SIRS) – SIRS2 и SIRS3 (соответственно у 23,3 и 21,9%) (табл.2). У 18 (24,7%) пациентов признаки SIRS отсутствовали (SIRS0).

По мере проведения традиционных методов лечения число больных с регрессией количества признаков SIRS увеличивалось. Так, на 3-и число больных с частотой проявления признаков SIRS распределилось следующим образом: SIRS1/SIRS3/SIRS2/SIRS4. У 22,1% наблюдаемых пациентов какие-либо признаки SIRS отсутствовали. На 5-е и 7-е сутки проводимого традиционного метода дисперсия распределения больных с септическими проявлениями ГВЗМТ на фоне СД была фактически идентичной и распределилась следующим образом: SIRS1/SIRS2/SIRS3/SIRS4.

Таким образом, анализ динамики септических проявлений у больных с ГВЗМТ на фоне СД свидетельствует, с одной стороны, что, несмотря на проведенные традиционные методы лечения даже на 5-е и 7-е сутки все еще есть больные с SIRS4. С другой стороны, распределение больных в зависимости от количественной характеристики проявления септических осложнений диктует необходимость оценки каждого из симптомов проявления данного заболевания. Анализ частота проявлений отдельных признаков SIRS у больных в динамике течения ГВЗМТ на фоне СД показал, что при поступлении у 73 больных имелся всего 131 признак. В общей сложности с учетом числа больных, у которых признаков SIRS не было, данный показатель составил 87,9%.

*Таблица 2  
Количество септических проявлений у больных с ГВЗМТ на фоне СД, абс. (%)*

Количество признаков сепсиса	При поступлении	3-и сут	5-е сут	7-е сут
SIRS0	18 (24,7)	15 (22,1)	23 (34,3)	37 (56,1)
SIRS1	13 (17,8)	18 (26,5)	22 (32,8)	21 (31,8)
SIRS2	17 (23,3)	13 (19,1)	13 (19,4)	5 (7,6)
SIRS3	16 (21,9)	14 (20,6)	6 (8,95)	2 (3,0)
SIRS4	9 (12,3)	8 (11,7)	3 (4,55)	1 (1,5)
Всего	73 (100)	68 (100)	67 (100)	66 (100)
Общая летальность	-	5 (6,8)	6 (8,2)	7 (9,6)

Уже на 3-и сутки лечения больных с ГВЗМТ на фоне СД абсолютное количество зарегистрированных признаков SIRS уменьшилось. Однако в процентном отношении этот показатель не имел существенных различий с предыдущим сроком наблюдения. На 5-е и 7-е сутки проводимого лечения количество зарегистрированных признаков SIRS у больных с ГВЗМТ на фоне СД существенно уменьшалось в абсолютном цифровом значении соответственно в 1,7 и в 3,2 раза. В процентном соотношении к общему числу зарегистрированных признаков этот показатель существенно изменился лишь на 7-е сутки.

С целью оценки степени генерализации воспалительного процесса у больных в динамике течения ГВЗМТ на фоне СД определяли в сыворотке крови уровень диагностических маркеров сепсиса: прокальцитонина, провоспалительных цитокинов ИЛ-1b, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (табл. 3).



**Таблица 3**  
Содержание диагностических маркеров генерализации инфекции в сыворотке крови у больных с ГВЗМТ на фоне СД в динамике лечения, М±т

маркер генерализации инфекции	При поступлении, n=73	3-и сут, n=70	5-е сут, n=68	7-е сут, n=66
Прокальцитонин, нг/мл	17,15±5,4	14,55±1,4*	12,74±1,1*	4,11±0,98*
ИЛ-1b, пкг/мл	21,02±8,4	22,85±3,5*	16,6±1,5*	9,12±1,2*
ИЛ-6, пкг/мл	35,6±8,9	38,3±7,4*	38,2±2,2*	23,7±2,4*
TNF-α, пкг/мл	21,4±4,2	21,4±2,1*	21,3±2,5*	10,9±1,1*

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$  по сравнению с данными при поступлении в клинику.

Как видно из полученных данных, у больных с ГВЗМТ на фоне сахарного диабета в динамике проводимого лечения определялось стабильное изменение изучаемых показателей. Уровень прокальцитонина в сыворотке крови, при поступлении пациентов в клинику составивший в среднем 17,15±5,4 нг/мл в большей степени свидетельствовал о наличии сепсиса. В динамике лечения, на 7-е сутки этот показатель снизился до 4,1±0,98 нг/мл, оставаясь, однако, выше нормальных значений в среднем в 82 раза.

Изменения концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных с ГВЗМТ на фоне СД в динамике лечения были не однозначными. Наиболее высокий уровень зарегистрирован у провоспалительного цитокина ИЛ-6, который при поступлении пациентов с ГВЗМТ на фоне СД превышал значения ИЛ-1b и TNF-α в среднем в 1,7 раза.

В динамике на 3-и и 5-е сутки лечения содержание провоспалительного цитокина ИЛ-6 увеличился до 38,3±7,4 пкг/мл, а на 7-е сутки уровень данного маркера по сравнению с исходными значениями снизился в 1,5 раза.

Подобные изменения были характерны и для провоспалительного цитокина ИЛ-1b, уровень которого на 7-е сутки лечения было меньше исходного в 2,3 раза. В то же время динамика изменения концентрации провоспалительного цитокина TNF-α характеризовалась стабильными значениями на 3-и и 5-е сутки лечения. Уменьшение данного показателя на 7-е сутки проводимого лечения было также существенным (почти в 2 раза).

В целом следует отметить, что выявленные нами изменения в содержании провоспалительных цитокинов в крови у больных с ГВЗМТ на фоне СД подтвердило общеизвестные данные об их роли в генерализации инфекции. Однако сохранение высоких значений при условии проводимого лечения на протяжении пяти суток свидетельствовало о расхождении заключения между наличием септического осложнения и его видом. В этой связи мы решили проанализировать характер изменения диагностических маркеров сепсиса в крови в зависимости от вида его проявления.

Средние значения маркеров диагностики генерализации инфекции у больных в динамике течения ГВЗМТ на фоне СД свидетельствуют о неоднозначности происходящих перемен (табл. 4).

**Таблица 4**  
Средние значения маркеров диагностики генерализации инфекции у больных с ГВЗМТ на фоне СД, М±т

Септические проявления	Маркер генерализации инфекции			
	РСТ, нг/мл	ИЛ-1b, пкг/мл	ИЛ-6, пкг/мл	TNF-α, пкг/мл
Без сепсиса, n=31	1,99±0,09	7,4±1,12	14,4±2,1	3,15±0,52
Сепсис-синдром, n=30	4,75±0,57*	17,85±2,4*	33,9±9,4*	12,3±0,98*
Тяжелый сепсис, n=7	17,75±5,2*	19,2±1,54*	44,2±10,4*	27,9±1,4*
Септический шок, n=5	34,5±2,8*	33,53±8,4*	54,7±12,4*	42,4±5,2*

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами с отсутствием признаков ССВР.

Уровень прокальцитонина у больных с септическим течением ГВЗМТ был выше нормальных значений (0,05 нг/

мл) в 39,8 раза, что, вероятно, связано с особенностями течения данного патологического процесса у больных на фоне сахарного диабета. У больных с ГВЗМТ с сепсис-синдромом содержание прокальцитонина в сыворотке крови превышало норму в 95 раз. В то же время по сравнению с предыдущей группой данный показатель был выше лишь в 2,4 раза. Тяжелый сепсис, а особенно септический шок, характеризовались самыми высокими значениями уровня прокальцитонина в сыворотке крови у больных с ГВЗМТ на фоне СД, который был выше нормы соответственно в 355 и 690 раз.

Таким образом, концентрация прокальцитонина в крови у больных с ГВЗМТ на фоне СД повышается пропорционально тяжести инфекционного процесса. Локальные воспалительные очаги не сопровождаются значительным выбросом прокальцитонина в кровь (уровень прокальцитонина в среднем составлял 1,99±0,09 нг/мл). При наличии генерализации инфекции уровень прокальцитонина превышает 2 нг/мл (самый высокий уровень прокальцитонина отмечается у больного с септическим шоком – 34,5±2,8 нг/мл). Соответственно тест на прокальцитонин обладает высоким диагностическим потенциалом и рекомендуется для рутинного использования в стационаре.

Содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1b, ИЛ-6 и TNF-α также имело тенденцию к достоверному повышению, однако менее выражено, чем прокальцитонин. В частности, уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1b у больных с сепсис-синдромом превышал норму в 2,4 раза. При тяжелом сепсисе этот показатель был выше в 2,6 раза, а у больных с септическим шоком – в 4,5 раза ( $p < 0,05$ ).

Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-6 в плазме крови больных с сепсис-синдромом превышало нормативные значения в 2,3 раза, а при тяжелом сепсисе – в 3,1 раза. Максимальное значение данного показателя зарегистрировано у пациентов с септическим шоком, у которых этот показатель был выше нормы в 3,8 раза.

Провоспалительный цитокин TNF-α реагировал на изменения септического вида осложнения более значительно, чем изученные показатели. Во всех случаях развития септических осложнений у больных с ГВЗМТ на фоне СД отмечалось утяжеление патологического процесса. При сепсис-синдроме данный показатель превышал нормальные значения в 3,9 раз, при тяжелом сепсисе – в 8,9 раза, а при септическом шоке – в 14,5 раза.

При определении содержания прокальцитонина у больных с ГВЗМТ на фоне СД в зависимости от вида септического проявления во все сроки исследования выявлено характерное распределение дисперсионного значения данного показателя (табл. 5). Септический шок характеризовался самыми высокими значениями содержания прокальцитонина в сыворотке крови, который находился в диапазоне от 30,2±2,5 до 39,7±3,1 нг/мл. В среднем уровень прокальцитонина в крови у больных с септическим шоком составил 34,5±2,8 нг/мл, а при тяжелом сепсисе – 17,75±5,2 нг/мл. Уровень прокальцитонина в сыворотке больных с сепсис-синдромом варьировал в диапазоне от 2,1±0,1 до 6,9±0,15 нг/мл.

У больных, у которых признаки септического осложнения отсутствовали, среднее значение прокальцитонина в сыворотке крови во все сроки исследования составляло 1,99±0,09 нг/мл, что свидетельствовало о генерализации воспалительного процесса при стергости клинических его признаков. То есть, иными словами, на фоне отсутствия общепризнанных признаков синдрома системной воспалительной реакции у больных с ГВЗМТ на фоне СД имело место повышение уровня прокальцитонина в сыворотке крови до уровня, свидетельствующего о наличии генерализации инфекции.

Справедливость нашего суждения доказывают изменения уровня прокальцитонина в сыворотке крови у больных, у которых отсутствовали признаки SIRS. При по-

ступлении уровень прокальцитонина в сыворотке крови составлял  $0,5 \pm 0,09$  нг/мл, на 3-и сутки он снижался до  $0,2 \pm 0,03$  нг/мл. На 5-е сутки лечения данный показатель достигал нормальных значений ( $0,05 \pm 0,0012$  нг/мл), которые сохранялись и на 7-е сутки ( $0,04 \pm 0,001$  нг/мл).

В целом следует отметить, что уровень прокальцитонина, являющегося основным маркером генерализации инфекции, у больных с ГВЗМТ на фоне СД превышал контрольные значения даже при наличии клинических признаков ССВР. Это обстоятельство было характерно в ранние сроки проводимого лечения. В последующем клинико-лабораторные данные проявления ССВР и уровень прокальцитонина имели схожесть в выражении патологической сущности процесса.

**Таблица 5**  
Содержание прокальцитонина (нг/мл) в сыворотке крови у больных в динамике течения ГВЗМТ на фоне СД,  $M \pm m$

Вид септического проявления	При поступлении	3-и сут	5-е сут	7-е сут
Без сепсиса, n=31	$0,5 \pm 0,09$	$0,2 \pm 0,03^*$	$0,05 \pm 0,0012^*$	$0,04 \pm 0,001^*$
Сепсис-синдром, n=30	$6,9 \pm 0,15$	$5,8 \pm 0,11^*$	$4,2 \pm 0,12^*$	$2,1 \pm 0,1^*$
Тяжелый сепсис, n=7	$21,5 \pm 1,2$	$18,7 \pm 0,95^*$	$16,5 \pm 0,88^*$	$14,3 \pm 0,42^*$
Септический шок, n=5	$39,7 \pm 3,1$	$33,5 \pm 2,4^*$	$30,2 \pm 2,5^*$	-

**Примечание.** \* -  $p < 0,05$  по сравнению с данными при поступлении в клинику.

Концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-1b у больных с ГВЗМТ на фоне СД при поступлении их в клинику варьировала в диапазоне от  $10,4 \pm 0,15$  до  $32,8 \pm 9,84$  пкг/мл. Среднее значение данного показателя составило в этот срок  $21,02 \pm 0,32$  пкг/мл (табл. 6). Анализ изменения концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-1b в зависимости от вида септического проявления распределилась в порядке уменьшения от септического шока до признаков сепсис-синдрома. При септическом шоке среднее значение концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-1b составило  $33,53 \pm 8,4$  пкг/мл, у больных с тяжелым сепсисом -  $19,2 \pm 1,54$  пкг/мл, с признаками сепсис-синдрома -  $17,85 \pm 1,49$  пкг/мл. Следует отметить, что при отсутствии признаков SIRS у больных при поступлении в клинику уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1b был равен  $10,4 \pm 0,15$  пкг/мл. При этом, несмотря на общую тенденцию к снижению данного показателя до  $4,1 \pm 0,1$  пкг/мл на 7-е сутки проводимого лечения, 3-е сутки все еще характеризовались относительно высокими его цифрами ( $9,8 \pm 0,24$  пкг/мл).

**Таблица 6**  
Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-1b (пкг/мл) в сыворотке крови у больных в динамике течения ГВЗМТ на фоне СД,  $M \pm m$

Вид септического проявления	При поступлении	3-и сут	5-е сут	7-е сут
Без сепсиса, n=31	$10,4 \pm 0,15$	$9,8 \pm 0,24$	$5,4 \pm 0,11$	$4,1 \pm 0,1$
Сепсис синдром, n=30	$18,5 \pm 2,14$	$18,5 \pm 2,45$	$17,4 \pm 1,98$	$17,0 \pm 1,55$
Тяжелый сепсис, n=7	$22,4 \pm 3,18$	$20,4 \pm 2,87$	$18,5 \pm 1,45$	$15,4 \pm 1,13$
Септический шок, n=5	$32,8 \pm 9,84$	$42,7 \pm 8,41$	$25,1 \pm 1,24$	-

**Примечание.** \* -  $p < 0,05$  по сравнению с данными при поступлении в клинику.

Следует отметить, что в данном случае, несмотря на отсутствие клинических признаков генерализации инфекции у больных с ГВЗМТ на фоне СД исследование провоспалительного цитокина свидетельствовало об обратном явлении. Еще одной особенностью изменения концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-1b у больных с ГВЗМТ на фоне СД является повышение его уровня на 3-и сутки лечения в случае развития септического шока, что, по-видимому, было связано с применением дополнительной агрессии в виде ХОГО.

Концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-6 у больных с ГВЗМТ на фоне СД при поступлении в клинику варьировала от  $10,2 \pm 0,49$  до  $54,5 \pm 12,8$  пкг/мл (табл. 7). Следует отметить, что концентрация ИЛ-6 нарастала по мере утяжеления септических проявлений.

При отсутствии септического осложнения ГВЗМТ на фоне СД применение традиционных методов лечения сопровождалось увеличением уровня концентрации ИЛ-6 на 3-и сутки до  $22,1 \pm 0,97$  пкг/мл. В последующие сроки у этих больных уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 оставался высоким. Вероятно, это обстоятельство было связано с поздней воспалительной реакцией организма, что характерно для данного маркера генерализации инфекции. Наше суждение подтверждают данные, полученные при обследовании больных с сепсис-синдромом (табл. 7).

**Таблица 7**  
Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-6 (пкг/мл) в сыворотке крови у больных в динамике течения ГВЗМТ на фоне СД,  $M \pm m$

Вид септического проявления	При поступлении	3-и сут	5-е сут	7-е сут
Без сепсиса, n=31	$10,2 \pm 0,49$	$22,1 \pm 0,97^*$	$15,8 \pm 0,12^*$	$18,5 \pm 0,34^*$
Сепсис-синдром, n=30	$32,1 \pm 2,7$	$33,6 \pm 2,1^*$	$36,8 \pm 1,85^*$	$33,2 \pm 2,4^*$
Тяжелый сепсис, n=7	$45,6 \pm 9,6$	$43,8 \pm 8,4^*$	$44,2 \pm 7,4^*$	$43,1 \pm 9,5^*$
Септический шок, n=5	$54,5 \pm 12,8$	$53,6 \pm 11,7^*$	$55,9 \pm 9,5^*$	-

**Примечание.** \* -  $p < 0,05$  по сравнению с данными при поступлении в клинику.

Умеренное повышение уровня данного маркера генерализации инфекции на 3-и и на 5-е сутки традиционного лечения оставалось сохранялось и на 7-е сутки исследования. Присоединение к септическому осложнению ГВЗМТ на фоне СД полиорганной дисфункции и септического шока на фоне высоких значений провоспалительного цитокина ИЛ-6 в сыворотке крови характеризовалось стабильными показателями.

Характер изменения содержания провоспалительного цитокина TNF-α в сыворотке крови у больных в динамике течения ГВЗМТ на фоне СД указывает на выраженную разницу между видами септического осложнения (табл. 8).

У больных с сепсис-синдромом уровень провоспалительного цитокина TNF-α варьировал в пределах от  $12,0 \pm 0,58$  до  $12,5 \pm 0,98$  пкг/мл, с тяжелым сепсисом - от  $26,4 \pm 1,44$  до  $28,5 \pm 1,47$  пкг/мл, с септическим шоком - от  $40,7 \pm 5,8$  до  $43,8 \pm 5,4$  пкг/мл (табл. 8).

**Таблица 8**  
Содержание провоспалительного цитокина TNF-α (пкг/мл) в сыворотке крови у больных в динамике течения ГВЗМТ на фоне СД,  $M \pm m$

Вид септического проявления	При поступлении	3-и сут	5-е сут	7-е сут
Без сепсиса, n=31	$2,7 \pm 0,45$	$2,8 \pm 0,52^*$	$3,7 \pm 0,12^*$	$3,4 \pm 0,1^*$
Сепсис-синдром, n=30	$12,4 \pm 1,24$	$12,5 \pm 0,98^*$	$12,4 \pm 0,55^*$	$12,0 \pm 0,58^*$
Тяжелый сепсис, n=7	$28,4 \pm 2,85$	$26,4 \pm 1,44^*$	$28,5 \pm 1,47^*$	$28,4 \pm 2,5^*$
Септический шок, n=5	$42,7 \pm 10,4$	$43,8 \pm 5,4^*$	$40,7 \pm 5,8^*$	-

**Примечание.** \* -  $p < 0,05$  по сравнению с данными при поступлении в клинику.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что диагностические маркеры генерализации воспалительного процесса наравне с признаками SIRS имеют информационную ценность. Эти маркеры, несомненно, можно использовать при оценке эффективности проводимой терапии и в профилактике развития сепсиса. При этом особенностью течения гнойно-воспалительного заболевания мягких тканей у больных сахарным диабетом являет-

ся стертость клинических признаков генерализации. Нам представляется, что с целью объективизации диагностической ценности этих лабораторных методов оценки состояния больного требуется разработка интегрированных методов, которые в свою очередь позволят унифицировать систему лечебно-диагностического алгоритма.

#### Литература

1. Горюнов С.В., Ромашов Д.В., Бутивщенко И.А. Гнойная хирургия. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. – 558 с.
2. Гумилевский Б.Ю., Гумилевская О.Л., Кабурнеева О.Г. Особенности иммунологических нарушений у пациентов перитонеального диализа с разной степенью риска развития перитонита // Вестн. Волгоградского мед. ун-та. – 2011. – №3. – С. 88-91.
3. Исмаилов С. Пути усовершенствования помощи больным сахарным диабетом в Узбекистане // Междунар. эндокринол. журн. – 2007. – №10.
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб: ООО Фолиант, 2008. – 552 с.
5. Сидорова Е.В. В-1 лимфоциты. Происхождение, дифференцировка, функции // Успехи соврем. биол. – 2009. – Т. 129, №1. – С. 27-38.
6. Ярилин А.А. Иммунология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
7. Чакрян С.А., Тимербулатов В.М., Моругова Т.В., Алибаева Г.Ф. Состояние иммунитета у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов при пиелонефрите // Сахарный диабет. – 2010. – №2. – С. 81-83.
8. Cooper M.E., Gilbert R.E., Jerums G.D. Diabetic complications // Proc. Austral. Physiol. Pharmacol. Soc. – 2006. – Vol. 27, №2. – P. 248.
9. Cruciani M., Lipsky B.A., Mengoli C., de Lalla F. Are granulocyte colony-stimulating factors beneficial in treating diabetic foot infections? A meta-analysis // Diab. Care. – 2005. – Vol. 28, №2. – P. 454-60.
10. De Lalla F., Pellizzer G., Strazzabosco M. et al. Randomized prospective controlled trial of recombinant granulocyte colony-stimulating factor as adjunctive therapy for limb-threatening diabetic foot infection. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2001 Maheshwari S. Pterygium-induced corneal refractive changes // Indian J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 55, №5. – P. 383-386.
11. Godfrey D.I., Rossjohn J. New ways to turn on NKT-cells // J. Exp. Med. – 2011. – Vol. 208, №6. – P. 1121-1125.
12. Harris N., Gause W.C. To B or not to B: B-cells and the Th2-type immune response to helminthes // Trends Immunol. – 2011. – Vol. 32,

№2. – P. 80-88.

#### ПРИЧИНЫ ГЕНЕРАЛИЗАЦИИ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Охунов А.О., Бабаджанов Б.Д., Пулатов У.И., Косимов У.К., Султанов Н.Х.

**Цель:** изучение генерализации инфекции и различных форм сепсиса у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей на фоне сахарного диабета с использованием новых и традиционных методов диагностики сепсиса. **Материал и методы:** проанализированы результаты лечения 73 больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей на фоне сахарного диабета, поступивших на стационарное лечение в Республиканский центр гнойной хирургии и хирургических осложнений сахарного диабета МЗ РУз в 2005-2011 гг. по неотложным показаниям. **Результаты:** прокальцитонин и провоспалительные цитокины ИЛ-1b, ИЛ-6, TNF-α являются маркерами генерализации воспалительного процесса наравне с признаками SIRS, имеющими информационную ценность. Эти маркеры, несомненно, можно использовать при оценке эффективности проводимой терапии и в профилактике развития сепсиса. При этом особенностью течения гнойно-воспалительного заболевания мягких тканей у больных сахарным диабетом является стертость клинических признаков генерализации. **Выводы:** с целью объективизации диагностической ценности этих лабораторных методов оценки состояния больного требуется разработка интегрированных методов, которые в свою очередь позволят унифицировать систему лечебно-диагностического алгоритма

**Ключевые слова:** сахарный диабет, хирургическая инфекция, сепсис, гнойно-воспалительный процесс, медиаторы воспаления.



## АТОПИК ДЕРМАТИТЛИ БОЛАЛАРДАГИ СУРУНКАЛИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТДА ИММУНОПАТОЛОГИК СИЛЖИШЛАР ХУСУСИЯТИ

Рахманова Л.К., Каримова У.Н., Рахманов А.М.

### ОСОБЕННОСТИ ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИХ СДВИГОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Рахманова Л.К., Каримова У.Н., Рахманов А.М.

### THE FEATURES OF IMMUNOPATHOLOGICAL SHIFTS IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Rakhmanova L.K., Karimova U.N., Rakhmanov A.M.

Тошкент тиббиёт академияси

Под нашим наблюдением находились 34 ребенка в возрасте от 3-х до 6 лет, страдающих нефротической формой хронического гломерулонефрита с atopическим дерматитом. Выявлено, что у детей при нефротической форме хронического гломерулонефрита с atopическим дерматитом иммунопатологические сдвиги характеризуются дефицитом клеточного и гуморального звеньев иммунитета и гиперпродукцией интерлейкина-4, которые сохраняются и в периоде ремиссии, также могут служить критерием ранней иммунодиагностики. Выраженные иммунопатологические сдвиги позволяют рекомендовать в комплексную терапию включение иммунокорректирующих методов терапии при лечении таких больных.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, хронический гломерулонефрит, иммунопатологические сдвиги, интерлейкин-4.

**Objective:** to study immunopathological shifts in chronic glomerulonephritis in children with atopic dermatitis. **Materials and Methods:** we studied 34 children with atopic dermatitis associated with nephrotic form of chronic glomerulonephritis at the age of 3-6 years old. **Results:** in children with atopic dermatitis associated with nephrotic form of chronic glomerulonephritis immunopathological shifts are characterized by deficient cellular and humoral immunity and interleukin-4 overproduction, which are stored in the remission period and can serve as a criterion of immunodiagnosis. **Conclusions:** high immunopathological shifts allow to recommend methods of immunocorrection in complex treatment of patients with atopic dermatitis associated with nephrotic form of chronic glomerulonephritis.

**Key words:** atopic dermatitis, chronic glomerulonephritis, immunopathological shifts, interleukin-4.

Маълумки, нефротик синдром (НС) болалардаги гломерулопатиянинг оғир варианты ҳисобланади. Унинг тарқалиши ҳар 100 минг нафар болага 1,9–2,6% ни ташкил қилади [13,15]. НС- бу клиник-лаборатор симптом комплекс бўлиб, протеинурия (қунига 2,5г ортиқ ёки 50 мг/кг тана вазнига), олигурия, шишлар, гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, гиперлипидемия, гиперкоагуляция билан характерланади ва бу симптомлар болаларда кўпинча ўткир ва сурункали гломерулонефритнинг асосий кўриниши сифатида ривожланади. НС да гломеруляр патология кечишининг мураккаблиги ва оғир асорати бўлган сурункали буйрак етишмовчилигининг (СБЕ) ривожланиши касаллик патогенезини доимий синчиклаб ўрганиш ва самарали даво усуллари қўллашни талаб этади [9,11,13,15].

Атопик дерматит (АД) – бу болалардаги атопиянинг эрта намоён бўлишидир. АД ирсий характерга эга бўлиб, 81% болаларда агар ота ва онада атопия ёки аллергия бўлса, 59% болаларда агар ота-онанинг бирида АД ёки респиратор аллергия бўлса, 56% болаларда ота ёки онада АД бўлса ривожланади [1,2]. АД ли болаларда патологик жараннинг кечиши деярли барча аъзо ва тизимларни камраб олади. Шунинг учун болаларда АД ни даволаш ва олдини олиш бугунги кунда педиатриянинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. [12,14]. Бу ўринда болаларда АД ва буйрак патологияси, шу жумладан сурункали гломерулонефритнинг бирга кечиши жиддий аҳамият касб этади.

Сурункали гломерулонефрит (СГН) муаммоларига бағишланган илмий изланишлар салмоқли бўлсада, касалликнинг АД билан бирга кечиши, интерлейкин-4 (ИЛ-4) ишлаб чиқарилиши ва бундай беморларни даволашда иммункоррекцияни қўллаш масалалари ўрганилмаган.

#### Мақсад

Атопик дерматитли болалардаги сурункали гломерулонефритнинг нефротик шаклида иммунопатологик силжишлар ва интерлейкин-4 ишлаб чиқариш хусусиятини ўрганиш.

#### Материал ва усуллар

34 нафар 3-6 ёшдаги СГНнинг нефротик шакли билан касалланган болалар қузатувимизда бўлди. Болалар икки гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ- СГН+АД; 2-гуруҳ-СГН. Назорат гуруҳи шу ёшдаги 25 нафар амалий соғлом болалар ташкил қилди. Клиник ташхис анамнез, клиник-лаборатор ва функционал текширувлар, иммунологик кўрсаткичлар ҳамда SCORAD индекси бўйича АД маркерлари асосида қўйилди [1].

Тадқиқот давомида ҳужайравий, гуморал иммунитет ҳолати, буйрак антиген боғловчи лимфоцитлари (АБЛ), Гариба Ф.Ю. ва ҳаммуал. усуллари [6,7] нейтрофиллар фагоцитар фаоллиги (НФФ), Бумагина Т.К. усули бўйича фагоцитоз объекти сифатида латекс қўллаш ёрдамида баҳоланди [4]. Иммуноглобулинлар IgA, IgM, IgG зардобдаги концентрацияси радиал иммунодиффузия усули (Mancini et.al (1965)), IgE ИФА усули [5], айланувчи иммун комплекс (АИК) преципитация усули [3] ёрдамида аниқланди, ҳамда ИЛ-4 ишлаб чиқарилиши ўрганилди [14].

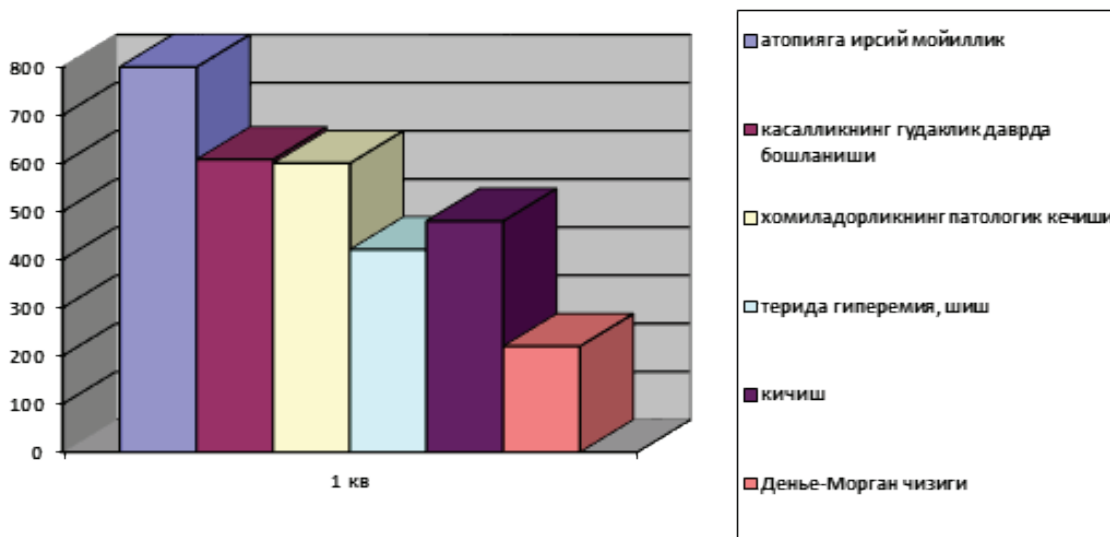
Текширув материали учун эрталаб оч қоринга венадан қон олинди. Тадқиқот натижасида олинган рақамлар вариантион статистика усулида ишланди, фарқларнинг ишончлилиги Стьюдент мезони бўйича аниқланди.

#### Тадқиқот натижалари

Ўтказилган тадқиқот натижасига кўра, қузатувдаги беморлар жинси бўйича қиз болалар 40,0%, ўғил болалар 60,0% ни ташкил қилди. Беморларнинг ўтказган касалликлари ичида юқори нафас йўллари ва ЛОР аъзолари патологиялари юқори фоизга эга бўлди (30%; 48%). АДнинг асосий ва қўшимча ташхис мезонлари аниқланиши қуйидагича бўлди: аллергия ва иатопияга ирсий мойиллик 80,0%, хомилдорлик ва туғруқнинг патологик кечиши 68,0%, касалликнинг гўдаклик даврда бошланиши 63,1%, терида шиш ва гиперемия 42,1%, қичиш 48,0%, қафт ёрилиши 28,2%, оёқ-қўл ички юзасида тери тошмалари 75,3%, Денъе-Морган чизиғи 22,0%, аралаш дермографизм 82,4%, овқатланиш ти-

зими ҳамроҳ касалликлари (гастродуоденит) 26,0%, асаб

тизими касаллиги (ҚТД) 52,0% бўлиб, адабиёт манбааларидаги маълумотларни тасдиқлади [1,2,10], (расм).



Расм. Атопик дерматит таъхис меъзонлари

СГН нинг нефротик шаклида клиник манзара тавсифи қуйидагича бўлди: шишлар (100%), асцит (74,3%), терининг «бўрсимон» оқариши (76,0%), толиқиш (82,0%), иштаха камайиши (58,0%), кўнгил айниши (35%), қусиш (13,0%), А/Б ортиши (19,0%), тахикардия (88,0%), гепатомегалия (52,0%), мусбат Пастернацкий симптоми (38,0%).

Беморларда буйрак парциал функцияси текшируви натижалари иккала гуруҳда ҳам назорат гуруҳ билан таққосланганда статистик ишонарли тарзда кундалик диурез камайиши, кундалик эритроцитурия, лейкоцитурия ва протеинурия (2,5- 3,0г/кун дан ортиқ) ортиши ( $P < 0,001$ ), гиперлипидемия ( $P < 0,001-0,01$ ), гиперкоагуляция ( $P < 0,01$ ), гипопропротеинемия, гипоальбуминемия ( $P < 0,001$ ), гипергаммаглобулинемия ( $P < 0,01$ ) ҳамда қон зардобида мочевино ва креатинин миқдорининг ортишида намоён бўлди ( $P < 0,001-0,01$ ).

Иммунологик текширув натижаларига кўра, назорат гуруҳ билан таққосланганда 1-ва 2-гуруҳда касалликнинг зўриқиш даврида (даволашдан олдин) статистик ишонарли Т-лимфоцитлар (СД3), Т-супрессорлар (СД8), Т-хелпер (СД4), табиий киллерлар (LNK16), НФФ ва IgA камайиши ( $P < 0,001-0,01$ ), В-лимфоцит (СД19) ва буйрак АБЛ ортиши ( $P < 0,001$ ), қон зардобида IgE ва IgM миқдорининг ортиши ( $P < 0,001-0,05$ ) ва ИЛ-4 ишлаб чиқарилиши ва АИК концентрациясининг ортиши кузатилди ( $P < 0,001-0,01$ ). Иммунопатологик силжишлар 1-гуруҳ беморларда 2-гуруҳга нисбатан яққол намоён бўлди (жадвал).

Замонавий тиббиётдан маълумки, организм иммун жавоби бошқарувида эрувчан медиаторлар бўлган лимфо-, монокинлар-, интерлейкинлар, (шу жумладан ИЛ-4) муҳим роль ўйнайди. ИЛ-4 фаоллашган Т-хужайралар (Th2) томонидан ишлаб чиқарилади ва хужайра мембранасидаги махсус рецепторларга боғланиб таъсир кўрсатади. ИЛ-4- IgE ишлаб чиқарилиши учун зарурий компонент ҳисобланади [8].

АД ли болаларда СГН нинг нефротик шаклида иммунопатологик силжишлар ривожланишини шундай изоҳлаш мумкин, яъни организм иммун жавобининг турлари лимфоцитлар бирор вариантнинг фаоллашуви билан боғлиқдир. Бу жараёнда Т-хелпер клонининг (Th) биринчи (Th1) ёки иккинчи (Th2) типлари қатнашади ва булар ўзлари ишлаб чиқарадиган цитокин тури (шу жумладан, ИЛ-4) ва иммун жавобни хужайравий ёки гуморал типи ривожланишини жадаллаштиришдаги роли бўйича ўзаро фарқланади. Т-хужайра клонларининг плазматик хужайралар томони-

дан IgE ишлаб чиқарилишини таъминлаши цитокинлардан ИЛ-4 ишлаб чиқарилишига тўғри пропорционалдир. Болалардаги аллергик касалликда (масалан: АД) ИЛ-4 кўрсаткичининг ўзгариши касалликнинг даври, давомийлиги ва қондаги IgE миқдори даражасига коррелятив боғлиқдир. ИЛ-4 нинг ортиқча ишлаб чиқарилиши атопик касалликка эга бўлган беморлар учун нуқсон бўлиб, ортиқча ва узоқ вақт IgE ишлаб чиқарилишини таъминлайди. [8,12,13].

Жадвал

Болалардаги СГНда иммунологик кўрсаткичлар динамикаси ( $M \pm t$ )

Кўрсаткичлар	Бемор болалар, n=34			
	Назорат гуруҳ, n=25	Даволашдан олдин, n=34	Даволашдан кейин	
			1-гуруҳ, СГН+АД, n=17	2-гуруҳ, СГН, n=17
СД3, %	56,21±0,98	34,25±1,12*	41,16±1,18#	45,38±0,56#
СД4 %	34,50±1,40	13,00±1,26*	17,08±1,67	23,16±1,17#
СД8, %	18,64±0,49	12,27±0,89*	13,44±1,09	16,82±1,16#
СД19, %	11,16±0,73	21,03±0,36*	18,00±0,68	14,00±0,79#
LNK16, %	11,44±0,53	7,00±0,24*	10,00±0,71	11,00±0,54
АСЛ қони, % АСЛ почек	-	7,43±0,56	3,89±0,45*	2,65±0,34*
IgA, г/л	1,80±0,31	0,61±0,27*	0,72±0,19	1,06±0,22#
IgM, г/л	1,71±0,44	2,61±0,37*	2,23±0,14	1,96±0,17
IgG, г/л	10,50±0,16	12,40±0,18	10,78±1,23	10,66±0,78
IgE, МЕ/мл	109,67±60,11	578,68±82,47*	324,73±66,11	111,24±53,15#
ЦИК, ед. опт. пл.	0,002±0,004	0,087±0,004*	0,058±0,001	0,021±0,009#
ФАН, %	50,50±1,11	35,25±1,45*	39,09±0,29	44,42±0,56#

Эслатма: \* - назорат гуруҳ билан таққослагандаги фарқларнинг ишончилиги; # - 1-ва 2-гуруҳ таққослагандаги фарқларнинг ишончилиги. АБЛ даволашдан олдинги фарқлар билан таққосланган.

Анъанавий терапия натижаси динамикада (6 ойдан сўнг) даволашдан олдинги кўрсаткичлар билан таққосланганда беморлардаги клиник-лаборатор ва иммунологик кўрсаткичлар ўзгариши қонда СД3, СД4, СД8, ФАН, IgA миқдори ортиши ( $P < 0,001$ ), буйрак АБЛ, IgM, IgE ва АИК концентрацияси ҳамда ИЛ-4 ишлаб чиқарилиши камайиши да ( $P < 0,01$ ) намоён бўлди.

1-1,5 йил давомидида катамнез кузатувида 1-гуруҳ беморларда (СГН+АД) 2-гуруҳ билан таққосланганда, пе-

Клиническая медицина

рифериқ қон ва пешоб кўрсаткичлари (гемоглобин, лейкоцит, ЭЧТ, протеинурия, эритроцитуря, лейкоцитуря, кундалиқ диурез) меъёрлашуви тўлиқ кечмагани ва клиник ремиссия даврининг қисқалиги кузатилди. Бу даврда 1-гурухда (СГН+АД) касаллик қайталаниши 6 нафар (35,3%) ни ташкил қилди. 2-гурухда (ХГН) касаллик қайталаниши 3 нафар (17,6%) ни ташкил қилди.

Олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, СГН нинг нефротик шакли АД ли болаларда АД сиз болаларга нисбатан анча оғир кечади ва анъанавий усуллар билан беморни даволаш қийин кечади. Шунинг учун бундай беморларни даволашда қўшимча адекват терапия усулларини қўллашни талаб этади.

#### Хулоса

1. Адли болалардаги СГНнинг нефротик шаклида иммунопатологик силжишлар иммунитет хужайравий ва гуморал звеносида СД3, СД4, СД8, ФАН, IgA камайиши, СД19, буйрак АБЛ кўрсаткичи ортиши, қон зардобиди IgM, IgE миқдори, АИК концентрацияси кўтарилди ва ИЛ-4 гиперпродукцияси билан характерланади, бу ҳол касалликнинг ремиссия даврида ҳам сақланиб қолади.

2. Иммунопатологик силжишларининг СГН ремиссия даврида сақланиб қолиши, яъни қон зардобиди буйрак АБЛ, IgE миқдори, АИК концентрацияси кўтарилди ва ИЛ-4 гиперпродукцияси организм иммун компрометивлигини тасдиқлайди ва Адли болалардаги СГН нефротик шаклини эрта иммун ташхис меъзони бўлиб хизмат қилади.

3. Адли болалардаги СГНнинг нефротик шаклида яққол иммун патологик силжишлар, патологик жараённинг анча оғир кечиши ва даволашнинг мураккаблиги бундай беморларни комплекс даволаш таркибида адекват иммун коррекция даво усулларини қўллашни талаб этади.

#### Адабиётлар

1. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика // Программа Союза педиатров России. М., 2000. -75 с.

2. Балаболкин И.И. Влияние генетических факторов на развитие атопического дерматита у детей // Педиатрия.-2009. Том 87. -№2 -С.125-130.

3. Белокриницкий Д.Б. Методы клинической иммунологии. В кн: Лабораторные методы исследования в клинике.// Под ред. Меньшикова В.В.-М: Медицина, 1987. -С.277-310.

4. Бумагина Т.К. Определение фагоцитарной активности нейтрофилов при помощи латекса // Иммунология.-1981.-№2.-С.44-45.

5. Влагов Г.С. Метод иммуноферментного анализа применением набора реагентов, выпускаемых ЗАО «Вектор-бест»././Новосибирск, 1991.

6. Гариб Ф.Ю. и др. Способ определения лимфоцитов // Расмий ахборотнома.-1995.-№1.-С.90.

7. Гариб Ф.Ю. и др. Клиническая ценность определения АСЛ у больных брюшным тифом и другими заболеваниями. //Метод. Рек. Ташкент. 1983.

8. Намазова Л.С., Ревакина В.А., Балаболкин И.И. Роль цитокинов в формировании аллергических реакций у детей // Педиатрия.-2000.-№1 -С.56-65.

9. Ни А., Лучанинова В.Н. Результаты катамнестического наблюдения детей, перенесших гломерулонефрит. // Педиатрия.-2009.-Том.87. -№3.-С.39-42.

10. Ortaldo J., et al. Effects of natural and recombinant il-2 on regulation of JEN production and Nk activity //J.immunol.-1984. -Vol.133.N2.-P.779-784.

11. Рахманова Л.К., Сулейманов А.С., Каримжанов И.А.,Холтоева Ф.Ф. Эффективность полиоксидония при лечении атопического дерматита у часто болеющих детей //Вестник ТМА.-2014. -№2 с.99-102.

12. Rakhmanova L.K.,Suleymanov A.S. Features of interleukin-2 productionandefficiencyofpolioxidoniumin the treatmentof glomerulonephritis in children // ВестникТМА.-2014.-№3.-с.83-85.

13. Фомина С.П., Багдасарова И.В. Иммуносупрессивная терапия гормонорезистентного нефротического синдрома у детей: алкилирующие агенты. //Укр. журнал нефрології та діалізу. 2010.№1(25).с.27-33.

14. Хамидов И.М., Рахманова Л.К. Особенности продукции интерлейкина-2 и эффективность вобэнзима при лечении атопического дерматита у часто болеющих детей //Врач-аспирант. 2011.№4.1.(47). -с.255-260.

15. Warady B.A., Chadcha V. Chronic kidney disease in children the global perspective// Pediatric nephrology. 2010. №22. P.1999-2009.

#### АТОПИК ДЕРМАТИТИ БОЛАЛАРДАГИ СУРУНКАЛИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТДА ИММУНОПАТОЛОГИК СИЛЖИШЛАР ХУСУСИЯТИ

Рахманова Л.К., Каримова У.Н., Рахманов А.М.

**Мақсад:** атопик дерматити бўлган болаларда сурункали гломерулонефрит ривожланишида иммунопатологик силжишларни ўрганиш. **Материал ва усуллар:** сурункали гломерулонефритнинг нефротик шакли ва атопик дерматити бўлган 3 ёшдан 6 ёшгача бўлган 34 болаларнинг иммун кўрсаткичлари ўрганилган. **Натижа:** бундай болаларда иммунопатологик силжишлар иммунитетнинг хужайравий ва гуморал тизимларининг этишмовчилиги ва интерлейкин 4нинг гиперпродукцияси билан кечади ва бундай ўзгаришлар ремиссия даврида ҳам сақланиб қолади, ҳамда иммунодиагностиканинг эрта критерийлари бўлиб хисобланади. **Хулоса:** бундай беморларда аниқланган кучли иммунопатологик силжишлар даволаш комплексига иммун тизимни тикловчи усулларни киритишни тавсия этади.

**Калит сўзлар:** атопик дерматит, сурункали гломерулонефрит, иммунопатологик силжишлар, интерлейкин-4.



## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ КИШЕЧНОГО БИОЦЕНОЗА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ КОЛОСТАЗОМ

Саидов Ф.Х., Акилов Х.А., Мухамеджанова Н.Н

### СУРУНКАЛИ КОЛОСТАЗ БЎЛГАН БОЛАЛАРДА ИЧАК БИОЦЕНОЗИНИ ДАВОЛАШНИНГ КОНСЕРВАТИВ УСУЛЛАРИНИ БАҲОЛАШ

Саидов Ф.Х., Акилов Х.А., Мухамеджанова Н.Н

### EVALUATION OF CONSERVATIVE TREATMENT INTESTINAL BIOCENOSIS IN CHILDREN WITH CHRONIC COLOSTASIS

Saidov F.Kh., Akilov Kh.A., Mukhamedjanova N.N.

Ташкентский институт усовершенствования врачей,  
Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

**Мақсад:** сурункали колостаз бўлган болаларда ичак биоценозини клиникага ётқизилган ва консерватив даводан сўнг қиёсий баҳолаш. **Материал ва усуллар:** Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий марказининг болалар жарроҳлиги бўлимида 2012-2015 йилларда даволанган 3 ёшдан 14 ёшгача бўлган 71 болаларнинг ичак микрофлораси ўрганилган. 52 (73,2%) беморда парhez, бактериал препаратлар, физиотерапевтик даволашни ўз ичига олган медикаментоз даво ўтказилган. **Натижа:** нажаснинг микробиологик текширувларига кўра ўтказилган консерватив даводан сўнг 53,5% беморларда ичак флорасини тикланиши кузатилган. **Хулоса:** сурункали колостаз бўлган беморларнинг йўғон ичак микробиоценозини ўрганиш даволаш самарадорлигини баҳолашнинг муҳим мезонларидан бири ҳисобланади.

**Калит сўзлар:** болалар, сурункали колостаз, ичак биоценози, даволаш.

*The analysis of the results of bacteriological studies of feces in 71 children with chronic colostasis at admission and 43 children after conservative treatment. Drug therapy in 53.5% of cases did not lead to the full restoration of normal bowel microbiocenosis children with chronic colostasis underway subcompensation and decompensation.*

**Key words:** chronic colostasis, biocenosis intestine, treatment, children.

Несмотря на пристальное внимание зарубежных и отечественных специалистов к проблеме запоров, ее решение и в настоящее время остается актуальной задачей [13,17]. Многочисленные публикации свидетельствуют о том, что число людей, страдающих запорами, неуклонно растет. Это заставляет вновь обращаться к изучению причин подобной тенденции, особенно в детском возрасте [13].

В развитых странах запорами страдают 30-50% взрослого трудоспособного населения, а в возрасте старше 60 лет их число возрастает до 60%. Считается, что запором страдает от 10 до 25% детей, однако истинная его распространенность у детей неизвестна вследствие низкой обращаемости родителей по этому поводу к врачу [11].

Только у 10% детей запоры связаны с органической патологией, в 90% случаев они имеют функциональный характер. Избыточное накопление каловых масс в кишечнике само по себе снижает его моторику, приводит к изменению кишечного биоценоза и накоплению кишечных метаболитов [6,15,18].

Теоретические предпосылки свидетельствуют о влиянии нарушений кишечного биоценоза на состояние эпителия кишечной стенки, а следовательно, его возможной роли в этиологии и патогенезе хронических заболеваний кишечника, в том числе хронического запора. Многие авторы отмечают, что на фоне моторных нарушений имеются различной степени дисбиотические расстройства, роль которых в развитии хронического запора также может быть значительной [1].

Для лечения хронического колостаз (ХК) предложено множество методов консервативного и хирургического лечения, но ни один из них не обладает стопроцентной эффективностью, частота неудовлетворительных результатов достигает 27-46% [4,8]. Консервативное лечение детей с ХК должно быть комплексным с индивидуальным подходом к каждому больному, учетом анамнеза, возраста ребенка, этиологии, клинических проявлений, осложнений и сопутствующих заболеваний [3]. При консерватив-

ном лечении хронического колостаз не малая роль отводится коррекции дисбиотических нарушений [4].

Поиску подходов к решению данной проблемы, в том числе в педиатрии, посвящено много работ, среди которых определенное место занимают исследования по изучению эффективности препаратов, используемых для коррекции моторно-эвакуаторных нарушений [13].

#### Цель исследования

Сравнительная оценка кишечного биоценоза у детей с хроническим колостазом при поступлении в клинику и после проведения консервативной терапии.

#### Материал и методы

Кишечная микрофлора изучена у 71 ребенка с хроническим колостазом в возрасте от 3-х месяцев до 14 лет, поступившего на лечение в отделение детской хирургии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи г. Ташкента в 2012-2015 гг. Бактериологическое исследование кала проводилось в бактериологической лаборатории РНЦЭМП при поступлении больного и после проведения консервативного лечения.

Взятие материала, его разведение, посев на соответствующие питательные среды (Эндо, кровяной агар, желточно-солевой агар, Сабуро-агар, среда Бликфельда, желчно-эскулиновый агар, МРС-агар) и учет результатов по IV степеням дисбактериоза толстой кишки проводились по методу И.Б. Куваевой, К.С. Ладодо [9]. Идентификацию родов или видов микроорганизмов выполняли согласно Руководству Берджи [14]. В зависимости от степени компенсации ХК все больные были разделены на 3 группы: с компенсированной стадией – 22 (31%), с субкомпенсированной – 25 (35,2%), с декомпенсированной стадией – 24 (33,8%). Для проведения статистической обработки материала использовали непараметрический показатель – таблицу сопряженности 2x2 с определением критерия x2 [2].

**Результаты и обсуждение**

Дети с хроническим колостазом при поступлении были разделены в зависимости от стадии компенсации заболевания (табл. 1).

Консервативное лечение было проведено у 52 (73,2%) детей с хроническим колостазом. Для восстановления нормального микробиоценоза кишечника лечение начинали с немедикаментозных мер.

**Таблица 1**

**Показатели кишечной микрофлоры у пациентов с хроническим колостазом при поступлении, аб. (%)**

Количественные изменения микробного пейзажа	Норма	Стадия хронического колостаза			Всего, n=71
		компенсированная, n=22	субкомпенсированная, n=25	декомпенсированная, n=24	
Уменьшение общего кол-ва кишечной палочки <107	107-08		8 (32)	10 (41,7)	18 (25,4)
Увеличение кол-ва лактозонегативных кишечных палочек >105	<105	4 (18,2)	5 (20)	6 (25)	15 (21,1)
Гемолитические кишечные палочки	0	3 (13,6)	7 (28,0)	12 (50)	22 (31,0)
Другие условно-патогенные энтеробактерии	<104	Pr. vulgaris 2 (9,1)	Pr. mirabilis 3 (12)		5 (7)
Увеличение кол-ва неферментирующих бактерий >104	≤103-≤104			Ps. aeruginosa 3 (12,5)	3 (4,2)
Стафилококки (сапрофитный, эпидермальный)	≤104	4 (18,2)		2 (8,3)	6 (8,5)
Стафилококк золотистый	0			2 (8,3)	2 (2,8)
Уменьшение кол-ва энтерококков <105	105-108	5 (22,7)	6 (24)	8 (33,3)	19 (26,8)
Уменьшение кол-ва лактобацилл <107	107-108	10 (45,5)	20 (80)	23 (95,8)	53 (74,6)
Уменьшение кол-ва бифидобактерий <109	109-1010	6 (27,3)	6 (24)	13(54,2)	25 (35,2)
Увеличение кол-ва грибов рода Candida >104	≤103-≤104		6 (24)	8 (33,3)	14 (19,7)

Диета: ограничение потребления легкоусвояемых углеводов, исключение потребления молока (особенно пресного); потребление овощей, фруктов и ягод, обладающих бактерицидным действием (редис, хрен, морковь, малина, клубника, земляника, черника, абрикосы, яблоки, черноплодная рябина, гвоздика, корица, лавровый лист); увеличение в рационе количества пищевых волокон – овсяные, пшеничные, кукурузные, применяемые в индивидуальных возрастных дозировках (от 10 до 20 г в день), которые можно рассчитать по формуле: возраст (в годах) + 5 г; употребление достаточного количества жидкости (в виде супа, чая, сока, воды и др. до 800-1000 мл в день); исключение продуктов, замедляющих моторику кишечника и опорожнение (кисели и компоты из груши, айвы, черники, каши «размазни» – манные и рисовые, протертые супы, наваристые бульоны, крепкие чай и кофе и др.); ограничение приема жирной пищи. Питание должно быть дробным, 5-6 раз в день, небольшими порциями.

Бактериальные препараты: в этой группе различают эубиотики и пробиотики – содержат живые микроорганизмы, синбиотики – содержат комбинацию из нескольких видов живых микроорганизмов, пребиотики – содержат стимуляторы роста облигатных микроорганизмов.

Синбиотики – содержат живые микроорганизмы и пребиотики, пробиотические комплексы, представляющие собой рациональную комбинацию из перечисленных выше компонентов и средств из других групп (сорбентов, витаминов, микроэлементов) [5,10,11,16].

Пробиотики – это препараты, БАДы – парафармацевтики, а также продукты питания, в состав которых входят живые микробы – представители нормальной микрофлоры кишечника, оптимизирующие микроэкологию кишечника благодаря целому ряду свойств – устойчивости к низкой pH желудочного сока, желчным кислотам, бактерицидам, высокой адгезивности, антагонизму к условно патогенной и патогенной микрофлоре и др. [5,19].

Для лечения больных дисбактериозом применялся один из наиболее ранних и хорошо зарекомендовавших

себя препаратов – Бифидумбактерин-Форте, содержащий иммобилизованные на косточковом активированном угле (сорбент) бифидобактерии. Форма выпуска – капсулы или порошок в пакетиках. Способ применения у детей – однократно 3 капс. или 1 упаковка порошка (3 дозы) во время вечернего приема пищи. Курс лечения – 5-15 дней. Также назначали эубиотик линекс, содержащий Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium infantis, Enterococcus faecium по 1-2 капсуле 3 раза в день. Курс лечения – 5-15 дней.

Для усиления эффекта пробиотика детям со значительными отклонениями в микробиоценозе кишечника одновременно назначался пребиотик дисахарид лактулоза – дюфалак, обладающий слабительными и аммонийсвязывающими свойствами. Препарат показан при хронических запорах, оказывает слабительный эффект, не влияя непосредственно на слизистую оболочку и гладкую мускулатуру толстой кишки [7,8].

Медикаментозная терапия включала витаминные препараты (витамины группы В или витаминные комплексы); слабительные (гуталакс, пиколаксидр), при необходимости – ферментные препараты (креон, панкреатин и др.), спазмолитики (дротверин, дюспаталин и др.) и антихолинэстеразные средства (прозерин).

Физиотерапевтическое лечение. Из большого разнообразия методов аппаратной физиотерапии [12] для нормализации пассажа кала, тонуса сфинктерного аппарата прямой кишки и мышц тазового дна мы использовали электрофорез раствора прозерина на переднюю брюшную стенку в области толстого кишечника.

Все дети получали консервативную терапию в стационаре с дальнейшим продолжением ее в амбулаторных условиях.

Для оценки состояния микробиоценоза толстой кишки на фоне проведенного консервативного лечения отдаленные результаты изучены у 43 (82,7%) детей.

В стадии декомпенсации было 6 детей, соответственно 19 и 18 находились в стадии компенсации и субкомпенсации (табл. 2).

Во всех 3 группах наблюдались отклонения от нормальных показателей микробиоценоза. У больных с компенсированной стадией большинство показателей было в норме. При субкомпенсированной форме наиболее значительно снижалось количество лактобацилл (38,9%), нормальной кишечной палочки (27,8%), у некоторых па-

циентов обнаруживались и другие отклонения. При декомпенсированной стадии отклонения встречались у 6 (100%) больных. Следовательно, у 23 (53,5%) больных (дети с субкомпенсированными и декомпенсированными стадиями хронического колостаза), которые лечились консервативно, дисбиоз полностью не восстановился.

**Таблица 2**  
Состояние кишечного биоценоза у детей с хроническим колостазом после консервативного лечения, абс. (%)

Количественные изменения микробного пейзажа	Норма	Стадия хронического колостаз			Всего, n=43
		компенсированная, n=19	субкомпенсированная, n=18	декомпенсированная, n=6	
Уменьшение общего кол-ва кишечной палочки <107	107-108		5 (27,8)	3 (50)	8 (18,6)
Увеличение кол-ва лактозонегативных кишечных палочек >105	<105	2 (10,5)	2 (11,1)	2 (33,3)	6 (14)
Гемолитические кишечные палочки	0	-	1 (5,5)	5 (83,3)	6 (14)
Другие условно-патогенные энтеробактерии	<104		Pr. mirabilis 1 (5,5)		1 (2,3)
Увеличение кол-ва неферментирующих бактерий >104	≤103-≤104			Ps. aeruginosa 1 (16,6)	1 (2,3)
Стафилококки (сапрофитный, эпидермальный)	≤104	1 (5,3)		2 (33,3)	3 (7)
Стафилококк золотистый	0			2 (33,3)	2 (4,7)
Уменьшение кол-ва энтерококков <105	105-108	1 (5,3)	2 (11,1)	4 (66,6)	7 (16,3)
Уменьшение кол-ва лактобацилл <107	107-108	2 (10,5)	7 (38,9)	6 (100)	15 (34,9)
Уменьшение кол-ва бифидобактерий <109	+109-+1010	2 (10,5)	3 (16,7)	5 (83,3)	10 (23,3)
Увеличение кол-ва грибов рода Candida >104	≤103-≤104		2 (11,1)	3 (50)	5 (11,6)

Полученные ранее (при поступлении в клинику) результаты микробиологического исследования кала у детей с ХК показали, что практически у всех имеются нарушения микроэкологии кишечника, что согласуется с данными других авторов [4]. Сравнение контрольных показателей, полученных у 71 больного при поступлении, с данными после проведенного консервативного лечения показало, что у большинства больных произошло восстановление кишечной флоры (табл. 3).

Так, после лечения количество нормальной кишечной палочки было снижено лишь у 8 (18,6%) детей, в то время как до лечения таких больных было 25,4%; ферментативно неактивные E. coli встречались также реже – соответственно у 14% (до лечения у 21,1%). Энтерококки до лечения выявлялись у 26,8% обследованных, после лечения у 16,3%. Более низкие показатели были получены в отношении бифидобактерий (35,2 и 23,3%) и кандид (19,7 и 11,6%). Но наиболее значимо изменилось количество лактобактерий: если до лечения в контроле количество лактобактерий было снижено у 74,6% детей, то после консервативного лечения снижение их сохранялось у 34,9% (p<0,01).

О существенном восстановлении кишечной флоры после лечения свидетельствует и статистически достоверное уменьшение выявления гемолитической кишечной палочки (соответственно у 31 и 14%, p<0,01) и условно-патогенных энтеробактерий (7 и 2,3%). В то же время после лечения у 1 (2,3%) больного сохранялась синегнойная палочка, у 2 (4,7%) – патогенный стафилококк, относящиеся к типичным представителям госпитальной флоры. В целом, оценка не только качественных, но и количественных показателей (титры выявляемых микроорганизмов) микробной флоры кишечника больных, получавших консервативное лечение, показала, что у 23 (53,5%) детей (с субкомпенсированными и декомпенсированными стадиями хронического колостаз) микробиоценоз восстановлен не полностью.

**Таблица 3**  
Показатели дисбиоза кишечника при поступлении и после консервативного лечения, абс. (%)

Основные показатели дисбиоза	Больные с отклонением от нормы при поступлении, n=71	Больные с отклонением от нормы после консервативного лечения, n=43	$\chi^2$ p
Уменьшение общ. кол-ва кишечной палочки <107	18 (25,4)	8 (18,6)	$\chi^2=0,3$ p>0,05
Увеличение кол-ва лактозонегативных кишечных палочек >105	15 (21,1)	6 (14)	$\chi^2=0,5$ p>0,05
Гемолитические кишечные палочки	22 (31)	6 (14)	$\chi^2=5,7$ p<0,05
Другие условно-патогенные энтеробактерии	(Pr. vulgaris 2, Pr. mirabilis 3) 5 (7,0)	Pr. mirabilis 1 (2,3)	p>0,05
Увеличение кол-ва неферментирующих бактерий >104	Ps. aeruginosa 3 (4,2)	Ps. aeruginosa 1 (2,3)	p>0,05
Стафилококки (сапрофитный, эпидермальный)	6 (8,5)	3 (7)	p>0,05
Стафилококк золотистый	2 (2,8)	2 (4,7%)	p>0,05
Уменьшение кол-ва энтерококков <105	19 (26,8)	7 (16,3)	$\chi^2=1,1$ p>0,05
Уменьшение кол-ва лактобацилл <107	53 (74,6)	15 (34,9)	$\chi^2=15,9$ p<0,01
Уменьшение кол-ва бифидобактерий <109	25 (35,2)	10 (23,3)	$\chi^2=1,8$ p>0,05
Увеличение кол-ва грибов рода Candida >104	14 (19,7)	5 (11,6)	$\chi^2=0,7$ p>0,05

### Выводы

1. Изучение микробиоценоза толстой кишки является важным критерием оценки эффективности терапии хронического колостаз у детей.

2. Проведенная консервативная терапия в 53,5% случаев не привела к полному восстановлению нормального микробиоценоза кишечника детей с ХК в стадии субкомпенсации и декомпенсации.



## Литература

1. Белоусова О.Ю. Дисбиоз кишечника при функциональном запоре у детей и его коррекция синбиотиком лактиале // Современ. педиатр. – 2012. – №5 (45). – С. 123-124.
2. Гланс С. Медико-биологическая статистика. Электронная книга. М.: Практика, 1999. – С. 139-150.
3. Горелов А.В., Шевцова Г.В. Хронические запоры у детей // Вопр. практ. медицины. – 2014. – Т. 9, №6. – С. 46-53.
4. Долгарев С.О. Комбинированное лечение и реабилитация больных с хроническим колостазом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2010. – С. 7-12.
5. Калмыкова А.И., Селятицкая В.Г., Пальчикова Н.А., Бгатова Н.П. Клеточные и системные механизмы действия пробиотиков. – Новосибирск, 2007. – 280 с.
6. Корниенко Е.А., Комаров К.М., Типикина М.Ю., Лобода Т.Б. Применение осмотических слабительных в лечении хронических запоров у детей // Вопр. современ. педиатр. – 2012. – Т. 11, №5. – С. 153.
7. Ленишкис А.И., Киргизов И.В. О профилактической роли лактулозы в свете новой интерпретации хронического колостаза у детей // Вопр. практ. педиатр. – 2007. – Т. 2, №4. – С. 23-26.
8. Момотов А.Г., Литвинов Г.А., Момотов А.А. и др. Оценка ближайших и отдаленных результатов комплексного лечения хронических колостазов у детей // Украинський медичний альманах. – 2012. – Т. 15, №3. – С. 122-124.
9. Осадчук М.А., Осадчук М.М. Дисбактериоз кишечника (микробиологическая классификация дисбактериоза толстой кишки по IV степеням, предложенная И.Б. Куваевой и К.С. Ладодо, 1991): Метод. рекомендации. – Москва – Нижний Новгород, 2010. – С. 5-16.
10. Шамсиев Ф.С., Мухамедова Х.Т., Дивеева А.С. Диагностика и лечение дисбактериоза у детей. Коррекция нарушений микробиотоза кишечника с использованием препарата Дюфалак: Метод. рекомендации. – Ташкент, 2000. – С. 3-10.
11. Хавкин А.И. Подходы к лечению запоров у детей. // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8. № 6. – С. 71.
12. Хан М.А., Петрова А.В., Попов В.В. и др. Физические факторы в комплексном лечении хронических запоров у детей // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, №2. – С. 96-98.
13. Цветкова Л.Н., Нечаева Л.В., Горячева О.А. и др. Эффективность лактулозы в коррекции запоров у детей // Педиатр. фармакол. – 2007. – Т. 4, №6. – С. 59-63.
14. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology Second Edition (10), Ed. William B. Whitman. – 2004. – P. 12-16.
15. Giannetti E., Sciorio E., Staiano A. Treatment of constipation: Where do we go? // JPGN. – 2011. – Vol. 53, №2. – P. 53-54.
16. Harvard Th., Versalovic J. Probiotics-host communication modulation of signaling pathways in the intestine // Gut. Microbes. – 2010. – Vol. 1, №3. – P. 1-16.
17. Rubin G., Dale A. Chronic constipation in children // Brit. Med. J. – 2006. – Vol. 33. – P. 1051-1055.
18. Tabbers M.M., DiLorenzo C., Berger M.Y. et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from Espghan and Naspghan // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2014. – Vol. 58. – P. 258-274.
19. Senok A.C., Ismaeel A.Y., Botta G.A. Probiotics: facts and myths. – 2006. – P. 28-31.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ КИШЕЧНОГО БИОЦЕНОЗА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ КОЛОСТАЗОМ

Саидов Ф.Х., Акилов Х.А., Мухамеджанова Н.Н

**Цель:** сравнительная оценка кишечного биоценоза у детей с хроническим колостазом при поступлении в клинику и после проведения консервативной терапии. **Материал и методы:** кишечная микрофлора изучена у 71 ребенка с хроническим колостазом в возрасте от 3-х месяцев до 14 лет, поступившего на лечение в отделение детской хирургии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи г. Ташкента в 2012-2015 гг. У 52 (73,2%) больных было проведено медикаментозное лечение, которое включало диету, бактериальные препараты, физиотерапевтическое лечение. **Результаты:** результаты микробиологического исследования кала показали, что после проведенного консервативного лечения у 53,5% больных произошло восстановление кишечной флоры. **Выводы:** изучение микробиотоза толстой кишки является важным критерием оценки эффективности терапии хронического колостаза у детей.

**Ключевые слова:** дети, хронический колостаз, биоценоз кишки, лечение.

## ВЛИЯНИЕ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ (СУЛОДЕКСИД «VESSEL DUE F») НА ТЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ НА СТАДИИ МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Салихова И.С., Муродова С.М

## 2 TUR KANDLI DIABETNING ASORATI DN NING MAU BOSQICHIDA GLIKOZAMINOGLIKAN SULODEKSID «VESSEL DUE F» PREPARATINING IJOBIIY TASIRINI URGANIISH

Салихова И.С., Муродова С.М

## EFFECT OF GLYCOSAMINOGLYCANS (SULODEXIDE «VESSEL DUE F») ON THE COURSE OF DIABETIC NEPHROPATHY IN THE STAGE OF MICROALBUMINURIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Salikhova I.S., Murodova S.M.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** 2 чи турдаги қандли диабет диабетик нефропатиянинг микроальбуминурия босқичида бўлган беморларни даволашда гликозаминогликанли сулодексид препарати клиник самарадорлигини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** МА-Уси бўлган қандли диабетнинг иккинчи тури билан оғриган 42 ёшдан 71 ёшгача бўлган 60 беморлар, улардан 29 эркак ва 31 аёллар текширувдан ўтказилган. 30 бемор стандартлар бўйича анъанавий усулда даволанган, 30 беморга қўшимча гликозаминогликанлар гуруҳига кирувчи сулодексид (Вессел Дуэ Ф фирмаси Alfa Wasserman, Italiya) препарати қўлланилган. **Натижа:** сулодексид препарати альбуминни сийдик билан ажралишини ишонарли камайтирган. Унинг антиромботик ва профибринолитик хусусиятлари, эндотелий функциясини яхшиланиши аниқланган, бу эса турли томирлар ўзанини ҳимоялашда самарали эканлигидан далолат беради. **Хулоса:** сулодексид билан даволаш стандарт давони тўлдирди ва гликемияни назоратини тўлиқ таъминлайди.

**Калит сўзлар:** қандли диабет, диабетик нефропатия, микроальбуминурия, гепарансульфат, сулодексид.

**Objective:** to evaluate the clinical efficacy of the drug from the group of glycosaminoglycans of sulodexide in the treatment of patients with type 2 diabetes with diabetic nephropathy in the stage of microalbuminuria. **Material and Methods:** 60 patients with type 2 diabetes with MAU, including 29 men and 31 women, aged from 42 to 71 years. 30 patients received conventional treatment under the standard, 30 on the background of traditional treatment additionally received sulodexide (Vessel Due F Alfa Wasserman company, Italiya) from the group of glycosaminoglycans. **Results:** Sulodexide was significantly positive effect on urinary albumin excretion rate. Established anti-thrombotic and pro-fibrinolytic effect of the drug, improved endothelial function, which justifies the use of sulodexide in the protection of various vascular regions. **Conclusions:** Sulodexide therapy complements the standard of care and provides a strict glycemic control.

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic nephropathy, microalbuminuria, heparan sulfate, sulodexide.

Диабетическая нефропатия (ДН) – одно из наиболее серьезных осложнений сахарного диабета (СД). Безусловно, неблагоприятные последствия хронической болезни почек часто могут быть предупреждены или отсрочены, если проведена ранняя диагностика и своевременно начато лечение. Оптимальный контроль гликемии – основной подход к предупреждению или замедлению развития осложнений сахарного диабета 2-го типа. Вместе с тем важной составляющей патогенетической терапии диабетической нефропатии является коррекция дисфункции эндотелия и структурных изменений гликокаликса и базальной мембраны клубочков почек с восстановлением уровня гепарансульфата (ГС). Все механизмы развития ДН тесно взаимосвязаны друг с другом.

Гликозаминогликаны (ГАГ) – гетерогенная группа полисахаридов с различной степенью сульфатирования, молекулярной массой и биологической активностью. Основными классами ГАГ являются гепарины, гепараны, хондроитины, кератаны, дерматан [1]. Ключевые функции их заключаются в регуляции гемостаза, защите сосудистой стенки от повреждающего воздействия и регуляции ее проницаемости. ГАГ, и в частности гепарансульфат протеогликан, входят в состав базальной клеточной мембраны (БКМ). Почечные ГАГ выполняют три основных функции: 1) структурную: являются одними из основных структурных элементов БКМ, мезангиального матрикса и интерстиция; 2) барьерную: обеспечивают нормальную зарядоселектив-

ность и проницаемость почечного фильтра; 3) регуляторную: участвуют в межклеточных взаимодействиях, регуляции роста и пролиферации разных типов клеток [1].

Синтез почечных ГАГ осуществляют фибробласты, эпителиальные и мезангиальные клетки. При развитии нефропатий отмечается резкое снижение содержания ГАГ в структуре БКМ, а следовательно, и повышение проницаемости БКМ. В основе этих процессов лежит недостаточное сульфатирование боковых цепей ГАГ за счет снижения активности сульфотрансфераз (возможно, генетически детерминированное) в условиях «shear stress», активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), окислительного стресса, метаболических нарушений. В нарушении структуры БКМ, происходящего вследствие нарушенного синтеза ГАГ и их сульфатирования, играют роль не только предполагаемые генетические дефекты соответствующих ферментных систем, но и активация РААС. Последней, как известно, придают большое значение в патогенезе гипертонической и диабетической нефропатии [3].

На современном этапе развития медицины надежным и ранним, доклиническим критерием повреждения клубочкового аппарата почки при СД2 микроальбуминурия (МАУ) является не только предиктором ДН у больных СД, но и связана с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [2], ассоциирована с повышенной общей и сердечно-сосудистой смертностью [3]. Факторами риска

развития МАУ у больных СД2 являются повышение НВА1с выше 6,5% и уровня триглицеридов выше 1,7 ммоль/л, артериальная гипертензия >130/80 мм рт. ст., длительность диабета более 5 лет [6]. Предполагают, что МАУ является также маркером эндотелиальной дисфункции [8].

БКМ является общей для эндотелия кровеносных капилляров клубочка и подоцитов. Под электронным микроскопом БКМ выглядит трехслойной: центральный плотный темный слой (lamina densa) окружен менее плотными светлыми слоями с наружной (laminae rara externa) и внутренней (laminae rara interna) стороны. Структурная основа lamina densa представлена коллагеном IV типа, который обеспечивает размероселективность БКМ, формируя прочную решетку, играющую роль механического сита. Многие исследователи сходятся во мнении, что повреждение гломерулярного эндотелия с покрывающим его гликокаликсом является первым звеном в ряду патологических процессов, приводящих к МАУ и протеинурии [6].

Одним из новых направлений нефропротективной терапии является использование препаратов группы гликозаминогликанов с высоким тропизмом к сосудистой стенке, в частности сулодексида [9]. Препарат сулодексид («Vessel Due F», Alfa Wasserman, Italy) представляет собой смесь отрицательно заряженных гликозаминогликанов (80% – быстроподвижной электрофоретической фракции гепарина и 20% – дерматана сульфат) и обладает широким спектром биологической активности с восстановлением содержания ГС в почках. Данный препарат использовался в большинстве исследований активности гликозаминогликанов у человека, что связано с наличием пероральной формы, удобной для длительного применения.

**Цель исследования**

Оценка клинической эффективности препарата из группы гликозаминогликанов сулодексида в терапии больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии.

**Материал и методы**

Обследованы 60 больных СД2 с МАУ, из них 29 мужчин и 31 женщина, в возрасте от 42 лет до 71 года (51±4,5). Длительность заболевания – от 5 до 34 лет, в том числе у 11 пациентов – 5-10 лет, у 17 – 10-15 лет, у 14 – 15-20 лет, у 16 – 20-30 лет, у 2 – 30-34 года. Легкая форма СД имела место у 7 обследованных, средней тяжести – у 37, тяжелой формы – у 16 (табл.1). Пациенты были разделены на 2 группы: 30 больных, получавших традиционное лечение по стандарту, составили 1-ю группу. 30 пациентов 2-й группы на фоне традиционного лечения дополнительно получали сулодексид (Вессел Дуэ Ф фирмы Alfa Wasserman, Italiya) из группы гликозамингликанов.

Сулодексид («Vessel Due F») больным назначали в стационаре инъекционно по 2 мл (600 ЛЕ) № 10 ежедневно, в последующем в течение 3 месяцев перорально в капсулах в дозе 500 ЛЕ (250 ЛЕ утром и вечером) в сутки. При инъекционном применении и при пероральном приеме сулодексида («Vessel Due F») побочных явлений не наблюдались. Выбор дозы основан на данных проспективного рандомизированного исследования Di.N.A.S. (Diabetic Nephropathy and Albuminuria Sulodexide) [7]. У всех пациентов до лечения, а также через 3 и 6 месяцев проводилось клиническое обследование и лабораторно-инструментальное исследование основных параметров крови (уровень креатинина сыворотки, гликированного гемоглобина, альбуминурии по стандартным методам). Показатели функционального состояния почек оценивали по уровню креатининемии, азотемии, протеинурии, определяемому кинетическим

методом (набор реагентов «Human», Германия), СКФ по формуле СКД-ЕРИ [2]. МАУ в суточной моче стационарно и амбулаторно определяли тест-полосками Combina 13-10, 30, 80, 150 мг/л Visual Reading or with Combilezer («Human», Германия) (норма – до 20 мг/л).

**Таблица 1**

*Общая характеристика больных в начале исследования*

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Возраст, лет	52,12±0,40	54,10±0,50	0,512
Муж/жен	15/15	14/16	1
ИМТ, кг/м2	31±0,5	31,5±0,4	0,744
Длительность СД2, лет	10±0,1	9±0,9	0,367
АГ, абс. (%)	13 (86,6)	12 (80,0)	1,0
Длительность АГ, лет	11,47±10,9	10,8±6,58	0,074
САД, мм рт. ст., среднее	141±8,4	142±7,1	0,892
ДАД, мм рт. ст., среднее	78±8,4	77,9±10	0,821
НВА1с, %	7,9±0,2	8±0,1	0,870
МАУ, мг/л	63,6±0,88	61,0±0,62	1,0
Инсулинотерапия, абс. (%)	3 (10)	4 (13,3)	1,0
Прием препаратов сульфонилмочевины, абс. (%)	8 (26,65)	7 (23,3)	1,0
Прием статинов, абс. (%)	3 (10)	4 (13,3)	1,0
ДР, абс. (%)	7 (23,3)	8 (26,6)	0,804

Обследованные были разделены на группы в зависимости от стадии ДН согласно принятой классификации по уровню АМ. Данные представлены в виде M±m. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью непараметрических методов программы Statistica (6.0), описательные статистики приведены в формате M±m (Min, Max). Достоверными считали различия, удовлетворяющие p<0,05.

**Результаты исследования**

Сулодексид оказал достоверный позитивный эффект на экскрецию альбумина с мочой. Установлено антигипертензивное и профибринолитическое действие препарата, улучшение функции эндотелия, что оправдывает применение сулодексида в отношении защиты различных сосудистых регионов.

При анализе динамики МАУ через 12 недель (табл. 2) установлено, что потеря белка уменьшилась у больных обеих групп, однако у пациентов, получавших сулодексид, этот показатель снизился на 37,3% (p<0,05), тогда как у больных 1-й группы – лишь на 13,8%.

**Таблица 2**

*Основные показатели у пациентов на фоне лечения*

Показатель	При поступлении	1-я группа	2-я группа	p
Мочевина крови, моль/л	13,7±3,8	9,9±4,2	9,3±2,8	0,131
Креатинин крови, мкмоль/л	0,149±0,063	0,130±0,048	0,124±0,041	0,1
СКФ по СКД-ЕРИ, мл/мин	47,2±12,8	53,8±13,1	67,9±11,4	0,618
Протеинурия, мг/л	878,6±234,7	757,9±167,8	551,3±189,7	0,8
Гематурия, в поле зрения	7,9±3,8	3,3±3,1	2,1±2,8	0,69

У пациентов 1-й группы, начиная с 3-го месяца, отмечался статистически значимый гипоальбуминурический эффект, который достигался без изменения уровней креатинина и калия плазмы. Полученный эффект не был связан с улучшением углеводного обмена, так как уровень гликированного гемоглобина в течение 6 месяцев достоверно не отличался от исходного. Сравнение групп показало, что в 1-й группе уменьшение МАУ на 50% и более от исходного уровня произошло у 27 (90%) пациентов через 6 месяцев, у 25 (83,3%) из них достигнута нормаальбуминурия. В группе сравнения уровень экскреции альбумина с мочой остался прежним у 12 пациентов (40%), а у 5 увеличился (16,6%), у 13 (43,3%) не изменилась. Различия между группами по уровню альбуминурии были статистически значимыми как через 3 (p=0,042), так и через 6 месяцев лечения (p=0,011).



Обследование больных через 3 месяца после окончания курса лечения сулодексидом показало, что достигнутый эффект сохранялся и после отмены препарата. Длительность лечения составила 6 месяцев с промежуточным исследованием через 3 месяца приема препарата. У больных 1-й группы не наблюдалось клинически значимых изменений стандартных показателей коагуляции. Побочных и нежелательных явлений не наблюдалось ни у одного участника исследования. Контрольный осмотр окулиста через 6 месяцев не выявил геморрагических осложнений; состояние глазного дна было стабильным у пациентов как 1-й группы, так и группы сравнения.

#### Обсуждение

В настоящее время проводятся масштабные международные исследования, которые могут предоставить дополнительные сведения о терапевтическом потенциале гликозаминогликанов при ДН. Результаты таких исследований позволят создать доказательную базу, необходимую для возможного включения гликозаминогликанов в международные стандарты лечения ДН [4,5]. Но, возможно, уже сегодня следует обратиться к мнению экспертов для создания консенсуса по применению гликозаминогликанов в лечении ДН.

В проведенном нами исследовании выявлено положительное влияние препарата сулодексид на снижение экскреции альбумина у больных СД2 с начальными проявлениями ДН. Полученные нами результаты о влиянии препарата на альбуминурию согласуются с данными международных работ по применению сулодексида у больных с ДН на стадии МАУ. В проведенном нами исследовании достигнутый эффект снижения экскреции альбумина с мочой после отмены препарата сохранялся в течение 3-х месяцев. Вероятнее всего, сохраняющийся эффект сулодексида после окончания его приема отражает благоприятное влияние препарата на почечное ремоделирование. Препарат не оказал влияния на параметры коагулограммы, что позволяет считать его пероральное применение безопасным и не требующим контроля коагулограммы. Снижение уровня фибриногена обеспечивает дополнительный благоприятный гемодинамический эффект, снижая вязкость крови. Считается, что МАУ является маркером повреждения не только БКМ почек, но и системного сосудистого повреждения и генерализованной дисфункции эндотелия с повреждением покрывающего эндотелиоциты слоя гликокаликса. В нашем исследовании на основании снижения уровней МАУ и маркеров эндотелиальной дисфункции можно косвенно судить об уменьшении повреждения эндотелия при лечении сулодексидом. Положительный эффект препарата на снижение экскреции альбумина с мочой, многофакторная направленность сулодексида, удобство применения, низкий риск осложнений, удовлетворительный профиль переносимости и безопасности у пациентов пожилого возраста с СД2 дают основание считать препарат перспективным в лечении больных СД2 с МАУ.

Согласно современным представлениям о механизмах развития ДН актуальной и патогенетически обоснованной является мультикомпонентная терапия, одним из направлений которой является коррекция дисфункции эндотелия и структурных изменений гликокаликса и базальной мем-

браны клубочков почек с восстановлением содержания в ней ГС. Проведенное исследование показало, что сулодексид хорошо переносится, не вызывает побочных эффектов.

#### Выводы

1. Сулодексид («Vessel Due F», Alfa Wasserman, Italy), применяемый инъекционно и перорально, является удобным для патогенетической терапии ДН на стадии МАУ при СД2.

2. Терапия сулодексидом дополняет стандарт лечения и обеспечивает строгий контроль гликемии.

#### Литература

1. Дедова И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2015. – №1S. – С. 1-120.
2. Свистунов А.А., Фомин В.В. Сулодексид и хронические заболевания почек: результаты экспериментальных и клинических исследований // Клин. нефрол. – 2013. – №2. – С. 47-50.
3. Abaterusso C., Gambaro G. The role of glycosaminoglycans and sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy // Treat. Endocrinol. – 2012. – Vol. 5, №4. – P. 211-222.
4. Gambaro G., Kinalska I., Oksa A. et al. Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: The Di.N.A.S. trial // J. Amer. Soc. Nephrol. – 2012. – Vol. 13. – P. 1615-1625.
5. Harvey S., Miner J. Revisiting the glomerular charge barrier in the molecular era // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2008. – Vol. 17, №4. – P. 393-398.
6. Jarad G., Miner J. Update on the glomerular filtration barrier // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2012. – Vol. 18, №3. – P. 226-232.
7. Satchell S., Anderson K., Mathieson P. Angiotensin 1 and vascular endothelial growth factor modulate human glomerular endothelial cell barrier properties // J. Amer. Soc. Nephrol. – 2014. – Vol. 26. – P. 566-574.
8. Satchell S., Tooke J. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? // Diabetologia. – 2012. – Vol. 51, №5. – P. 714-772.
9. Singh A., Satchell S.C., Neal C.R. et al. Glomerular Endothelial Glycocalyx Constitutes a Barrier to Protein Permeability // J. Amer. Soc. Nephrol. – 2012. – Vol.134. – P. 2885-2893.

#### ВЛИЯНИЕ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ (СУЛОДЕКСИД «VESSEL DUE F») НА ТЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ НА СТАДИИ МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Салихова И.С., Муродова С.М.

**Цель:** оценка клинической эффективности препарата из группы гликозаминогликанов сулодексида в терапии больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии. **Материал и методы:** обследованы 60 больных СД2 с МАУ, из них 29 мужчин и 31 женщина, в возрасте от 42 лет до 71 года. 30 больных получали традиционное лечение по стандарту, 30 на фоне традиционного лечения дополнительно получали сулодексид (Вессел Дуэ Ф фирмы Alfa Wasserman, Италия) из группы гликозамингликанов. **Результаты:** сулодексид оказал достоверный позитивный эффект на экскрецию альбумина с мочой. Установлено антитромботическое и профибринолитическое действие препарата, улучшение функции эндотелия, что оправдывает применение сулодексида в отношении защиты различных сосудистых регионов. **Выводы:** терапия сулодексидом дополняет стандарт лечения и обеспечивает строгий контроль гликемии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая нефропатия, микроальбуминурия, гепарансульфат, сулодексид.

## РАЦИОНАЛЬНОЕ ДОЗИРОВАНИЕ И МОНИТОРИНГ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ

Самадов Ф.Н.

### БОЛАЛАР ЭПИЛЕПСИЯДА ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ МОНИТОРИНГИНИ ВА РАЦИОНАЛ ДОЗАЛАШ

Самадов Ф.Н.

### RATIONAL DISPENSING AND MONITORING DRUGS FOR EPILEPSY IN CHILDREN

Samadov F.N.

Ташкентский институт усовершенствования врачей

**Мақсад:** вальпроат кислотаси ва карбамазепин мисолида, қон зардобидаги тутқаноққа қарши дори воситаларининг миқдорини назорат қилишининг аҳамиятиллигини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** эпилепсияга чалинган 95 та беморнинг қон зардобида тутқаноққа қарши дори воситаларининг миқдори вальпроат кислотаси ва карбамазепин мисолида текширилди. Тадқиқотда турли генезли эпилепсияга чалинган 2 ойдан 13 ёшгача ( $41,63 \pm 4,02$  ой) бўлган, 53 (55,8%) ўғил болалар ҳамда 42 (42,2%) қиз болалар қатнашди. **Натижа:** дори воситаларининг терапевтик миқдори беморлар қон зардобида жуда паст ёки юқори бўлган ҳолатлар 48,8% ва 34,6% кузатилди. Натижада, беморларни даволаш жадвалига ўзгартириш киритилди ҳамда дори мониторинги билан тасдиқланди. **Хулоса:** эпилепсияга чалинган беморларда тутқаноққа қарши дори воситаларини қондаги миқдорини мониторинг қилиш, бошқа инструментал текширувлар ЭЭГ ва МРТ каби муҳим аҳамията эга.

**Калит сўзлар:** болалар, эпилепсия, дори мониторинги

**Objective:** to assess the significance of control of the level of antiepileptic drugs in blood plasma on the example of valproic acid and carbamazepine. **Materials and Methods:** we studied the concentration of antiepileptic drugs (valproic acid and carbamazepine) in blood plasma of 95 children with epilepsy of various origins at the age from 2 months to 13 years (average  $41.63 \pm 4.02$  months). **Results:** the contents of anticonvulsants were not reached or greatly exceeded the therapeutic level of 48.8% and 34.6% of patients, respectively. As a result, the treatment was changed to those patients in whom therapy with anticonvulsants were not given due effect and were confirmed by the concentration of antiepileptic medication in the blood. **Conclusions:** there is reliable evidence that for patients with epilepsy therapeutic drug monitoring is an important and integral part of the treatment, along with clinical examination, electroencephalography and neuroimaging techniques.

**Key words:** children, epilepsy, drug monitoring.

Эпилепсия – одно из тяжелых заболеваний нервной системы, требующих постоянной фармакотерапии на протяжении всей жизни пациента. В лечении эпилепсии следует применять современные антиэпилептические препараты (АЭП), занимающие ведущее место по критериям эффективности и переносимости. Преимущество, особенно в педиатрической практике, должно быть отдано оригинальным препаратам (а не их «копиям») или, по крайней мере, дженерикам всемирно известных производителей. При этом, особенно при лечении детей, экономический критерий никогда не должен быть ведущим в выборе препарата! [3].

Использование АЭП необходимо в адекватных возрастных дозировках. Применение низких дозировок – одна из основных причин псевдорезистентности в клинической практике. Следует помнить, что при тяжелых формах эпилепсии единственный шанс реально помочь пациенту – применять АЭП в максимально высоких дозировках, балансируя между клинической эффективностью и переносимостью. С другой стороны, при многих идиопатических формах эпилепсии целесообразно назначение минимальных «рабочих» дозировок АЭП. Несмотря на колоссальные достижения в области лечения эпилепсии в последние годы, остается большая группа резистентных пациентов. В настоящее время происходит значительный пересмотр понятия критериев резистентности [3].

Индивидуализация терапии больных эпилепсией и выявление ее скрытых резервов в системе оптимизации лечения остаются актуальной проблемой, которой по-

священо значительное число работ зарубежных авторов [1,4,7,9,11], в то время как в отечественной литературе такие исследования единичны [8,10].

Появление возможности измерять концентрацию препаратов в крови позволило по-новому подойти к решению вопросов лекарственного лечения больных эпилепсией отдельными АЭП, вскрыть некоторые причины отсутствия их терапевтической эффективности и проявления побочного действия.

Лекарственный мониторинг АЭП необходим для решения трех основных проблем [6]. Во-первых, судороги происходят нерегулярно, иногда между эпизодами бывают длительные перерывы. Следовательно, долгосрочное наблюдение любой терапии судорог могут быть необходимы для клинической оценки состояния пациента. Во-вторых, некоторые АЭП вызывают побочные эффекты, которые трудно отличаются от основного неврологического заболевания. И, наконец, не существуют простые лабораторные анализы или диагностические процедуры, с помощью которых можно оценить клиническую эффективность АЭП [5].

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) также может быть использован для оценки соблюдения приверженности (комплаентность) к терапии [9]. Учитывая, что АЭП необходимо принимать в течение многих лет даже при отсутствии судорог, пациенты могут пропустить или прекратить прием препарата в целом. Наличие побочных эффектов или высокая стоимость лекарств и другие причины также могут стать причиной, по которой пациенты прекращают принимать препараты [5].

**Цель исследования**

Оценка значимости контроля уровня антиэпилептических препаратов в плазме крови на примере вальпроевой кислоты и карбамазепина.

**Материал и методы**

В исследование включены 95 детей обоего пола, направленных в городскую клиническую детскую больницу г. Ташкента №1 с различными формами эпилепсии. Диагноз верифицировали на основании данных анамнеза, характера припадков, результатов ЭЭГ и МРТ головного мозга. Всем пациентам при обращении за консультацией и при динамическом наблюдении проводили ТЛМ антиконвульсантов (вальпроевая кислота и препараты иминостельбина) в плазме крови. За терапевтические концентрации приняты следующие значения: для карбамазепина – 4-12 мг/л, для вальпроатов – 50-100 мг/л.

Согласно данным литературы [2], в случае, когда задача касается оценки эффективности или некомплаентности, идеальное время забора крови для всех АЭП – непосредственно перед приемом следующей дозы препарата, поэтому у наших больных забор крови осуществлялся именно в это время (остаточная концентрация после последнего приема).

Критерии включения в исследование: установленный диагноз эпилепсии различного генеза; пациенты обоего пола в возрасте от 2-х месяцев до 13 лет, находившиеся на стационарном лечении, а также поступившие в амбулаторном порядке, непрерывно принимающие АЭП; пациенты/опекуны, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: возраст больных старше 13 лет; нерегулярный приём АЭП; отсутствие информированного письменного согласия пациента/опекуна на участие в клиническом исследовании; соматически ослабленные на момент исследования пациенты.

Статистический анализ проводился с использованием программ Microsoft Excel 2013 и SPSS 19 (IBM, USA). В работе использовалась метод описательной статистики. Все данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего ( $\pm m$ ). При проведении анализа результатов статистически значимыми считали значения при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

В исследовании участвовали дети, страдающие эпилепсией различного генеза, в возрасте от 2-х месяцев до 13 лет (41,63 $\pm$ 4,02 мес.), из которых было 53 (55,8%) мальчика и 42 (42,2%) девочки. В возрасте 2-11 месяцев было 19 (20%) пациентов, 12-35 месяцев (1 г.-2 г. 11 мес.) – 42 (44,2%), 36-71 месяц (3 г.-5 л. 11 мес.) – 20 (21%), старше 72 месяцев – 14 (14,7%). Возраст дебюта заболевания равен 21,2 $\pm$ 3,53 месяца, при этом минимальный возраст дебюта припадков был 1 месяц, а максимальный – 13 лет.

При изучении клинических проявлений заболевания установлено, что основным видом эпилептических пароксизмов являлись генерализованные приступы, которые встречались у 67 (70,5%) обследованных, что достоверно чаще, чем другие типы приступов ( $p < 0,05$ ). Различные варианты простых парциальных приступов зафиксированы у 49 (51,5%) пациентов, сложных парциальных – у 19. У 7 (7,36%) больных отмечались полиморфные приступы в виде сочетания простых или сложных парциальных с вторично-генерализованными. Полиморфные припадки были представлены сочетанием абсансов, миоклонических и тонико-клонических припадков при генерализованной эпилепсии, простых и сложных парциальных, вторично генерализованных судорожных приступов – при парциальной (табл. 1).

**Таблица 1****Семиотика приступов у обследованных пациентов**

Семиотика приступов	Число больных, абс. (%)
Парциальные:	
- простые	20 (21,1)
- сложные	19 (20,0)
- с вторичной генерализацией	10 (10,5)
Генерализованные:	
- абсансные	9 (9,5)
- миоклонические	19 (20,0)
- клонические	1 (1,1)
- тонические	19 (20,0)
- тонико-клонические	11 (11,6)
- атонические	6 (6,3)
- инфантильные спазмы	2 (2,1)
Фебрильные судороги	2 (2,1)
Полиморфные приступы	7 (7,4)

**Примечание.** У ряда пациентов было выявлено более одного вида приступов, в связи с чем их сумма не соответствует общему числу пациентов.

В настоящее время в клинической практике применяется большое количество АЭП, обладающих различным спектром антиэпилептической активности и специфическими побочными эффектами. Предпочтение, особенно в педиатрической практике, отдается современным оригинальным АЭП, имеющим широкий спектр клинической эффективности, и хорошо переносимым АЭП. На сегодняшний день к базовым АЭП относятся вальпроаты и карбамазепин [3].

Проведенный нами анализ показал, что по числу назначений лидируют вальпроаты: 76 (80%) назначений пришлось на препараты этой группы, причем 23,6% составили назначения оригинального препарата депакин-хроно и 76,3% – его дженерика конвулекса. Оба препарата импортные, их широко используют во всех развитых странах, так как они эффективны в монотерапии как генерализованных, так и парциальных приступов эпилепсии. Второе место по числу назначений при эпилепсии у детей занимает карбамазепин – у 61 (64,2%), но в мононазначениях он встречается редко. Чаще всего его сочетают с конвулексом, депакином-хроно, бензодиазепинами. Третьим препаратом по числу назначений является бензонал – у 41 (49,4%), причем его чаще назначали в монотерапии.

Для карбамазепина и вальпроевой кислоты интерпретация результатов ТЛМ осложнена в связи с наличием активных метаболитов, значительными суточными колебаниями концентрации в плазме и широкой вариабельностью концентрации у разных пациентов [2].

Приводим данные о некоторых особенностях детского организма применительно к основным фармакокинетическим параметрам карбамазепина и вальпроевой кислоты (табл. 2).

**Таблица 2****Фармакокинетические параметры антиконвульсантов (A. Fisher, P. Patsalos, 2004; B. Bourgeois, 2006)**

АЭП	Биодоступность, %	Пик концентрации, ч	Связывание белками плазмы, %	t <sub>1/2</sub> , ч	Сроки установления стабильной концентрации, сут	Элиминация
CBZ*	75-85	2-12	75	3-25	5 (20-30)	Печень
VPA*	90-100	1-8	70-93	5-18	2-3	Печень

**Примечание.** \*CBZ – карбамазепин, VPA – вальпроат.



Необходимо также учитывать, что фармакокинетические параметры АЭП могут меняться в результате различных соматических заболеваний и ятрогенных манипуляций.

Оптимизация фармакотерапии пациентов проводилась под контролем терапевтического лекарственного мониторинга. Недостаточный терапевтический эффект, отсутствие проявлений побочного действия и выявленный быстрый метаболизм АЭП у пациентов позволяли постепенно повышать дозы под контролем ТЛМ.

Полученные значения индивидуальных фармакокинетических параметров были использованы для коррекции режима дозирования. Выбранная индивидуальная терапевтическая дозировка привела к улучшению состояния пациентов (купирование ночных припадков, уменьшение продолжительности дневных приступов).

В случаях, когда падение общей концентрации клинически сопровождается учащением припадков, суточная дозировка АЭП должна повышаться (рис. 1).

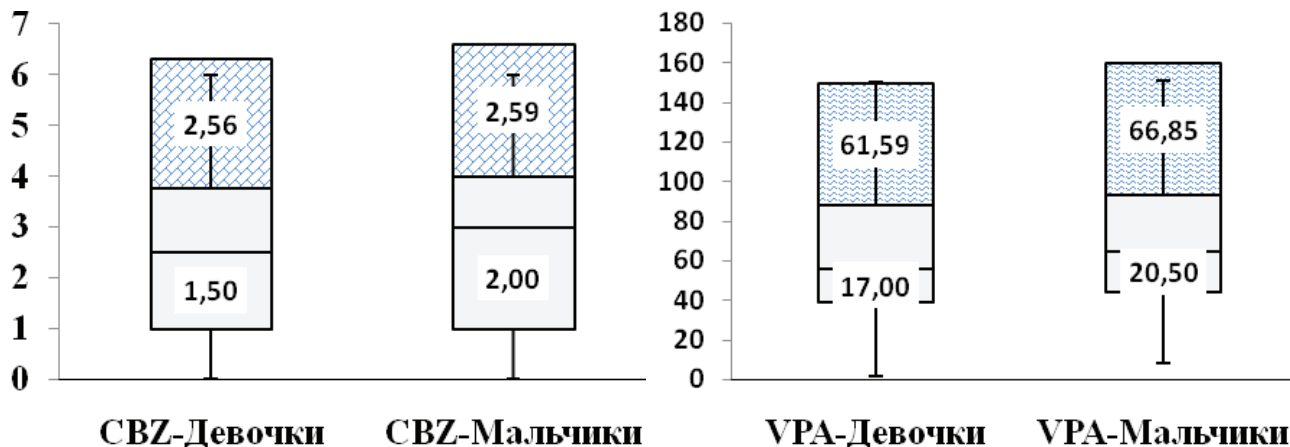


Рис. 1. Концентрация АЭП в плазме крови в зависимости от пола.

Из 43 пациентов, принимающих препараты карбамазепинового ряда, уровень, не соответствующий терапевтической норме, наблюдался у 21 (48,8%) ребенка, то есть концентрация препарата была менее 4 мкг/мл. Из этого числа концентрация ниже нормы 3-3,9 мкг/мл отмечалась у 7 (16,2%) детей, низкая концентрация 2-2,9 мкг/мл – у 8 (18,6%), очень низкая концентрация – у 6 (19,9%). Данный диапазон концентраций не входит в терапевтический, что может быть связано с неправильным подбором дозы препарата, т.е. с неадекватным подбором ПЭП, без учета формы эпилепсии и типа припадков, а также с индивидуальными особенностями организма (метаболические причины). Только у 1 больного определяется токсический

уровень карбамазепина в крови 2,32%. В данном случае была произведена коррекция антиэпилептического лечения (рис. 2).

Из 52 пациентов, принимающих препараты вальпроевой кислоты, субтерапевтический уровень отмечался у 18 (34,6%), терапевтический уровень – у 25 (48,07%), уровень выше терапевтического – у 9. Таким образом, 27 (51,9%) пациентов нуждались в коррекции терапии.

Благодаря сравнению клинических, нейрофизиологических и индивидуальных фармакокинетических параметров, оцененных у наших пациентов, нам удалось оптимизировать их режим дозирования для улучшения клинического эффекта.

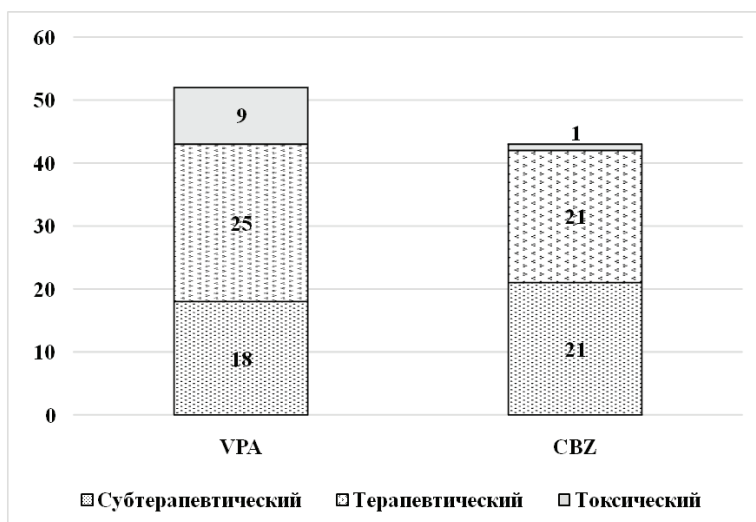


Рис. 2. Уровень вальпроевой кислоты и карбамазепина в плазме крови.

Эти клинические примеры указывают на преимущества ТЛМ АЭП и расчета индивидуальных фармакокинетических параметров с целью оптимизации фармакотерапии в труднокурабельных случаях, особенно при смене лекарственных форм АЭП, при смене АЭП, при переводе пациента на моно- или политерапию.

**Выводы**

Практика применения АЭП позволяет сделать вывод о том, что индивидуальная коррекция доз антиконвульсан-

тов по концентрации их в плазме обеспечивает более эффективное и безопасное лечение эпилепсии.

Проведение ТЛМ позволило установить причины неадекватно проводимого лечения: назначение АЭП в необоснованно низких дозах; назначение двух и более АЭП из различных групп без учета их фармакокинетического взаимодействия.

Среди пациентов с эпилепсией, ранее не обследованных на предмет концентрации противосудорожных пре-

паратов, содержание антиконвульсанта не достигало или резко превышало терапевтический уровень у 48,8 и 34,6%.

Лекарственный мониторинг должен являться неотъемлемой частью терапии эпилепсии, так как оптимальному терапевтическому эффекту должна соответствовать некая средняя концентрация (или средний диапазон концентраций) противосудорожного препарата в крови пациента.

Автор выражает свою признательность сотрудникам кафедры детской неврологии ТашИУВ за содействие в проведении данного исследования и ценные консультации. Работа проводилась под руководством профессора Ш.Ш. Шамансурова в рамках Государственного научно-технического гранта молодых учёных АЁСС-1 «Оптимизация диагностики и лечебных мероприятий, организация специализированной помощи детям страдающим эпилепсией».

#### Литература

1. Абаимов Д.А., Сариев А.К. и др. Современные технологии в терапевтическом лекарственном мониторинге // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2013. – Т. 5, №2. – С. 31-41.
2. Айвазян С.О. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов у детей // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2010. – Т. 2, №3. – С. 28-33.
3. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Основные принципы лечения эпилепсии. Алгоритм выбора антиэпилептических препаратов // Рус. журн. детской неврол. – 2014. – Т. IX, №4. – С. 30-39.
4. Kacirova I., Grundmann M., Brozmanova H. Concentrations of carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide in maternal and umbilical cord blood at birth: Influence of co-administration of valproic acid or enzyme-inducing antiepileptic drugs // Epilepsy Res. – 2016. – Vol. 122. – P. 84-90.
5. Matthew D. Krasowski. Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Anti-Epilepsy Medications // Pharmaceuticals. – 2010. – Vol 3. – P. 1909-1935.
6. Patsalos P.N. et al. Antiepileptic drugs Best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE commission on therapeutic strategies // Epilepsia. – 2008. – Vol. 49. – P. 1239-1276.
7. Rosati A. et al. Antiepileptic Drug Treatment in Children with

Epilepsy // CNS Drugs. – 2015. – Vol. 29. – P. 847-863.

8. Saint-Marcoux F, Libert F. Practical information for therapeutic drug monitoring of the most common compounds // Therapie. – 2016. – Vol 71, №4. – P. 405-34.

9. Sarma A.K. et al. Medical management of epileptic seizures: challenges and solutions // Neuropsych. Dis. Treat. – 2016. – Vol. 12. – P. 467-485.

10. Shbarou R. Current Treatment Options for Early-Onset Pediatric Epileptic Encephalopathies // Curr. Treat. Options Neurol. – 2016. – Vol. 18. – P. 44-53.

11. Wilfong A. et al. Seizures and epilepsy in children: Classification, etiology, and clinical features. // <http://www.uptodate.com/contents/seizures-and-epilepsy-in-children-classification-etiology-and-clinical-features>

#### РАЦИОНАЛЬНОЕ ДОЗИРОВАНИЕ И МОНИТОРИНГ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ

Самадов Ф.Н.

**Цель:** оценка значимости контроля уровня антиэпилептических препаратов в плазме крови на примере вальпроевой кислоты и карбамазепина. **Материал и методы:** изучена концентрация антиэпилептических препаратов в плазме крови в примере вальпроевой кислоты и карбамазепина у 95 детей, страдающих эпилепсией различного генеза, в возрасте от 2-х месяцев до 13 лет (41,63±4,02 мес. **Результаты:** Содержание антиконвульсанта не достигало или резко превышало терапевтический уровень соответственно у 48,8 и 34,6% обследованных. В результате лечение было изменено тем пациентам, у которых терапия антиконвульсантами не давала должного эффекта и была подтверждена концентрация противосудорожного препарата в крови. **Выводы:** получено достоверное подтверждение тому, что для пациентов с эпилепсией терапевтический лекарственный мониторинг является важной и неотъемлемой частью лечения, наравне с оценкой клинических данных, данных электроэнцефалографии и методов нейровизуализации.

**Ключевые слова:** дети, эпилепсия, лекарственный мониторинг.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ВИДЕОЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ АДРЕНАЛЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ

Сахибоев Д.П.

### КАТТА ҲАЖМДАГИ БУЙРАК УСТИ БЕЗИ ҲАВФСИЗ ЁСМАЛАРИНИ ВИДЕОЭНДОСКОПИК АДРЕНАЛЭКТОМИЯ НАТИЖАЛАРИ

Сахибоев Д.П.

### THE RESULTS OF VIDEOENDOSCOPICADRENALECTOMY IN PATIENTS WITH BENIGN ADRENAL TUMORS OF LARGE SIZES

Sahiboyev D.P.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** 5 см дан катта бўлган буйрак усти беши ҳавфсиз ўсмаларини даволашда лапароскопик адреналэктомиянинг имкониятлари. **Материал ва усуллар:** буйрак усти беши ўсмаларини даволашда ёнбош трансабдоминал усули билан 97 операция ўтказилган. Ўсманинг ҳажмига кўра улар 2 гуруҳга бўлинган: 1-гуруҳ 15 беморда буйрак усти беши ўсмалари 5 см дан катта, 2-гуруҳ 82 беморда ўсмаларнинг катталиги 5 см дан кичик бўлган. **Натижа:** буйрак усти беши ўсмалари 5 см дан кичик бўлган гуруҳда ЛАЭда асоратлари бир мунча кўпроқ ва беморларнинг операциядан сўнг ҳолати оғирроқ бўлишига қарамасдан, 5 см дан катта бўлган беморлар гуруҳидаги натижалар очиқ жарроҳлик амалиётига нисбатан анчагина яхши бўлди. **Хулоса:** буйрак усти беши ҳавфсиз ўсмалари ҳажми 5 см катта бўлган беморларда ЛАЭ ҳавфсиз ва самаралидир. Буйрак усти беши ҳавфсиз ўсмалари 5 смдан катта бўлганда жарроҳлик амалиётининг ҳавфсизлиги операциядан олдин ўтказиладиган ташхиснинг сифатига, анестезиологик ёндашувга ва замонавий аппаратуралар билан таъминланганлигига боғлиқ.

**Калит сўзлар:** буйрак усти беши ҳавфсиз ўсмалари, лапароскопик адреналэктомия, ўсма ҳажми, асоратлар.

**Objective:** to study the possibilities of laparoscopic adrenalectomy in patients with benign adrenal tumors of more than 5 cm. **Materials and Methods:** there were performed 97 operations for adrenal tumors through lateral transabdominal access. The 1st group consisted of 15 patients with adrenal tumors larger than 5 cm, the 2nd one included 82 patients with adrenal tumor smaller than 5 cm. **Results:** despite a slight increase in the number of complications and a slight deterioration in postoperative performance, as compared to those after LAE, for adrenal tumors smaller than 5 cm, the immediate results of LAE for adrenal tumors larger than 5 cm are superior to open surgeries. **Conclusions:** LAE in benign adrenal tumors larger than 5 cm is enough safe and effective intervention. Great importance for the safety of patients with adrenal tumors larger than 5 cm during the operation have the highest quality of preoperative topical diagnostics and anesthesia, as well as the appropriate level of hardware.

**Key words:** benign adrenal tumors, laparoscopic adrenalectomy, the size of tumors, complications.

В лечении больных с доброкачественными опухолями надпочечников в настоящее время золотым стандартом является лапароскопическая адреналэктомия (ЛАЭ). ЛАЭ имеет все преимущества малоинвазивных операций и обеспечивает возможность выполнения адекватного объема операции [5]. По данным разных авторов, основным фактором, влияющим на возможность выполнения ЛАЭ, является размер опухоли надпочечника, размер которых превышает 5 см, служит противопоказанием к выполнению ЛАЭ [11]. Специалисты полагали, что опухоли больших размеров сопровождаются значительными изменениями анатомии в области надпочечника, а это вызывает затруднения при идентификации анатомических структур. Значение данного факта выражалось в повышении частоты развития интраоперационных осложнений и конверсии доступа, а также в критическом увеличении времени, затрачиваемого на выполнение ЛАЭ [6]. Кроме того, с увеличением размеров опухолей надпочечников закономерно возрастает вероятность злокачественной природы процесса, что также считалось противопоказанием к осуществлению ЛАЭ [7,8].

Однако в последнее время в практику внедрены более информативные методы, такие как МСКТ и МРТ, что позволило значительно улучшить топическую диагностику опухолей надпочечников и конкретизировать до начала операции представления об особенностях области надпочечника. Кроме того, появились возможности для облегчения идентификации анатомических структур во время

операции [1,9,12]. Другим важным аспектом является совершенствование анестезиологического пособия, которое позволяет проводить более длительные операции при сохранении того же уровня безопасности анестезии для больных [3]. С учетом перечисленных моментов в литературе появились данные об успешном выполнении ЛАЭ при опухолях надпочечников размером более 5 см.

#### Цель исследования

Изучение возможностей лапароскопической адреналэктомии у больных с доброкачественными опухолями надпочечников более 5 см.

#### Материал и методы

Нами при опухолях надпочечников выполнено 97 операций. Для диагностики опухолей надпочечников применяли комплекс лабораторных и инструментальных исследований, среди которых более информативной оказалась МСКТ. Все больные были разделены на 2 группы. У всех больных ЛАЭ были произведены посредством бокового трансабдоминального доступа. Предпочтение боковому трансабдоминальному лапароскопическому доступу отдавали в связи с тем, что он наиболее полно отвечает критериям пространственной оценки оперативных доступов. В 1-ю группу вошли 15 больных, у которых размеры опухоли надпочечников превышали 5 см. Правосторонняя ЛАЭ выполнена у 10 (66,6%) больных, левосторонняя – у 5 (33,3%). Размеры удаленных новообразований составили от 51 до 98 мм при правосторонней ЛАЭ и от 52 до 75 мм – при левосторонней. Средний размер опухоли в данной группе составил 71±8 мм.



2-ю группу составили 82 больных, у которых размеры опухоли надпочечника были менее 5 см. Правосторонняя локализация опухоли выявлена у 37 (45,1%) больных, левосторонняя – у 45 (54,9%), средний размер опухоли составил  $34 \pm 11$  мм.

В зависимости от морфологического характера опухоли больные были распределены следующим образом: аденома смешанного строения имела место соответственно у 5 и 43, альдостерома – у 3 и 13, феохромоцитома – у 3 и 3, узелковая гиперплазия коры надпочечника – у 0 и 6, киста надпочечника – у 4 и 2.

Предоперационная подготовка больных зависела в основном от природы опухоли. Пациент располагался на операционном столе в положении лежа на боку, противоположном стороне поражения. Пневмоперитонеум накладывали по безопасной методике, давление газа в брюшной полости во время операции не превышало 10 мм рт. ст.

Основные этапы операции при увеличении размеров опухоли надпочечников оставались теми же и включали создание экспозиции операционного поля, идентификацию центральной вены, клипирование и пересечение центральной вены, диссекцию надпочечника в едином блоке с опухолью, экстракцию макропрепарата. Все макропрепараты (рис. 1, 2) после операции в обязательном порядке направляли на гистологическое исследование.

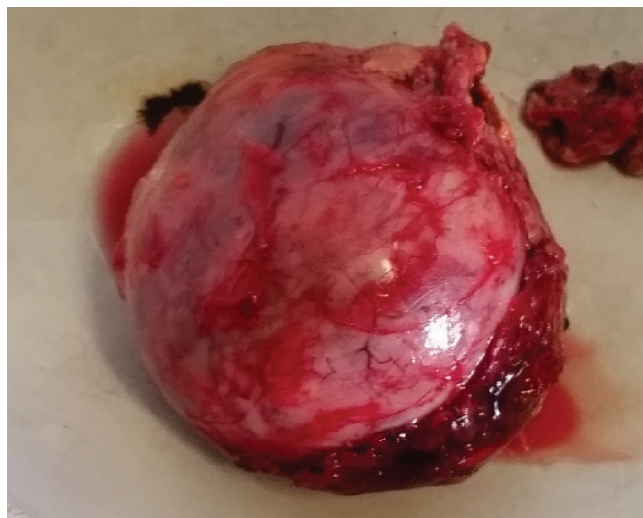


Рис. 1. Опухоль правого надпочечника (феохромоцитома) размерами 77x52 мм.



Рис. 2. Опухоль правого надпочечника (аденома) размерами 33x27 мм.

Анализ полученных результатов включал изучение продолжительности операции в целом и отдельных ее этапов, частоты интра- и послеоперационных осложнений, течения послеоперационного периода.

Таблица

Продолжительность основных этапов ЛАЭ по поводу опухолей надпочечников в зависимости от их размера

Продолжительность этапов операции, мин	Размеры опухоли, см	
	<5	>5
Создание экспозиции операционного поля	22,9±2,1	23,1±2,1
Идентификация центральной вены	16,1±3,2	24,0±4,4
Клипирование и пересечение центральной вены	16,4±1,8	16,3±1,7
Диссекция надпочечника с опухолью	15,5±3,9	23,7±4,3
Экстракция надпочечника	18,3±2,1	24,7±2,1
Средняя продолжительность операции в целом	89,2±13,1	111,5±16,4

Как видно из таблицы, общая длительность операции в 1-й группе превысила таковую во 2-й на 20%, причем в основном различались этапы идентификации центральной вены, диссекции надпочечника с опухолью и экстракции макропрепарата из брюшной полости. У 5 больных с целью сокращения времени операции (в частности продолжительности 4 и 5 этапов) и уменьшения объема кровопотери после клипирования и пересечения центральной вены надпочечника мы использовали методику "hand-assist". Средняя кровопотеря во время операции составила соответственно  $117 \pm 38$  и  $67 \pm 27$  мл. Однако следует отметить, что на современном уровне развития анестезиологического обеспечения такое увеличение длительности хирургического вмешательства принципиально не сказывается на состоянии пациента.

Среди наших пациентов летальных исходов не было. У 2 (13,3%) больных 1-й группы развились интраоперационные осложнения в виде кровотечения из печени и реактивного панкреатита. Во 2-й группе осложнения отмечались у 3 (3,6%) пациентов: забрюшинная гематома (1), ранение селезенки (1), реактивный панкреатит (1). Кровотечение из печени остановлено с помощью электрокоагуляции, реактивный панкреатит и забрюшинная гематома успешно излечены консервативным путем. 1 пациенту вынуждено выполнена лапароскопическая спленэктомия. При этом конверсии оперативного доступа не потребовалось ни одному больному. Интраоперационное ранение селезенки было связано с тесным прилеганием опухоли и трудностями ее диссекции. В послеоперационном периоде у 1 больного после удаления опухоли большого размера (85 мм) в области расширенного для экстракции макропрепарата троакарного доступа была выявлена гематома предбрюшинной клетчатки, которая успешно излечена консервативным путем.

Среднее время активизации больных составило  $9,3 \pm 3,1$  и  $8,7 \pm 2,19$  ч; средняя продолжительность болевого синдрома –  $21,4 \pm 5,9$  и  $16,7 \pm 4,1$  ч (в обеих группах применение наркотических анальгетиков не требовалось), средняя время пребывания больных в стационаре –  $5,8 \pm 1,2$  и  $4,3 \pm 0,6$  суток, средняя длительность временной нетрудоспособности больных –  $13,7 \pm 3,4$  и  $11,5 \pm 2,7$  суток. Полученные данные показывают, что значительно различалась только средняя продолжительность болевого синдрома и его характер (у больных 1-й группы наблюдались более сильные боли), остальные показатели существенных различий не имели.

При этом, несмотря на некоторое увеличение количества осложнений и незначительное ухудшение послеоперационных показателей по сравнению с таковыми после ЛАЭ по поводу опухолей надпочечников размером менее

5 см, непосредственные результаты ЛАЭ при новообразованиях надпочечников размером более 5 см значительно превосходят результаты открытых операций.

В отдаленном периоде (до 1-го года) рецидивов заболевания не наблюдалось, а концентрация гормонов надпочечников не превышала нормативные показатели.

По данным С.И. Емельянова и соавт. [2], ЛАЭ при опухолях надпочечников размером от 51 до 87 мм является операцией выбора при условии соблюдения определенных требований к проведению данного вмешательства. R. Sharma и соавт. [10] и G. Zografos и соавт. [13] сообщили о лапароскопическом удалении опухолей надпочечников при размере 8-9 см у 15 больных. По данным других авторов, максимальный размер опухоли надпочечника, успешно удаленного лапароскопическим доступом, составил 12 см [4].

#### Выводы

1. ЛАЭ при доброкачественных опухолях надпочечников размером более 5 см является достаточно безопасным и эффективным вмешательством.

2. Для успешного проведения ЛАЭ при опухолях размером более 5 см требуется высокий уровень внимания и опыт хирурга.

3. Высокое качество предоперационной топической диагностики и анестезиологического пособия, а также соответствующий уровень аппаратного обеспечения имеют огромное значение для безопасности больных с опухолями надпочечников размером более 5 см во время операции.

#### Литература

1. Емельянов С.И., Вередченко В.А., Митичкин А.Е. Использование трехмерной компьютерной томографии в планировании лапароскопической адреналэктомии // Эндоскоп. хир. – 2008. – №3. – С. 41-44.
2. Емельянов С.И., Курганов И.А., Богданов Д.Ю. и др. Возможности лапароскопической адреналэктомии у пациентов с новообразованиями надпочечников больших размеров // Эндоскоп. хир. – 2011. – №4. – С. 3-9.
3. Agarwal A., Mehrotra P.K., Jain M. et al. Size of the tumor and pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score: can they predict malignancy? // Wld J. Surg. – 2010. – Vol. 34, №12. – P. 3022-3028.
4. Boylu U., Oommen M., Lee B.R., Thomas R. Laparoscopic adrenalectomy for large adrenal masses: pushing the envelope // J. Endourol. – 2009. – Vol. 23, №6. – P. 971-975.
5. Gumbs A.A., Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy // Best Pract. Res. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 20, №3. – P. 483-499.
6. Henry J.F., Defechereux T., Raffaelli M. et al. Complications of Laparoscopic adrenalectomy: Results of 169 Consecutive Procedures // Wld Surg. – 2000. – Vol. 24. – P. 1324-1346.
7. Liao C.H., Chueh S.C., Lai M.K. et al. Laparoscopic adrenalectomy for potentially malignant adrenal tumors greater than 5 centimeters //

J. Clin. Endocrin. Metab. – 2006. – Vol. 91, №8. – P. 3080-3083.

8. Pallazzo F.F., Sebag F., Sierra M. et al. Long-term outcome following laparoscopic adrenalectomy for large solid adrenal cortex tumors // Wld J. Surg. – 2013. – Vol. 30, №5. – P. 893-898.

9. Pampaloni F., Valeri A., Mattei R. et al. Experience with laparoscopic adrenalectomy in children // Chir. Ital. – 2012. – Vol. 58, №1. – P. 45-54.

10. Sharma R., Ganpule A., Veeramani M. et al. Laparoscopic management of adrenal lesions larger than 5 cm in diameter // Urol J. – 2009. – Vol. 6, №4. – P. 254-259.

11. Zacharius M., Haese A., Jurczok A. et al. Transperitoneal laparoscopic adrenalectomy: outline of the preoperative management, surgical approach, and outcome // Europ. Urol. – 2011. – Vol. 49, №3. – P. 448-445.

12. Zhu D., Kumar A., Weintraub W.S., Rahman E. A large Pheochromocytoma with invasion of multiple local organs // J. Clin. Hypertens. – 2011. – Vol. 13, №1. – P. 60-64.

13. Zografos G.N., Farfaras A., Vasiliadis G. et al. Laparoscopic resection of large adrenal tumors // JSLS. – 2010. – Vol. 14, №3. – P. 364-368.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ВИДЕОЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ АДРЕНАЛЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ

Сахибоев Д.П.

**Цель:** изучение возможностей лапароскопической адреналэктомии у больных с доброкачественными опухолями надпочечников более 5 см. **Материал и методы:** при опухолях надпочечников выполнено 97 операций посредством бокового трансабдоминального доступа. В 1-ю группу вошли 15 больных, у которых размеры опухоли надпочечников превышали 5 см, во 2-ю 82 больных, у которых размеры опухоли надпочечника были менее 5 см. **Результаты:** несмотря на некоторое увеличение количества осложнений и незначительное ухудшение послеоперационных показателей по сравнению с таковыми после ЛАЭ по поводу опухолей надпочечников размером менее 5 см, непосредственные результаты ЛАЭ при новообразованиях надпочечников размером более 5 см значительно превосходят результаты открытых операций. **Выводы:** ЛАЭ при доброкачественных опухолях надпочечников размером более 5 см является достаточно безопасным и эффективным вмешательством. Огромное значение для безопасности больных с опухолями надпочечников размером более 5 см во время операции имеют высокое качество предоперационной топической диагностики и анестезиологического пособия, а также соответствующий уровень аппаратного обеспечения.

**Ключевые слова:** доброкачественные опухоли надпочечников, лапароскопическая адреналэктомия, размеры опухолей, осложнения.

## СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ ВО ВРЕМЯ СПИНАЛЬНОЙ И ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ У ПАЦИЕНТОК С ПОВЫШЕННЫМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ РОДОРАЗРЕШЕНИИ

Семенихин А.А., Матлубов М.М., Ким Е.Д., Абидов А.К.

## ТАНА ВАЗНИ ИНДЕКСИ ОРТИК БЎЛГАН ҲОМИЛАДОРЛАРДА АБДОМИНАЛ ТУҒРУҚДА ОРҚА МИЯ ВА ЭПИДУРАЛ ОҒРИҚСИЗЛАНТИРИШ ПАЙТИДА ГЕМОДИНАМИКАНИНГ ҲОЛАТИ

Семенихин А.А., Матлубов М.М., Ким Е.Д., Абидов А.К.

## HEMODYNAMIC STATUS DURING SPINAL AND EPIDURAL ANESTHESIA IN PATIENTS WITH INCREASED BODY MASS INDEX DURING ABDOMINAL DELIVERY

Semenihin A.A., Matlubov M.M., Kim E.D., Abidov A.K.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии, Самаркандский государственный медицинский институт

**Мақсад:** абдоминал туғруқ пайтида тана вазни ортиқча бўлган беморларда орқа мия ва эпидурал оғриқсизлантиришнинг гемодинамика ҳолатига таъсири ва анестезиологик самарадорлигини баҳолаш мақсадида ўтказилган изланишлар натижаси келтирилган. **Материал ва усуллар:** текширув гуруҳларига коронар захираси сақланган тана вазни индекси – 25-34,9 кг/м<sup>2</sup> бўлган 38 та ҳомиладор киритилди. **Натижа:** марказий нероаксиал блокаданинг қўлланилган турлари жарроҳлик амалиёти пайтида гемодинамиканинг турғунлигини таъминлади ва юқори самарадорлигини қўрсатди. **Ҳулоса:** маҳаллий анестетиклар миқдорини индивидуал танлаш ва коронар захиранинг сақланганлиги марказий нероаксиал блокаданинг ҳавфсизлик кафолати ҳисобланади.

**Калит сўзлар:** эпидурал, спинал анестезия, ортиқча тана вазни индекси, абдоминал туғруқ.

**Objective:** the assessment of hemodynamic status and effectiveness of anesthesia spinal and epidural anesthesia in patients with high body mass index at abdominal delivery weight. **Materials and methods:** the studied group consisted of 38 pregnant women with BMI - 25-34,9 kg/m<sup>2</sup>, with intact coronary reserve. **Results:** it was established that piloted options CSL are highly effective and provide hemodynamic stability during the entire operation. **Conclusions:** security guarantees of CSL is the individual approach to the selection of a dose of local anesthetic and initial safety of the coronary reserve.

**Key words:** epidural, spinal anesthesia, increased body mass index.

Общепризнанным «золотым стандартом» при анестезиологическом обеспечении абдоминального родоразрешения считаются центральные нейроаксиальные блокады (ЦНБ) [3,7]. Между тем использование спинальной (СА) и эпидуральной анестезии (ЭА) у пациенток с повышенным индексом массы тела (ИМТ) и ожирением может сопровождаться выраженными нарушениями гемодинамики, обусловленными, с одной стороны, высокой сегментарной симпатической блокадой, а с другой, снижением адаптационно-приспособительных возможностей со стороны сердечно-сосудистой системы.

В этой связи изучение состояния гемодинамики у беременных с повышенным ИМТ и ожирением во время использования центральных нейроаксиальных блокад (ЦНБ) с целью определения наиболее безопасной и приемлемой в акушерской практике анестезии приобретает особое значение.

### Цель исследования

Оценка гемодинамического статуса и анестезиологической эффективности СА и ЭА у пациенток с повышенным ИМТ и ожирением при сохраненных коронарных резервах во время абдоминального родоразрешения.

### Материал и методы

Проанализированы результаты клинических наблюдений и комплексных клинико-функциональных и биохимических исследований, выполненных во время абдоминального родоразрешения у 38 женщин в возрасте от 22 до 30 лет при сроках гестации 36-39 недель. Все пациентки имели избыточную массу тела или ожирение I степени (ИМТ от 25 до 34,9 кг/м<sup>2</sup>) [4].

Согласно многофакторным критериям степени сохранности коронарных резервов [5] у всех 38 женщин адаптационно-приспособительные возможности сердечно-сосудистой системы были сохранены. Операции выполняли в

плановом порядке, их продолжительность составляла 25-40 минут. В зависимости от способа обезболивания все пациентки были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 19 женщин, оперированных в условиях СА, 2-ю группу составили 19 женщин, оперированных под ЭА.

Методика анестезии заключалась в следующем: после внутривенного введения димедрола (0,2 мг/кг) и дексаметазона (0,07 мг/кг) у пациенток 1-й группы на уровне LIII-LIV проводили пункцию субарахноидального пространства с последующим введением 2,0-2,5 мл (10-12,5 мг) 0,5% раствора гипербарического раствора бупивакаина. Дозу бупивакаина рассчитывали согласно индивидуальным морфометрическим характеристикам пациентки [6].

У пациенток 2-й группы после аналогичной премедикации под местной инфильтрационной анестезии в положении на боку на уровне L1-ThXII проводили пункцию-катетеризацию эпидурального пространства. Катетер вводили в краниальном направлении на 4-5 см с последующим введением тест-дозы (2 мл 2% раствора лидокаина). При отсутствии признаков СА фракционно медленно через эпидуральный катетер вводили 0,5% изобарического раствора бупивакаина из расчета 1,25-1,5 мл на спинальный сегмент. С появлением клинических признаков полной сегментарной сенсорно-моторной блокады пациенткам обеих групп придавали «левоматочное» положение, а головной и срединный фрагмент операционного стола приподнимали на 10-15о (положение Фовлера). После извлечения плода с целью уменьшения психоэмоционального напряжения внутривенно вводили сибазон (0,2 мг/кг).

Об эффективности обезболивания судили по общепринятым клиническим признакам. Уровень сенсорно-го блока оценивали по утрате болевой чувствительности



(тест pinprick). Верхнюю границу блокады оценивали после ее стабилизации. Для оценки глубины моторной блокады использовали шкалу P. Bromage. Центральной гемодинамику изучали методом эхокардиографии с помощью аппарата Mindray. Определяли ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Среднее динамическое давление (СДД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), сатурацию гемоглобина (SpO<sub>2</sub>) отслеживали с помощью монитора Schiller. Адекватность анестезии оценивали по индексу напряжения (ИН), используя для этого математический анализ сердечного ритма [1], уровень суммарного кортизола (СК) в плазме крови (радиоиммунный метод) и скорости экскреции норадреналина (НА) с мочой [2].

Исследование проводили в 4 этапа: 1 – на операционном столе; 2 – перед кожным разрезом; 3 – в наиболее травматичный этап операции (извлечение плода, ревизия брюшной полости); 4 – после окончания операции. Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента (при помощи программы Microsoft Excel) и представлялись в виде  $M \pm m$ , где: M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего. Статистически достоверными считали различия, удовлетворяющие  $p < 0,05$ . Полученные результаты представлены в таблице.

### Результаты и обсуждение

Изучение клинического течения СА у пациенток 1-й группы показало, что классические признаки полного сегментарного сенсорно-моторного блока развивались к 6-8-й минуте с момента субарахноидального введения расчетной дозы местного анестетика и сохранялись в течение 1,5-2 часов. При этом сегментарный уровень сенсорной блокады соответствовал Th9-Th7 дерматомам. При использовании ЭА (2-я гр.) признаки полной сегментарной сенсорно-моторной блокады формировались только к 15-18 минуте, сегментарный уровень сенсорной блокады соответствовал Th10-Th8 дерматомам.

Исходное состояние гемодинамики у пациенток двух групп характеризовалось умеренно выраженной тахикардией; снижением ОПСС, разовой и минутной производительности сердца, однако не выходящих за границы физиологических колебаний. У всех обследованных женщин имел место эукинетический режим кровообращения (табл.). Изучаемые параметры в двух группах были идентичны и достоверно не отличались друг от друга.

Перед кожным разрезом на фоне полного сегментарного блока у пациенток обеих групп регистрировали классические клинико-функциональные проявления центральных сегментарных блокад – урежение ЧСС, снижение СДД и ОПСС достоверно более выраженные при использовании СА (1-я гр.). При этом УИ и СИ оставались без достоверных различий, отражая сохранение адаптационно-приспособительных возможностей сердечно-сосудистой системы беременных независимо от варианта регионарной блокады. На этом фоне регистрировали достоверное увеличение минутного диуреза на 15,8-16,3%, что свидетельствует об улучшении периферического кровотока в зоне сегментарного действия ЦНБ.

Наиболее травматичный этап операции характеризовался стабильностью изучаемых параметров гемодинамики и периферического кровотока, отсутствием достоверно значимых изменений относительно предыдущего этапа исследования, что свидетельствует об адекватности анестезиологической защиты. Исключение составляли абсолютные величины минутного диуреза, которые у пациенток обеих групп были достоверно ниже, чем на предыдущем этапе исследования, но выше исходных показателей до операции.

После окончания операции изучаемые параметры гемодинамики и периферического кровотока у всех женщин оста-

вались стабильными, достоверно не отличались друг от друга и укладывались в рамки физиологических колебаний. Исключением составляло СДД, снижение которого на данном этапе исследования было более выраженным у пациенток, оперированных в условиях СА, что можно объяснить более выраженной и высокой симпатической сегментарной блокадой.

В течение всей операции, в том числе и на ее наиболее травматичных этапах, пациентки оставались спокойными, жалоб не предъявляли. Признаков депрессии дыхания не наблюдали, SpO<sub>2</sub> составляло 96-98%. Адекватность анестезии подтверждалась отсутствием выраженного повышения ИН и концентрации СК в плазме крови даже на травматичных этапах операции. Так, ИН и СК на этапах извлечения плода и ревизии раны составляли у пациенток 1-й группы соответственно  $246,2 \pm 24,3$  усл. ед и  $746,3 \pm 44,3$  нмоль/л, 2-й –  $232,8 \pm 20,8$  усл. ед и  $726,4 \pm 48,3$  нмоль/л и не выходили за границы «стресс» нормы. Концентрация НА в моче за период операции увеличивалась до  $10,1 \pm 1,3$  (1-я гр.) и  $9,8 \pm 1,1$  нмоль/л (2-я гр.). При этом скорость экскреции НА с мочой достоверно не отличалась от таковой до операции.

Вышеизложенное свидетельствует об умеренно выраженной активации симпатoadренальной и гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной систем в ответ на операционную травму, что подтверждает эффективность использованных вариантов регионарной блокады. Осложнений, связанных с использованием ЦНБ, не наблюдалось. Послеоперационная эпидуральная аналгезия обеспечивала гладкое течение ближайшего послеоперационного периода и способствовала сокращению сроков реабилитации.

Таким образом, апробируемые нами варианты СА и ЭА высоко эффективны и безопасны, однако при условии строго индивидуального подхода к выбору дозы местного анестезирующего препарата и исходной сохранности адаптационно-приспособительных возможностей сердечно-сосудистой системы (коронарных резервов).

Таблица

Некоторые показатели гемодинамики, периферического кровообращения, вегетативной и гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальных систем на этапах анестезии и операции у пациенток 1-й (числитель) и 2-й (знаменатель) групп

Показатель	Этап исследования			
	I	II	III	IV
ЧСС, в мин	$84,9 \pm 1,7$ $85,6 \pm 1,6$	$78,3 \pm 1,2^{ab}$ $83,6 \pm 1,1^a$	$80,2 \pm 1,4^{ab}$ $86,3 \pm 1,6^a$	$78,8 \pm 2,1^a$ $82,9 \pm 1,9$
СДД, мм рт. ст.	$92,4 \pm 1,2$ $90,8 \pm 1,2$	$76,8 \pm 1,4^{ab}$ $83,6 \pm 1,8^{ab}$	$78,1 \pm 2,0^{ab}$ $85,6 \pm 1,6^{ab}$	$76,4 \pm 1,3^{ab}$ $85,3 \pm 1,2^{ab}$
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	$2,86 \pm 0,08$ $2,81 \pm 0,07$	$2,81 \pm 0,11$ $2,79 \pm 0,13$	$2,73 \pm 0,11$ $2,77 \pm 0,09$	$2,75 \pm 0,08$ $2,81 \pm 0,07$
ОПСС, дин×с/см <sup>5</sup>	$1344,6 \pm 51,3$ $1354,2 \pm 54,9$	$1150,4 \pm 48,3^{ab}$ $1291,3 \pm 46,8^a$	$1204,2 \pm 40,9^a$ $1300,8 \pm 43,4$	$1169,4 \pm 44,8^a$ $1250,8 \pm 50,1$
Минутный диурез мл/мин	$0,61 \pm 0,07$ $0,63 \pm 0,05$	$0,71 \pm 0,03^a$ $0,73 \pm 0,03^a$	$0,62 \pm 0,03$ $0,64 \pm 0,03$	$0,81 \pm 0,04^{ab}$ $0,83 \pm 0,03^{ab}$
ИН, усл. ед.	$138,6 \pm 12,4$ $122,4 \pm 14,2$	$92,6 \pm 7,1^a$ $94,3 \pm 5,6^a$	$246,2 \pm 24,3^{ab}$ $232,8 \pm 20,8^{ab}$	$220,4 \pm 21,3$ $212,6 \pm 22,3$
СК плазмы, нмоль/л	$429,6 \pm 48,3$ $417,4 \pm 45,6$	$623,1 \pm 42,3^a$ $586,8 \pm 43,3^a$	$746,3 \pm 44,3^{ab}$ $726,4 \pm 48,3^{ab}$	$709,4 \pm 36,6^a$ $694,8 \pm 40,1^a$
НА в моче, нмоль/л	$7,2 \pm 1,1$ $7,4 \pm 6,9$	-	-	$10,1 \pm 1,3$ $9,8 \pm 1,1$

Примечание.  $p < 0,05$ : а – по сравнению с исходными показателями; б – по сравнению с предыдущим этапом исследования; в – при сравнении между группами.

### Выводы

1. Апробированные варианты ЦНБ обеспечивают гемодинамическую стабильность в течение всей операции и вполне приемлемы для анестезиологического обеспечения абдоминального родоразрешения у пациенток с ИМТ – 25-34,9 кг/м<sup>2</sup> и сохраненными коронарными резервами.

2. Преимуществом ЭА следует считать менее выраженный симпатолитический эффект и возможность использования эпидурального катетера для проведения

длительного и непрерывного послеоперационного обезболевания, а также возможность использования метода в случаях непредвиденных хирургических осложнений.

#### Литература

1. Баевский Р.М., Кирилов С.З., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М.: Наука, 1984. – 222 с.
2. Матлина Е.Ш., Кисилева З.М., Софиева И.Э. Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов. – М.: Медицина, 1965. – 280 с.
3. Овечкин А.М., Пырегов А.В., Шифман Е.М., Флока С.Е. Обзор материалов XXIX ежегодного конгресса Европейского общества регионарной анестезии (ERSA) // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2010. – Т. IV, №4. – С. 33-40.
4. Ожирение и избыточный вес // Информационный бюллетень ВОЗ. – 2011. – №311.
5. Семенихин А.А., Юсупбаев Р.Б., Бекбулатова И.Р., Закирова Ф.А. Критерии сохранности коронарных резервов у беременных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями // Новости дерматол. и репрод. здоровья. – 2013. – №3А. – С. 21-26.
6. Фирсова Л.И. Оптимизация спинномозговой анестезии у беременных женщин с высоким индексом массы тела при оперативном родоразрешении: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Воронеж: Гос. мед. академия им Н.Н. Бурденко, 2010. – 23 с.
7. Dennis A.T., Castro J.M., Ong M., Carr C. Haemodynamics in obese pregnant women // Int. J. Obstet. Anesth. – 2012. – Vol. 21, №2. – P. 129-134.

#### СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ ВО ВРЕМЯ СПИНАЛЬНОЙ И ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ У ПАЦИЕНТОК С ПОВЫШЕННЫМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ РОДОРАЗРЕШЕНИИ

Семенихин А.А., Матлубов М.М., Ким Е.Д., Абидов А.К.

**Цель:** оценка гемодинамического статуса и анестезиологической эффективности СА и ЭА у пациенток с повышенным ИМТ и ожирением при сохраненных коронарных резервах во время абдоминального родоразрешения. **Материал и метод:** под наблюдением были 38 беременных с ИМТ 25-34,9 кг/м<sup>2</sup> с сохраненными коронарными резервами. **Результаты:** Установлено, что апробируемые варианты ЦНБ высоко эффективны, так как обеспечивают гемодинамическую стабильность в течение всей операции. **Выводы:** гарантом безопасности ЦНБ является индивидуальный подход к выбору дозы местного анестетика и исходная сохранность коронарных резервов.

**Ключевые слова:** эпидуральная, спинальная анестезия, повышенный индекс массы тела, абдоминальное родоразрешение.

## ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ У БОЛЬНЫХ С ОТВИСЛЫМ ЖИВОТОМ

Тешаев О.Р., Хайитов И.Б., Мавлянов О.Р.

## ҚОРНИ ОСИЛИБ ҚОЛГАН ОПЕРАЦИЯДАН СЎНГ КЕЛИБ ЧИҚҚАН ВЕНТРАЛ ЧУРРАЛИ БЕМОРЛАРДА ЖАРРОҲЛИК АМАЛИЁТИНИНГ ЎЗИГА ҲОСЛИГИ

Тешаев О.Р., Хайитов И.Б., Мавлянов О.Р.

## FEATURES OF SURGICAL TREATMENT OF POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIAS IN PATIENTS WITH PENDULOUS ABDOMEN

Teshaev O.R., Khayitov I.B., Mavlyanov O.R.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** қорни осилиб қолган операциядан сўнг келиб чиққан вентрал чуррали (ОСКЧВЧ) беморларда герниопластика ва абдоминопластика билан биргаликда ўтказиладиган операциялар натижаларини яхшилаш. **Материал ва усуллар:** 2007 йилнинг январь ойидан то 2014 йилгача Тошкент шаҳрининг 1- клиник касалхонасининг жарроҳлик бўлимида операция қилинган 19 ёшдан 82 ёшгача бўлган 174 ОСКЧВЧ беморларда жарроҳлик амалиёти ўтказилди. 90 беморларда чуррани олиб ташлаш протезловчи материаллар қўлланилиб ўтказилди, 84 пациентларда комплекс жарроҳлик амалиёти герниопластика ва абдоминопластика билан биргаликда ўтказилди. **Натижа:** чуррани олиб ташлаш протезловчи материаллар қўлланилиб ўтказилди беморларда умумий ва маҳаллий асоратлар асосий гуруҳга нисбатан 7,2 ва 1,5 марта кўп кузатилди. **Хулоса:** тана шакли ва эстетик ноқулайликларни бартараф қилишга қаратилган герниологик ва абдоминопластика жарроҳлик амалиётини биргаликда ўтказиш, беморларнинг психологик ва ижтимоий реабилитациясига ижобий таъсир этади ва тана вазнини камайтиришга қизиқишни оштиради.

**Калит сўзлар:** семизлик, операциядан сўнг кузатиладиган вентрал чурралар, абдоминопластика, герниопластика, жарроҳлик даволан.

**Objective:** To improve results of surgical treatment of postoperative ventral hernias in patients with pendulous abdomen by performing hernioplasty combined with abdominoplasty. **Materials and Methods:** From January 2007 till 2014, at the surgical departments of clinical hospital №1 of Tashkent were operated 174 patients aged 19-82 years with postoperative and ventral hernias of the anterior abdominal wall. In 90 patients was performed hernia repair with plastic prosthetic materials, in 84 patients comprehensive surgical treatment included hernioplasty combined with abdominoplasty. **Results:** In patients in the control group underwent hernia repair with plastic prosthetic materials, general and local complications were observed respectively in 7.2 and 1.5 times more often than in the control group. **Conclusions:** The combination of hernioplasty with abdominoplasty, which corrects the bodyshape and eliminates the aesthetic inconvenience, contributes to psychological and social rehabilitation of the patients with obesity and is a good incentive to develop motivation for weight loss.

**Key words:** obesity, postoperative ventral hernias, abdominoplasty, hernioplasty, surgical treatment.

Послеоперационные и вентральные грыжи (ПОиВГ) в структуре экстренных и плановых оперативных вмешательств занимают одно из основных мест [1-3]. Успех хирургического лечения больных с ПОиВГ, как справедливо подчеркивал Г.И. Лукомский и соавт. (1995), зависит от правильной предоперационной подготовки, направленной на адаптацию больного к повышенному внутрибрюшному давлению (ВБД), выбора адекватного способа пластики дефектов брюшной стенки и профилактики послеоперационных осложнений [4,5,8]. К настоящему времени не известны способы пластики грыжи, после которых не было бы рецидивов. Высокой остается частота рецидивов (25-52%) после первичной открытой пластики (Franklin M.E. et al., 2008). Количество рецидивов после пластики ПОиВГ варьирует в пределах 18-54%, а после протезной пластики оно снизилось до 10% (Aura T. et al., 2012; Cobb W.S. et al., 2013).

Герниопластика ПОиВГ с абдоминопластикой остается одним из распространенных оперативных вмешательств в хирургии у больных с ожирением с выраженным кожно-жировым фартуком [6,9,11,19]. Широкая мобилизация кожно-жирового лоскута позволяет оценить не только состояние тканей вокруг дефекта апоневроза, но и выявить добавочные грыжевые ворота и слабые участки [6,10,13,15]. Удаление значительного количества жировой ткани в области живота является профилактикой ближайших и отдаленных послеоперационных осложнений и рецидивов

грыж [9,12,14,16]. Большинство авторов соглашаются с тем, что доминирующим в развитии послеоперационных грыж фактором является ожирение, однако некоторые хирурги отмечают необходимость удаления при вентральном грыжесечении кожно-жирового фартука [6,9,12,16,17,19].

### Цель исследования

Улучшение результатов хирургического лечения ПОиВГ у больных с отвислым животом путем выполнения герниопластики в сочетании с абдоминопластикой.

### Материал и методы

С января 2007 по 2014 гг. в хирургических отделениях ГКБ №1 г. Ташкента прооперированы 174 больных в возрасте 19-82 лет с ПОиВГ передней брюшной стенки. Критерием включения было наличие ПОВГ и абдоминального ожирения различной степени, критерием исключения – рецидивные паховые и бедренные грыжи. При распределении больных с ПОВГ использовали классификацию J.P. Chevrel, A.M. Rath (SWR-classification) [18] (табл. 1). Эта классификация учитывает локализацию и размеры грыжевого дефекта, что, несомненно, является важным при выполнении герниопластики с абдоминопластикой.

Больные были разделены на две группы. Контрольную группу составили 90 больных, которым было выполнено грыжесечение с пластикой протезирующими материалами. В основную группу вошли 84 пациента, у которых комплексное оперативное лечение включало герниопластику с абдоминопластикой.



пластикой в зависимости от размера и локализации грыж согласно предложенному нами алгоритму выбора метода.

Таблица 1

Распределение больных по локализации и размерам грыжевого дефекта, абс. (%)

Локализация грыжи	Признак	Контрольная группа	Основная группа	
S	M	Срединные	63 (70,0)	58 (69,1)
	L	Боковые	21 (23,3)	17 (20,2)
	ML	Сочетанные	6 (6,7)	9 (10,7)
W	W1	Ширина дефекта до 5 см	23 (25,5)	11 (13,1)
	W2	Ширина дефекта 5-10 см	34 (37,8)	24 (28,6)
	W3	Ширина дефекта 10-15 см	19 (21,1)	33 (39,2)
	W4	Ширина дефекта свыше 15 см	14 (15,5)	16 (19,1)
R	R1	Первичная	69 (76,7)	62 (73,8)
	R2	Рецидивная	19 (21,1)	17 (20,2)
	R3	Два рецидива	2 (2,2)	5 (6,0)

Из таблицы видно, что пациенты контрольной и основной групп были сопоставимы по локализации и ширине дефекта, а также течению заболевания. Так, соответственно у 63 (70%) и 58 (69,1%) больных грыжи локализовались по срединной линии. Ширина дефекта грыж варьировала от 5 до 15 см (у 58,9 и 67,8%), у 69 (76,7%) и 62 (73,8%) больных ПОиВГ была первичной. У больных контрольной группы ИМТ в среднем был равен  $34,01 \pm 0,55$  кг/м<sup>2</sup>, основной –  $35,02 \pm 0,46$  кг/м<sup>2</sup>.

Всем больным проводилась антропометрия, включающая измерение роста, массы тела, вычисление ИМТ, который определяли по формуле: масса (кг)/м<sup>2</sup>. Проводили общеклинические и биохимические исследования. Электрокардиографию и УЗИ органов брюшной полости выполняли всем пациентам. УЗИ сердечно-сосудистой системы проводили по показаниям больным, страдающим ишемической болезнью сердца. До и после операции измеряли внутрибрюшное давление. Полученные данные позволяли выбрать оптимальный оперативный доступ при герниопластике и абдоминопластике.

Для оценки эффективности лечения больных в качестве основных критериев использовали показатель частоты рецидива грыжевого выпячивания, характер и тяжесть осложнений, течение сопутствующей патологии и уровень качества жизни. Цифровой материал обработан методом вариационной статистики.

**Результаты и обсуждение**

Выбор оперативного вмешательства зависел от степени дефекта и локализации ПОВГ, а также степени абдоминального ожирения. Всем больным контрольной группы независимо от ожирения проводили грыжесечение с пластикой протезирующими материалами без абдоминопластики. У пациентов основной группы использованы протезирующие материалы. Сшивание апоневроза проводили в основном с расположением сетки под ним при W1-2 (51 больной), частичное сшивание – с применением сетки при W3 (28 больных) или прибегали к многослойному способу пластики с применением сетки при W4 (5 пациентов), а при срединной ПОВГ W4 – реконструкции брюшной

стенки (способ Ramirez) (5 больных). Наряду с вышеперечисленными видами операций проводили абдоминопластику с учетом расположения и размеров дефекта.

Так, у 18 больных со срединной локализацией ПОВГ с I степенью ожирения и W1 выполнена миниабдоминопластика, у 13 пациентов со II-III степенью ожирения и W2 – вертикальная, у 5 больных при W3 – классическая, у 5 больных при W4 – модифицированная абдоминопластика. При боковой и сочетанной локализации ПОВГ в основном использовали комбинированный вариант (классический+вертикальный+модифицированный) абдоминопластики.

При анализе полученных результатов выявлена зависимость частоты развития осложнений от наличия сопутствующей патологии и степени ожирения. В ближайшие и отдаленные сроки после операции осложнения чаще развивались у лиц с широким дефектом срединной локализации. В контрольной группе умерли 4 (4,4%) больных в результате острой сердечно-сосудистой недостаточности (табл. 2).

Таблица 2

Частота развития послеоперационных осложнений у больных контрольной и основной групп, абс. (%)

Осложнения	Контрольная группа, n=90	Основная группа, n=84
Сердечно-сосудистые	18 (20,0)	3 (3,7)
Бронхолегочные	21 (23,3)	2 (2,4)
Местные осложнения:	29 (32,2)	18 (21,4)
Инфильтрат	8 (8,8)	3 (3,6)
Гематома	6 (6,6)	-
Серома	11 (12,7)	10 (11,9)
Нагноение раны	3 (3,3)	1 (1,2)
Некроз края кожного лоскута	-	4 (4,8)
Рецидивы	8 (8,8)	2 (2,4)
Летальные исходы	4 (4,4)	-

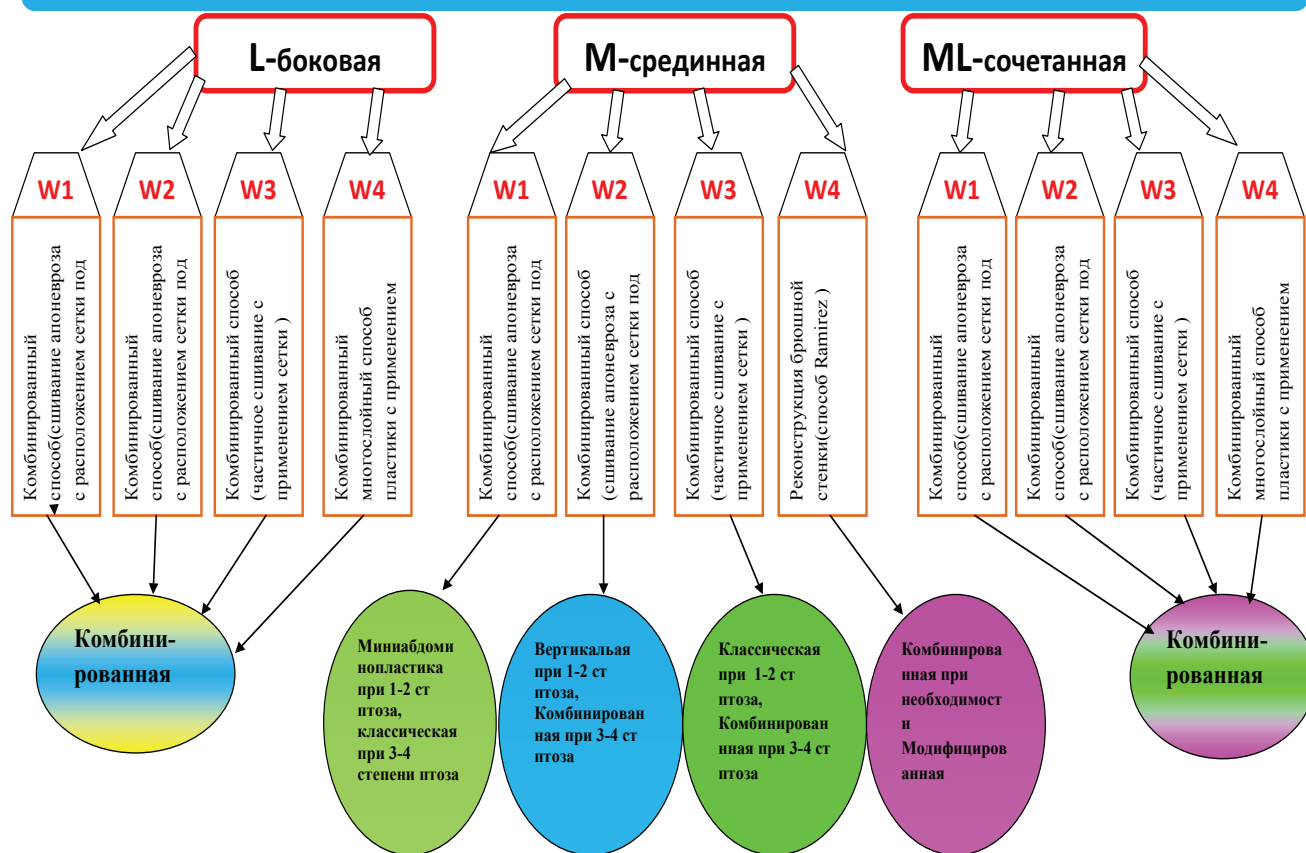
В послеоперационном периоде у 29 (32,2%) больных данной группы наблюдались различные осложнения, в том числе инфильтрат у 8, гематома – у 6, серома – у 11, нагноение раны – у 3. Бронхолегочные осложнения отмечались у 21 (23,3%) пациента, явления сердечной недостаточности, которые проявлялись низкими показателями артериального давления, учащением пульса, одышкой, – у 18 (20%). Их устраняли совместно с пульмонологами и кардиореаниматологами. Рецидивы в данной группе имели место у 8 (8,9%) больных.

Таким образом, количество осложнений после операции значительно снижается, заметно уменьшается и количество рецидивов заболевания. Это подтверждается увеличением числа больных с сохранностью физического и психического компонентов здоровья и возвращением к активной трудовой деятельности, снижению депрессивных состояний и внушения о неизлечимости от основной патологии. Все вышеизложенное свидетельствует о высокой эффективности предложенного способа лечения ПОиВГ на фоне ожирения, что служит основанием для широкого внедрения его в клиническую практику.

Алгоритм тактики лечения больных с ПОиВГ представлен на рисунке.



## Послеоперационная вентральная грыжа



Клиническая медицина

**Рисунок. Критерии выбора метода абдоминопластики с протезной пластикой в зависимости от размера грыжевых ворот и их локализации у больных с ожирением (отвислый живот).**

В основной группе местные осложнения отмечались у 18 (21,4%) пациентов, из них нагноение послеоперационной раны – у 1, инфильтрат в области послеоперационной раны – у 3, некроз края кожного лоскута – у 4, серома – у 10. Бронхолегочные осложнения наблюдались у 2 (2,4%) пациентов, сердечная недостаточность у 3 (3,7%). Рецидивы ПОВГ в данной группе зарегистрированы у 2 (2,4%) пациентов. Летальных исходов не было.

Таким образом, наибольшее количество общих и местных осложнений наблюдалось у больных контрольной группы, тогда как в основной группе они отмечались в 7,2 и 1,5 раза реже, чем в контрольной.

При динамическом наблюдении у больных контрольной группы в показателях массы тела и ИМТ существенных изменений не выявлено. Исходно у больных этой группы ИМТ составил  $34,01 \pm 0,55$  кг/м<sup>2</sup>, после операции –  $33,78 \pm 0,43$  кг/м<sup>2</sup>. У пациентов основной группы ИМТ до операции составил  $35,02 \pm 0,46$  кг/м<sup>2</sup>, после операции –  $30,07 \pm 0,35$  кг/м<sup>2</sup>, что значительно ниже, чем в контрольной группе. Это положительно сказалось на дальнейших жизненных перспективах, поскольку именно абдоминальный тип распределения жировой ткани, в наибольшей степени ассоциирующийся с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа, претерпевал существенные изменения.

### Выводы

1. Лечение больных с отвислым животом и ПОиВГ должно быть комплексным и индивидуальным как в оценке исходного состояния больного, так и в выборе метода лечения, поскольку в задачи таких операций входит

не только снижение массы тела, но и нормализация метаболических процессов.

2. Сочетание герниологической операции с абдоминопластикой, корригирующей форму тела и устраняющей эстетические неудобства, вносит большой вклад в психологическую и социальную реабилитацию больных с ожирением и является хорошим стимулом для выработки мотивации к снижению массы тела.

### Литература

- Белослудцев Д.Н. Выбор метода аллопластики при лечении послеоперационных вентральных грыж: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Нижний Новгород, 2007. – 20 с.
- Жебровский В.В. Ранние и поздние послеоперационные осложнения в хирургии органов брюшной полости. – Симферополь, 2003.
- Калиш Ю.И., Аметов Л.З., Шаюсупов А.Р. Аллогерниопластика у больных с хронически инфицированными вентральными грыжами // Хирургия Узбекистана. – 2007. – №3. – С. 22-23.
- Калиш Ю.И., Аметов Л.З., Шаюсупов А.Р. Ближайшие результаты аллогерниопластики у больных с ущемленными вентральными грыжами // Вестн. экстр. медицины. – 2008. – №3. – С. 5-7.
- Кожемяцкий В.М., Чанцева В.И., Кожемяцкая Ж.В. Использование косметической абдоминопластики при оперативном лечении обширных вентральных грыж // Анналы пласт., реконструкт. и эстет. хирургии. – 2002. – №4. – С. 60-64.
- Леонов А. Абдоминопластика в эстетической хирургии // Анналы пласт., реконструкт. и эстет. хирургии. – 2002. – №4. – С. 72-75.
- Нелюбин П.С., Галота Е.А., Тимошин А.Д. Хирургическое лечение больных с послеоперационными и рецидивными вентральными грыжами // Хирургия. – 2007. – №7. – С. 69-74.
- Олейничук А.С. Особенности хирургического лечения вентральных грыж у больных с избыточной массой тела и ожирением: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 20 с.

9. Саенко В.Ф., Белянский Л.С. Актуальные проблемы современной герниологии // Клиническая хирургия. – 2003. – №11. – С. 3-5.

10. Сидоренков Д.А. Пластическая эстетическая хирургия в лечении ожирения // Анналы пласт., реконструкт. и эстет. хирургии. – 2002. – №4. – С. 107-110.

11. Тимербулатов В.М., Попов О.С., Попова О.В. и др. Абдоминопластика при операциях по поводу вентральных грыж // Хирургия. – 2006. – №4. – С. 24-27.

12. Тимошин А.Д. и др. Аллопластические и аутопластические методы лечения послеоперационных грыж больших размеров // Вестн. герниол. – 2004. – №3. – С. 120-126.

13. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.Л. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки. – М.: Триада-Х, 2003. – С. 3:22-24.

14. Федоров Ю.Ю. Современная концепция абдоминопластики // Анналы пласт., реконструкт. и эстет. хирургии. – 2002. – №4. – С. 114-116.

15. Федоров И.В., Чугунов А.Н. Протезы в хирургии грыж: столетняя эволюция // Герниология. – 2004. – №2. – С. 45-53.

16. Ягудин М.К. Прогнозирование и профилактика раневых осложнений после пластики вентральных грыж // Хирургия. – 2003. – №11. – С. 54-60.

17. Chevrel J.P., Rath A.M. Classification of incisional hernias of the abdominal wall // Hernia. – 2000. – Vol.4, №1. – P. 1-7.

18. Douglas R.J., de la Torre A., Gardner P.M. et al. Abdominoplasty repair for abdominal wall hernias // Ann. Plast. Surg. – 2003. – Vol. 1. – P. 85-86.

19. Olsen G.N. et al. Stair climbing as an exercise test to predict the postoperative complications of lung resection. Two years experience // Chest. – 1991. – Vol. 99. – P. 587-590.

## ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ У БОЛЬНЫХ С ОТВИСЛЫМ ЖИВОТОМ

Тешаев О.Р., Хайитов И.Б., Мавлянов О.Р.

**Цель:** улучшение результатов хирургического лечения ПОиВГ у больных с отвислым животом путем выполнения герниопластики в сочетании с абдоминопластикой. **Материал и методы:** С января 2007 по 2014 гг. в хирургических отделениях ГКБ №1 г. Ташкента прооперированы 174 больных в возрасте 19-82 лет с ПОиВГ передней брюшной стенки. 90 больным было выполнено грыжесечение с пластикой протезирующими материалами, у 84 пациентов комплексное оперативное лечение включало герниопластику с абдоминопластикой. **Результаты:** у больных контрольной группы, которым выполнялось грыжесечение с пластикой протезирующими материалами, общие и местные осложнения наблюдались соответственно в 7,2 и 1,5 раза чаще, чем в контрольной группе. **Выводы:** сочетание герниологической операции с абдоминопластикой, корригирующей форму тела и устраняющей эстетические неудобства, вносит большой вклад в психологическую и социальную реабилитацию больных с ожирением и является хорошим стимулом для выработки мотивации к снижению массы тела.

**Ключевые слова:** ожирение, послеоперационные вентральные грыжи, абдоминопластика, герниопластика, оперативное лечение.



## АЛЬЦГЕЙМЕР КАСАЛЛИГИНИ (АК) ЭРТА ТАШХИСОТИДА ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН-СУЛЬФАТ РОЛИНИ АНИҚЛАШ

Толибов Д.С., Махмудов А.Т

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ РОЛИ ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН СУЛЬФАТА ПРИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Толибов Д.С., Махмудов А.Т

### THE ROLE OF DEHYDROEPIANDROSTERON SULFATIS IN EARLY DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Tolibov D.S., Makhmudov A.T.

Тошкент тиббиёт академияси

**Цель:** определение содержания дегидроэпиандростерон сульфата с помощью иммуноферментного метода в плазме крови у больных с когнитивными нарушениями. **Материал и методы:** под наблюдением были 154 больных с когнитивными расстройствами. **Результаты исследования:** У 27 пациентов в первой группе показали результаты с умеренными изменениями. Во 2-й группе биомаркеры у выявлены 33 пациентов. У 53 пациентов имел место высокий риск развития болезни Альцгеймера. **Выводы:** определение дегидроэпиандростерон сульфата показало высокую эффективность при ранней диагностике болезни Альцгеймера и выявлении групп риска развития болезни Альцгеймера.

**Ключевые слова:** дегидроэпиандростерон сульфата, болезнь Альцгеймера, когнитивные нарушения.

**Objective:** We aimed to determine the role of dehydroepiandrosterone sulfatis (DHEA-s) in early diagnosis of Alzheimer's disease.

**Materials and Methods:** We examined the level of dehydroepiandrosterone sulfatis in the blood serum in 154 patients suffering from cognitive impairments. **Results:** 1st group (n=32) with 27 patients showed the moderate results, to compare in 2nd group with 33 patients we detected the key biomarkers in the blood serum and it confirmed the AD, at the meantime 3rd group (n=69) with 53 patients (77%) made up the highest risk group and it had early diagnostic approach in AD. **Conclusions:** Dehydroepiandrosterone sulfatis (DHEA-s) levels in the blood serum increases minimally and/or remains stable in the 1st and 2nd groups.

**Key words:** dehydroepiandrosterone sulfatis, Alzheimer's disease, cognitive impairments.

АК бош миянинг ривожланиб борувчи нейродегенератив жараёни туфайли йиллар давомида когнитив вазибалар бузилишининг чуқурлашиб бориши натижаси ҳисобланади [1, 4]. Бугунги кунда енгил ва ҳатто ўрта даражадаги деменция клиник амалиётда деярли ташхисланмайди [2]. Амалий жиҳатдан, когнитив бузилишларни эрта аниқлаш ва даволашни бошлаш мақсадга мувофиқдир. АКнинг клиник олди босқичларида ўртача оғирликдаги когнитив бузилишлар етакчи ўринни эгаллайди, бу эса патоморфологик кузатишлар натижаси орқали тасдиқланган [5]. Баъзи ҳолатларда ўртача оғирликдаги когнитив бузилишлар АКга эмас, балки бошқа касалликка, хусусан қон-томир деменцияси ривожланишига олиб келиши мумкин ёки ҳолат беморларда бир қанча вақтга турғун бўлиб қолиши ва кейинчалик нормал ҳолатга қайтиши мумкин [3]. Охирги ўн йилликда АКга хос патогенетик кўрсаткичлар ўрганилиши билан бир қаторда, АКда патологик жараённинг калит механизми бўлган нейрхимик биомаркерларга алоҳида эътибор қаратилмоқда [2]. АКни эрта босқичларида, аниқса клиник олди босқичларида касаллик турли биомаркерларнинг диагностика аниқлиги жуда паст ва невролог мутахассислари орасида мунозарага сабаб бўлмоқда. Шу билан бир қаторда, фақатгина янги диагностика усуллари ўрганиш эмас, балки АКни прогнозлаш тадқиқотнинг муҳимлигини белгиловчи мезонлардан биридир.

#### Тадқиқотнинг мақсади

Альцгеймер касаллигини эрта аниқлашда дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-с) миқдорини аниқлаш ва уни скрининг диагностика сифатида баҳолаш.

#### Тадқиқот материал ва усуллари

Проспектив текширувга когнитив ўзгаришлар мавжуд 134 бемор киритилган бўлиб, улар 3 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳга 65 ёшгача (ўртача ёш 57,3±0,75) пресенил типдаги АК мавжуд бўлган 32 бемор киритилган (ХКТ 10- G30.0);

2-гуруҳга 65 ёшдан катта бўлган (ўртача ёш 70,4±0,72) сенил типдаги АК мавжуд бўлган 33 бемор киритилган (ХКТ 10- G30.1); 3-гуруҳга 43 ёшдан 92 ёшгача бўлган (ўртача ёш 67,2±1,06) қон томир деменцияли сурункали мия ишемиyasi (СМИ) ДЭ II-III босқич мавжуд 69 та бемор киритилган (ХКТ 10- F01.3). Тадқиқот натижалари жинси ва ёши бўйича (ўртача ёши 58,5±1,03) мос келувчи 20 амалий соғлом эркин текширилувчи кирган назорат гуруҳи билан таққосланди. Қон зардобиди ДГЭА миқдори Fe<sup>2+</sup> катализатори билан оксидланиш орқали оксидланишдан олдин ва кейинги миқдори таҳлил этилди ва таққосланди.

#### Тадқиқот натижалари

Беморлар қон зардобиди биомаркерларни аниқлаш натижалари жадвал 1 да келтирилган.

жадвал 1

#### Текширилувчиларда биомаркерлар комплексини аниқлаш натижалари (n=154)

Гуруҳ	Дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-с), мкмоль/л	
	оксидланишдан олдин	оксидлангандан кейин
1-гуруҳ, n=32	2,13±0,12	2,41±0,15
2-гуруҳ, n=33	1,81±0,16	1,97±0,16
3-гуруҳ, n=69	2,38±0,19	3,90±0,23
Назорат гуруҳи, n=20	3,05±0,08	5,64±0,12

ДГЭА миқдорини аниқлаш учун қон зардобини оксидлаш натижасида учинчи ва назорат гуруҳида ДГЭА миқдорининг бирдан ошиши, АК мавжуд беморлар қон зардобиди эса ДГЭА миқдорининг ўзгармаслиги ёки бироз ўзгариши кузатилди. Бизнинг натижаларимиз шуни кўрсатдики, қонни оксидлаш натижасида ДГЭА миқдорини аниқлаш тести

АК эрта босқичларидаёқ ташхислаш ва уни ривожланиши мониторингида қўлланилиши мумкин.

1-гуруҳда (n=32) 5 та (16%) беморда ўртача таҳлил натижалари АК ташхисини тасдиқламади ва ДГЭА миқдори оксидланишдан олдин  $2,3 \pm 0,28$  мкмоль/л, оксидланишдан кейин  $3,28 \pm 0,51$  мкмоль/л ни кўрсатди. Бу кўрсаткичлар когнитив бузилишларни бошқа этиологияли эканлигидан дарак берди. 27 (84%) беморда ўртача таҳлил натижалари ДГЭА миқдори оксидланишдан олдин  $2,13 \pm 0,13$  мкмоль/л, оксидланишдан кейин  $2,29 \pm 0,13$  мкмоль/л ни кўрсатди. Бу кўрсаткичлар АК ташхисини тасдиқлайди ва бизнинг натижалар АК эрта ташхисотида ва даволаш эффе́ктивлигини ошириш мақсадида ушбу тестни қўллаш мақсадга мувофиқ эканлигини кўрсатди. Ривожланиб бўлинган АК нинг кечки босқичларида ушбу диагностик усулни қўллаш даволаш эффе́ктивлигини баҳолаш учун қўлланилди.

2-гуруҳда 33 та беморда қон зардобиди биомаркерлар аниқланди ва таҳлил натижалари АК ни тасдиқлади: ДГЭА нинг ўртача миқдори оксидланишгача  $1,81 \pm 0,16$  мкмоль/л ни, оксидланишдан сўнг  $1,97 \pm 0,16$  мкмоль/л.

3-гуруҳда (n=69) 53 та (77%) беморда ўртача таҳлил натижалари ДГЭА миқдори оксидланишдан олдин  $2,59 \pm 0,23$  мкмоль/л, оксидланишдан кейин  $4,34 \pm 0,24$  мкмоль/л; 9 та (13%) беморда ўртача таҳлил натижалари ДГЭА оксидланишдан олдин  $1,40 \pm 0,20$  мкмоль/л, оксидланишдан кейин  $1,53 \pm 0,19$  мкмоль/л; 7 та (10%) беморда ўртача таҳлил натижалари ДГЭА миқдори оксидланишдан олдин  $2,11 \pm 0,57$  мкмоль/л, оксидланишдан кейин  $3,67 \pm 0,75$  мкмоль/л ни кўрсатди. Аниқроқ қилиб айтганда, 3-гуруҳда таҳлил натижалари 9 та (13%) беморда АК га хос ўзгаришларни, 7 та (10%) беморда эса физиологик нормал қаришга хос ўзгаришларни кўрсатди. Бу кўрсаткичлар беморларга ташхис қўйиш ва даволаш чора-тадбирларини қўллашда лаборатор усулни комплекс қўллаш самарадорли эканлигини намоеъ этади.

Ушбу тадқиқотимизда ДГЭА-с кўрсаткичларини нейрпсихологик шкаласи бўлган Хачинский ишемик шкаласи бўйича турлича балларга эга бўлган гуруҳлар билан солиштирдик.

1-гуруҳ беморларида натижа шуни кўрсатдики, “кулранг майдон”га (Хачинский шкаласи бўйича 4 баллдан 7 баллгача оралиқда жойлашган) кирувчи 7 (3,5%) беморларнинг таҳлил натижалари АК мавжуд беморлар таҳлил натижалари билан мос эканлигини кўрсатди: оксидланишдан олдин ва кейинги ДГЭА-с миқдори орасидаги фарқ  $1,0$  мкмоль/л дан кичик (қон-томир этиологияли мия патологик жараёнлари мавжуд беморлар таҳлил кўрсаткичлари - оксидланишдан олдин ва кейинги ДГЭА-с миқдори орасидаги фарқ  $1,0$  мкмоль/л дан катта). Шундай қилиб, гуруҳлар орасидаги таҳлил натижалари кўрсаткичлари фарқи етарлича, шунинг учун 1-гуруҳда “кулранг майдон”га кирувчи беморларни АК мавжуд беморлар сафига қўйиш мумкин.

2-гуруҳда баллар таҳлили бўйича “кулранг майдон”га кирувчи беморлар 8 (4%) тани ташкил этди. Бу беморларнинг биомаркерлар кўрсаткичлари ҳам АК мавжуд беморлар таҳлил кўрсаткичларига мос келди. Аниқроқ қилиб айтганда, биомаркерлар комплексини аниқлаш усулини қўллаш Хачинский шкаласи билан нейродегенератив жараённинг сабабини аниқлаш мавҳум бўлиб қолганда беморларни гуруҳларга тақсимо­тига ёрдам беради, шунингдек биомаркерлар натижаларига кўра аниқ патология ташхисоти­га ёрдам беради.

3-гуруҳда Хачинский шкаласи бўйича кўрсаткич 7 баллдан (ўртача  $10,9 \pm 0,14$ ) юқорини ташкил этди. Лекин

16 та (23%) беморда биомаркерлар натижаси кўрсаткичлари Хачинский шкаласи кўрсаткичларига мос келмади. Шундан 9 та (13%) беморда ДГЭА-с кўрсаткичи АК га мос кўрсаткичларига мос келди, 7 та (10%) беморда ДГЭА-с кўрсаткичлари нормал қариш кўрсаткичларни кўрсатди. Бундан кўриниб турибдики, 3-гуруҳнинг 53 та (77%) беморини шубҳасиз қон-томир сабабли нейродегенератив патология мавжуд беморлар сафига қўйиш мумкин. 3-гуруҳнинг 9 та (13%) беморини АК мавжуд беморлар, 7 та (10%) беморини эса нормал қариш жараёни мавжуд индивидлар сафига қўйиш мумкин.

#### Хулоса

1. ДГЭА миқдорини катализатор ёрдамида оксидлашгача ва оксидлангандан кейин текшириш давомида 1- ва 2-гуруҳда ДГЭА даражасининг бир оз ошишига ёки ошмаслигини кўрсатди, шу билан бир вақтда 3- ва назорат гуруҳларида ДГЭА миқдори кескин ошган бўлиб чиқди. Биз тавсия этган биомаркерни текширишдан иборат янги диагностик усул АКни таққослама ташхисотини намойиш этди. Унинг афзаллиги юқори диагностик аҳамиятлилиги, арзонлиги, Республика­ми­зинг ҳар қандай муассасасида биохимик таҳлил сифатида қўллаш, кекса ёшдаги аҳолини скрининг диагностика текшируви ўтказиш имкониятидан иборат.

5. ДГЭА-с ни Хачинский шкаласи билан бирга қўлланилишини клиник текшириш, шкаланинг “кулранг майдон”ига (баллар миқдори 4-7) кирган беморлардаги нейродегенератив патологиялар сабабини излашни энгиллаштириш учун унинг самарадорлигини кўрсатди.

#### Фойдаланилган адабиётлар

1. Балунов О.А., Лукина Л.В. Дифференциальная диагностика деменций и аффективных расстройств у лиц пожилого возраста в амбулаторной практике невролога. – СПб, 2012. – 36 с.

2. Мальцев А.В., Галзитская О.В. Образование и участие наномиллоидов в патогенезе болезни Альцгеймера и других амилоидогенных заболеваний // Биомедицинская химия. – 2010. – №56(6). – С. 624-638.

3. Шадрин И.В., Мамин Г.В., Пугачев А.Н. Деменция при болезни Альцгеймера - Челябинск, 2013. - 40 с.

4. Strozyk D., Blennow K., White L.R., Launer L.J. CSF A beta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study // Neurology. - 2003. - Vol. 60. - P. 652-656.

5. Wiltfang J., Esselmann H., Bibl M., et al. Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not A beta 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A beta 40 load // J. Neurochem. - 2007. - Vol. 101. - P. 1053-1059.

#### АЛЬЦГЕЙМЕР КАСАЛЛИГИНИ (АК) ЭРТА ТАШХИСОТИДА ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН-СУЛЬФАТ РОЛИНИ АНИҚЛАШ

Толибов Д.С., Махмудов А.Т

**Мақсад:** альцгеймер касаллигини эрта аниқлашда дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-с) миқдори ролини аниқлаш. **Материал ва усуллар:** тадқиқотда 154 та когнитив бузилишлар мавжуд беморлар қон зардобиди иммунофермент усулида дегидроэпиандростерон сульфат миқдори аниқланади. **Натижа:** 1-гуруҳда (n=32) 27 та беморда ўртача таҳлил натижалари, 2-гуруҳда 33 та беморда қон зардобиди биомаркерлар аниқланди ва таҳлил натижалари АК ни тасдиқлади, 3-гуруҳда (n=69) 53 та (77%) беморда аркер Альцгеймер касаллигини эрта ташхислаш ва хавф гуруҳини аниқлашда юқори самарадорликка эга бўлди. **Хулоса:** ДГЭА миқдорини текшириш давомида 1- ва 2-гуруҳда ДГЭА даражасининг бир оз ошишига ёки ошмаслигини кўрсатди.

**Калит сўзлар:** дегидроэпиандростерон сульфат, Альцгеймер касаллиги, когнитив бузилишлар.

**КАРТИНА ГЕМОСТАЗА В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ДЕТЕЙ**

Туляганова Н.М., Саидазизова Ш.Х., Назарова С.О.

**БОЛАЛАРДАГИ ГЕМОРРАГИК ИНСУЛЬТНИНГ ТУРЛИ ДАВРИДА ГЕМОСТАЗ МАНЗАРАСИ**

Туляганова Н.М., Саидазизова Ш.Х., Назарова С.О.

**PATTERN OF HEMOSTASIS IN DIFFERENT PERIODS OF HEMORRHAGIC STROKE IN CHILDREN**

Tulyaganova N.M., Saidazizova Sh.H., Nazarova S.O.

*Ташкентский институт усовершенствования врачей*

**Мақсад:** болаларда ўтказилган геморрагик инсультнинг турли давридаги неврологик маълумотларни ва гемостаз кўрсаткичларини корреляцион таҳлилдан иборат. **Материал ва усуллар:** болалардаги инсультнинг 63 ҳолатида клиник кузатув таҳлили олиб борилди. Клиник кузатув бола ва она томонидан шикоятлари баҳоланди ва неврологик кўриқдан ўтказилди. Лаборатор қисмида гемостазни асосий бўғинлари ўрганилди. **Натижа:** ўткир бош мияда қон айланиши бузилиши геморрагик турини этиологик омилларнинг таҳлили натижасига кўра, ДТИКК (ДВС) синдроми, гипоксия, TORCH-инфекция, қон касаллиги давридаги гуруҳда, БМКАУБ ўткир давридаги гуруҳга қараганда гемостаз кўрсаткичлари қисман тромбоцитар вақти агрегацияси, тромбин вақти, плазмани фибринолитик активлигини нормаллашиши кузатилди. **Хулоса:** шундай қилиб УБМКАБ у ишемик турдами ёки геморрагик турдами уларни тарқалиши ва аниқланиши, юқори ногиронликга ва ўлимга олиб келади. Инсульт ўтказган беморларда алгоритм текшируви йўқ.

**Калит сўзлар:** болалар, геморрагик инсульт, ДТИКК (ДВС), коагулопатиялар, гемостаз.

**Objective:** To conduct correlation analysis between the neurological data and indicators of the hemostatic system in children, who suffered hemorrhagic stroke, depending on the period of disease. **Materials and Methods:** We analyzed the clinical observation of 63 cases of hemorrhagic stroke in children. Clinical examination included assessment of complaints imposed by parents and child, neurological examination. In the part of laboratory have been studied basic components of hemostasis. **Results:** Among the main causes of acute hemorrhagic stroke DIC 37 (59%), hypoxia 15 (24%), TORCH- 13 (21%), blood diseases 8 (13%). In children with hemorrhagic stroke, there is a tendency to normalization of hemostasis as APTT, thrombin time, plasma fibrinolytic activity in the recovery period as compared with the group of children with stroke in the acute period. **Conclusions:** The importance of stroke as ischemic and hemorrhagic determined by the prevalence, high rate of morbidity and mortality, lack of algorithm of examination of patients with stroke.

**Key words:** children, hemorrhagic stroke, DIC, coagulopathy, hemostasis.

В последнее время проблема инсультов у детей приобрела чрезвычайную актуальность из-за высокого уровня инвалидизации и смертности маленьких пациентов, а также в связи с тем, что у многих малышей установить причину церебральной катастрофы не представляется возможным.

Факторами риска данного заболевания называют дегидратацию, сепсис, осложнённые роды, асфиксию, нарушения свёртываемости (коагулопатии), сосудистые аномалии, тромбофилию и др. Вероятность развития геморрагического инсульта при большинстве протромботических состояний представляется низкой, но риск инсульта повышается при их сочетании с другими факторами риска. Поэтому при выявлении нескольких факторов риска инсульта необходимо обследовать пациентов на наличие протромботических состояний [1,4,8].

Следует корректировать очевидную тромбоцитопению и дефицит факторов свертывания. В ряде ситуаций может потребоваться терапия витамином К в высоких дозах, особенно в случаях коррекции дефицита факторов свертывания, обусловленного медикаментами, которые принимала или принимает мать (варфарин, фенитоин, барбитураты и др.). Особую сложность в плане выделения этиологических факторов представляет инсульт у детей раннего возраста. Очень сложно в ежедневной практике, на уровне обычных поликлинических или стационарных звеньев здравоохранения, проанализировать наличие всех перечисленных факторов риска или причин, приводящих к острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК). Выявить сочетание каких факторов является наибольшим риском – задача не из простых. Учитывая достаточно высокую распространенность неонатального инсульта, зача-

стую под маской других состояний, высокую вероятность тяжелых инвалидизирующих резидуальных нарушений и, прежде всего, детского церебрального паралича, диагностика данного заболевания приобретает особо значение.

Геморрагические инсульты у детей, так же как и у взрослых, протекают тяжело, больные нуждаются в неотложных мероприятиях, требующих оперативности и соответствующих протоколов ведения [3]. Для адекватного ведения пациентов с геморрагическим инсультом необходима точная диагностика, корреляция с данными других методов диагностики, так как в зависимости от этого и будет решаться вопрос выбора метода лечения: консервативного или хирургического.

Основными лабораторными маркерами патологии гемостаза являются не только и не столько фазовые сдвиги параметров коагулограммы, а наличие персистирующей тромбинемии, нарастание содержания в плазме растворимого фибрина и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), клеточных маркеров диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), снижение уровня физиологических антикоагулянтов [6,7].

До настоящего времени не утратил актуальности вопрос оценки диагностического и прогностического значения отдельных тестов, характеризующих сдвиги в системе гемостаза, а также вопрос оптимального выбора диагностических тестов ДВС, оценки их эффективности. Необходимы дальнейшие исследования сдвигов коагуляции при различных вариантах и периодах геморрагического инсульта, особенно у детей.

**Цель исследования**

Корреляционный анализ между неврологическими данными и показателями системы гемостаза у детей, пе-



ренесших геморрагический инсульт, в зависимости от периода заболевания.

#### Материал и методы

Под наблюдением находились 63 ребенка с ОНМК по геморрагическому типу в различные периоды заболевания. Возраст пациентов в момент осмотра варьировал от 21-го дня жизни до 6,8 года. Мальчиков было 45 (71,4%), девочек 18 (28,6%).

Клиническое обследование включало оценку жалоб, предъявляемых родителями и ребёнком (ограничение двигательной активности в конечностях, задержку/нарушение развития, эпилептические приступы). При сборе анамнеза обращали внимание на акушерский анамнез, раннее развитие ребенка, наследственность. Пристальное внимание уделялось периоду возникновения нарушения мозгового кровообращения – предвестникам, первым симптомам, развитию двигательных нарушений, уровню сознания ребенка, нарушению речи. Неврологический осмотр включал выявление общемозговых и менингеальных симптомов, оценку функций черепных нервов, двигательной, координаторной и чувствительной сфер и высших корковых функций.

В лабораторной части были изучены основные звенья системы гемостаза: тромбоцитарная, коагуляционная, а также фибринолитическая и антикоагулянтная системы. Изменения в системе гемостаза оценивались при помощи общих (ориентировочных) коагуляционных тестов и тестов, определяющих содержание в плазме продуктов деградации фибриногена и РФМК. Определяли количество тромбоцитов и время свертывания крови для анализа изменений в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе; активированное частичное тромбопластиновое время для оценки изменений во внутреннем механизме плазменного гемостаза; протромбиновый индекс для выявления изменений во внешнем механизме плазменного гемостаза; тромбиновое время для определения изменений в конечном звене фибринообразования; уровень фибриногена в плазме; содержание РФМК (этаноловый, протаминсульфатный тесты) и продуктов фибринолиза (нафтоловый тест).

Критерии включения в исследования: пациенты, находящиеся на стационарном лечении, в возрасте от рождения до 7 лет, перенесшие острые нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу, верифицированные нейровизуализацией, а также пациенты, чьи родители дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст больных старше 7 лет, пациенты, перенесшие острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, отсутствие информированного письменного согласия со стороны родителей больного на участие в клиническом исследовании.

Статистический анализ проводился с использованием программ Microsoft Excel 2013 и SPSS 19 (IBM, USA). В работе использовалась метод описательной статистики. Все данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего ( $\pm m$ ). При проведении анализа результатов статистически значимыми считали значения при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

Оказалось, что наибольшее число нарушений мозгового кровообращения приходилось на детей в возрасте до 1-го года. В возрасте от рождения до 1-го года было 57 (90,5%) детей, от 1-го года до 3-х лет – 4 (6,3%), 3-х лет и старше – 2 (3,2%).

В острейшем периоде заболевания было 18 (28,6%) детей, в остром периоде – 20 (31,7%), в раннем восстановительном – 11 (17,5%), в позднем восстановительном – 10 (15,9%); в периоде остаточных явлений – 4 (6,3%).

Течение острого периода инсульта у детей существенно отличалось от такового у взрослых: у 35-40% детей до сосудистых мозговых катастроф наблюдается субфебрилитет «неясной» этиологии, несмотря на тщательное клиническое обследование; системные соматические причины инсультов у детей в 62% случаев преобладают над подобными причинами у взрослых. «Соматизация» инсультов подчеркивает отличие мозговых геморрагических катастроф у детей раннего возраста. Ведущим этиологическим фактором у 37 (59%) наших пациентов был ДВС-синдром (что и требовало уточнения), у 15 (24%) – гипоксия, у 13 (21%) – инфекции, у 8 (13%) – болезни крови.

Клиника геморрагического инсульта у детей грудного возраста проявлялась острым (реже подострым) началом заболевания, среди «полного здоровья», с нарушениями поведения: беспокойством, возбуждением или вялостью, «мозговым» криком, выходящим большим родничком, расхождением швов черепа, снижением аппетита, рвотой, судорогами, угнетением уровня сознания, очаговой симптоматикой, преретинальными и ретинальными кровоизлияниями.

По нашим наблюдениям, наиболее частыми симптомами в начале «геморрагической атаки» были беспокойство (47%) (необъяснимое, со слов родителей), судороги (36,7%), отказ от груди (35,2%) в случаях грудного вскармливания и грудного возраста пациентов, а также вегетативные нарушения в виде побледнения, похолодания конечностей (26,4%) (табл. 1).

Таблица 1

**Клинико-anamнестические признаки (начальные проявления) детского инсульта в зависимости от периода заболевания, абс. (%)**

Жалоба	Острейший/острый период
Беспокойство	32 (47,05)
Постоянный плач	14 (20,5)
Отказ от груди	24 (35,2)
Кровоточивость	7 (10,2)
Рвота	17 (25)
Повышения температуры тела	9 (13,2)
Бледность конечностей	18 (26,4)
Запрокидывание головы назад	12 (17,6)
Сонливость	12 (17,6)
Двигательные нарушения	12 (17,6)
Желтушность	9 (13,2)
Судороги	25 (36,7)
Нарушение речи	-
ЗПМР	-

**Примечание.** \* У некоторых пациентов вышеуказанные признаки встречались в сочетании, в связи с чем их сумма не соответствует общему числу пациентов.

Хирургическое проведено у 28 (44,5%) больных, консервативное лечение получили 35 (55,5%) пациентов раннего возраста. В восстановительном периоде инсульта двигательные расстройства различной степени тяжести в виде центрального пареза отмечались у 15 (60%) больных, атактического синдрома – у 8 (32%), гиперкинезов – у 2 (8%). Также имело место нарушение формирования психоречевых функций, развитие вторичной микроцефалии и симптоматической эпилепсии, что значительно снижало реабилитационный потенциал больных детей, (табл 2).

**Таблица 2**  
**Неврологические признаки детского инсульта в зависимости от периода заболевания**

	Острейший/острый период, n=38	Ранний/поздний восстановительный период, n=25
- ясное	8 (21)	23 (92)
- сопор	19 (50)	2 (8)
- кома	11 (29)	-
Нарушение со стороны ЧМН:		
- косоглазие	4 (10,5)	12 (48)
- центральный парез 7, 12 пары	16 (42)	15 (60)
- нарушение глотание	22 (57)	4 (16)
- нарушения речи	-	12 (48)
Двигательные расстройства:		
- пирамидная недостаточность	10 (26,3)	3 (12)
- гемипарез	10 (26,3)	15 (60)
- тетрапарез	18 (47,4)	7 (28)

Судить о состоянии гемостаза на основании изменений только одного показателя представляется некорректным. Как правило, в стационарах основанием для утверждения о наличии ДВС зачастую служит факт удлинения протромбинового времени (ПТВ), прогрессирующее снижение уровня гемоглобина. На самом деле, для констатации ДВС необходим учет еще и таких показателей, как активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс, уровень фибриногена плазмы и др.

Согласно полученным результатам, у наших пациентов имели место изменения в системе гемостаза, которые коррелировали с клиническими данными. В первую очередь это касается активированного АЧТВ, которое является показателем эффективности остановки кровотечения плазменными факторами, характеризует коагуляционный (плазменный) гемостаз и является самым чувствительный и точным показателем гемостазиограммы [1,6].

Удлинение АЧТВ в наших исследованиях могло бы служить показателем недостаточности определенных (II, V, VIII, IX, X, XI, XII) факторов свертывания крови и свидетельствовало о преобладании гипокоагуляции.

Тромбиновое время – это время формирования тромбинового сгустка, характеризующее коагуляционный (плазменный) гемостаз, отражающий 1-ю и 2-ю фазу плазменного свертывания и также активность II, V, VII и X факторов свертывания. В наших исследованиях у пациентов с геморрагическим инсультом в острой и острейшей стадиях имело место удлинение тромбинового времени, что могло служить показателем дефицита или аномалии факторов протромбинового комплекса (VII, X, V, II); болезней печени и желчевыводящих путей, что, несомненно, имело большое значение, так как большинство пациентов были раннего возраста, что не исключает наличие функциональной незрелости печени. Возврат к нормальным значениям в стадии восстановления служило показателем правильно проводимой терапии.

Агрегация с АДФ 1 – также один из показателей, характеризующих тромбоцитарный компонент гемостаза. Определение агрегации тромбоцитов с различными индукторами агрегации играет важнейшую роль в дифференциальной диагностике тромбоцитопатий. Снижение агрегации с АДФ в наших исследованиях расценивалось как проявление тромбоцитопатии, восстановление которой, несмотря на проводимую терапию, шло относительно медленно [5,10].

Согласно международной номенклатуре фибриноген плазмы – это фактор I (первый) свертывающей системы плазмы. Количественное определение фибриногена по

методу Клаусса является базисным тестом исследования гемостаза. Фибриноген относится к белкам острой фазы, его концентрация повышается в плазме при инфекциях, травмах, стрессах. Увеличение содержания фибриногена отмечается при тяжелых инфекционных заболеваниях; при сердечно-сосудистой патологии, особенно у взрослых, предшествует развитию инсульта и прочих состояний также у взрослых пациентов. Уменьшение содержания фибриногена наблюдается при врожденном и наследственном его дефиците; остром ДВС-синдроме, состояниях после кровотечения; терапии некоторыми препаратами, барбитуратами, рыбьим жиром, вальпроевой кислотой и др. [1,9,12].

Удлинение АЧТВ, протромбинового и тромбинового времени наблюдается при глубокой гипофибриногемии, лечения активаторами фибринолиза. В наших исследованиях изменений в уровне фибриногена плазмы не отмечалось, что, вероятнее всего, связано с тем, что необходимое обследование осуществлялось после переливания плазмы, поэтому в данном случае судить об объективности данного ответа сложно, (табл. 2).

**Таблица 3**  
**Показатели системы гемостаза у детей с ОНМК по геморрагическому типу в зависимости от периода заболевания**

Показатель	Норма	Острейший/острый период	Ранний/поздний восстановительный период
Агрегация с АДФ 1, мм (%)	50-75	22,8±4,0	26,5±4,5
АЧТВ, с	27-36 с	48,4±3,0	41,9±4,0
Протромбиновый индекс, %	70-120	87,6±5,0	108,3±7,0
Тромбиновое время, с	8-14	17,3±2,0	14,1±1,0
Фибриноген плазмы, г/л	2-4	3,6±0,3	3,0±0,9
XII-а зависимый фибринолиз (мин.)	5-12 мин	12,1±2,0	9,8±2,0
Антитромбин-III, %	80-120	102±5,0	96,6±4,5
Протеин С, НО	0,7-1,3	0,9±0,1	0,6±0,1
Факторы Виллебранда, %	70-150	94,9±10,0	70,8±5,0
РФМК, мг/%	3,38 мг/100 мл	8,97±0,9	8,1±0,5

**Примечание.  $p < 0,05$ .**

### Обсуждение

Таким образом, значимость как ишемических, так и геморрагических ОНМК определяется их распространенностью, высокой частотой инвалидизации и смертности, отсутствием алгоритма обследования больных с инсультом. Причинами возникновения нарушений мозгового кровообращения могут быть как аномалии развития сосудов головного мозга (аневризмы, артериовенозные мальформации), заболевания сердца (пороки развития, инфекционные заболевания, нарушения ритма), так и нарушения со стороны системы крови (коагулопатии, анемии, тромбоцитопатии), зачастую имеющие вторичный характер [2,11]. Наличие свершившегося ОНМК, особенно у детей раннего возраста, ухудшает прогноз основного заболевания.

Преобладание возникновения инсультов в раннем возрасте может быть обусловлено анатомическими и функциональными особенностями сосудистой системы у детей, ранней манифестацией аномалий обмена или пороков развития. Наличие соответствующих изменений в системе гемостаза, особенно у детей раннего возраста, свидетельствует в большей степени о функциональной незрелости печени, дефиците витамина К, что является пусковым механизмом в формировании острых нарушений мозгового кровообращения. Интерпретация данных гемостазиограммы должна проводиться специалистами, так как правильная трактовка и оценка динамики показателей служат основой как правильной диагностики, так и адекватного лечения (и медикаментозного и хирургического).

У наших пациентов наблюдались изменения как в сосудистом, так и в тромбоцитарном компоненте гемостаза, о чем свидетельствуют данные гемостазиограммы.

У детей с ОНМК в восстановительном периоде по сравнению с острым периодом отмечается тенденция к нормализации таких показателей системы гемостаза, как АЧТВ, тромбиновое время, фибринолитическая активность плазмы. Однако в восстановительном периоде уровень протеина С был ниже, чем в остром периоде, что свидетельствует об истощении антикоагулянтного потенциала крови.

Все остальные показатели значимо не отличались от нормативных значений. В связи с вышеизложенным возникает необходимость исследования системы гемостаза у детей с ОНМК в разные периоды течения болезни для проведения мониторинга и коррекции системы гемостаза при проведении терапии.

Таким образом, детский геморрагический инсульт, являясь социально-значимым, инвалидизирующим заболеванием, требует своевременной диагностики, лечения и комплексной реабилитации.

Авторы выражают свою признательность сотрудникам отдела молекулярной медицины и клеточных технологий (руководитель – профессор Каримов Х.Я.) НИИГиПК, в частности Шадыбеквой О.Б., за содействие в проведении данного исследования и ценные консультации. Работа проводилась под руководством профессора Ш.Ш. Шамансурова в рамках Государственного научно-технического прикладного гранта АДСС 15.23.4 «Разработка патогенетических методов диагностики инсультов у детей раннего возраста, и оптимизация принципов терапии».

### Литература

1. Асилбеков У.Е. Геморрагический инсульт у детей до 1 года: клиника, диагностика и лечение // Неврол. и нейрохирургия Казахстана. – 2010. – №3. – С. 69-70.
2. Евтушенко С.К., Филимонов Д.А. Роль гомоцистеина в развитии ишемических инсультов у лиц молодого возраста (обзор литературы и личные наблюдения) // Междунар. неврол. журн. – 2013. – №7 (61). – С. 19-30.
3. Зотова Н.С., Делягин В.М. Нарушения мозгового кровообращения у детей // Вестн. новых мед. технологий. – 2009. – Т. XV1, №2. – С. 74.
4. Кремец К.Г. Краткий обзор проблемы диагностики и лечения инсульта у младенцев и детей // Практик. ангиол. (<http://angiology.com.ua/article/402.html>).

5. Мухамбетова Г.А., Кадыржанова Г.Б., Смагулова А.Р. Клинические особенности детского геморрагического инсульта в восстановительном периоде // Неврол. и нейрохирургия Казахстана. – 2013. – №2. – С. 78-81.

6. Показатели гемостаза у детей // Источник: <http://online-diagnos.ru/analiz/koagulogramma-analiz-krovi-na-svertivaemost>

7. Третьякова О.С. Особенности системы гемостаза в неонатальном периоде // Источник: <http://d-l.com.ua/ru-issue-article-101>

8. Чуйко З., Хитро С. Геморрагический инсульт у детей первых месяцев жизни // Мед. вестн. Конспект врача. – 2014. – №40 (1187). – С. 42-46.

9. Moore J.X. et al. Hemostasis biomarkers and risk of sepsis: the REGARDS cohort // J. Thromb. Haemost. – 2016. – Vol. 11. – P. 1-8.

10. Morotti A, Goldstein J.N. New Oral Anticoagulants and Their Reversal Agents // Curr. Treat. Options Neurol. – 2016. – Vol. 18, №11. – P. 47-53.

11. Oscier C., Cecconi M. Goal-directed therapy to maintain haemostasis // Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. – 2016. – Vol. 2. – P. 217-228.

12. Stoll M., Rühle F. et al. Rare Variants in the ADAMTS13 Von Willebrand Factor-Binding Domain Contribute to Pediatric Stroke // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2016. – Vol. 9. – P. 357-367.

### КАРТИНА ГЕМОСТАЗА В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ДЕТЕЙ

Туляганова Н.М., Саидазизова Ш.Х., Назарова С.О.

**Цель:** корреляционный анализ между неврологическими данными и показателями системы гемостаза у детей, перенесших геморрагический инсульт, в зависимости от периода заболевания. **Материал и методы:** под наблюдением были 63 ребенка с геморрагическим инсультом. Клиническое обследование включало оценку жалоб, предъявляемых родителями и ребёнком, и неврологический осмотр. **Результаты:** среди основных причин острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу были ДВС-синдром, гипоксия, TORCH-инфекция, заболевания крови. У детей с ОНМК по геморрагическому типу в восстановительном периоде отмечается тенденция к нормализации таких показателей системы гемостаза, как АЧТВ, тромбиновое время, фибринолитическая активность плазмы. **Выводы:** значимость как ишемических, так и геморрагических ОНМК определяется их распространенностью, высокой инвалидизацией и смертностью, отсутствием алгоритма обследования больных с инсультом.

**Ключевые слова:** дети, геморрагический инсульт, ДВС, коагулопатия, гемостаз.



## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ

Файзуллаева Д.Б., Тилляшайхов М.Н., Хакимов М.А.

## ТУБЕРКУЛЁЗЛИ ЛИМФАДЕНОПАТИЯЛАРНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДИФФЕРЕНЦИАЛ ТАШХИСЛАШНИНГ ЎЗИГА ХОСЛИГИ

Файзуллаева Д.Б., Тилляшайхов М.Н., Хакимов М.А.

## DIAGNOSTIC FEATURES AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF TUBERCULOUS LYMPHADENOPATHY

Fayzullaeva D.B., Tillashaykhov M.N., Khakimov M.A.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии им. Ш.А. Алимова

**Мақсад:** туберкулёзли лимфаденопатияларни комплекс таххислаш ва дифференциал таххислашни такомиллаштириш. **Материал ва усуллар:** Республика ихтисослашган илмий амалий фтизиатрия ва пульмонология тиббий марказида 2013-2015 йиллари лимфатик тугунлар касалликлари ва уларни жадаллаштирувчи жараёнлари бўлган 150 та даволанган беморларнинг касаллик тарихи таҳлил қилинган. **Намуна:** туберкулёзли лимфаденопатия ҳозирги шароитда троплиги, клиник кўринишлар ва қондаги ўзгаришларнинг сустиги билан тавсифланади. 50% дан кўпроқ ҳолатларда периферик лимфатик тугунлар туберкулези бошқа ёндош касалликлар билан (ўпка сили, ВИЧ-инфекцияси, гепатит С, гепатит В, абдоминал туберкулез) биргаликда келади. 50% дан кўпроқ ҳолатларда кўплаб периферик лимфатик тугунларнинг зарарланиши, кўпинча абсцесслар ва свищлар босқичларида аниқланади. **Хулоса:** лимфатик тугунлар туберкулезини дифференциал таххислаш мақсадида муаллифлар алгоритм яратган, тиббий хизматнинг бирламчи босқичида ва туберкулез диспансерларда уни қўллаш туберкулезли лимфаденитни эрта таххислаш имконини беради.

**Калит сўзлар:** туберкулезли лимфаденопатия, таххис, даволаш, умумий амалиёт шифокори учун алгоритм.

**Objective:** To improve comprehensive diagnosis and differential diagnosis of tuberculous lymphadenopathy. **Materials and Methods:** We examined medical records of 150 patients with diseases of the lymph nodes and simulating their processes, who had been examined and treated in the clinic of Republican specialized scientific-practical medical center of Phthisiology and pulmonology of the MOH of the Republic of Uzbekistan in the period of 2013-2015. **Results:** Currently, tuberculous lymphadenopathy is characterized by a torpid course, the paucity of clinical manifestations and changes in the blood. Tuberculosis of peripheral lymph nodes is combined with other diseases (tuberculosis, HIV, hepatitis C, hepatitis B, abdominal tuberculosis) in almost half of patients. There is loss of several groups of lymph nodes in more than half of the cases, the process is often detected in advanced abscessed and fistulous stages. **Conclusions:** We propose an algorithm tactics of a physician in the differential diagnosis of TL, the use of which can help general practitioners and TB facilities in the early detection of tuberculous lymphadenitis.

**Key words:** tuberculous lymphadenopathy, diagnosis, treatment, physician's tactics algorithm.

На фоне ухудшения эпидемиологической ситуации по туберкулезу отмечается увеличение заболеваемости внелегочными формами туберкулеза, в том числе туберкулезом периферических лимфатических узлов. В структуре внелегочных форм туберкулеза поражение периферических лимфатических узлов почти повсеместно перешло на первое место [3-5]. Одним из таких заболеваний является туберкулезная лимфаденопатия (ТЛ), которая отличается своеобразной клинической картиной, изменчивостью и отсутствием патогномичных признаков, вследствие чего за ТЛ принимают различные заболевания неспецифического генеза [2]. Согласно материалам статистических разработок Российского НИИТ по результатам гистологических исследований, в структуре форм активного внелегочного туберкулеза традиционно преобладает поражение лимфатических узлов – 44,5% [1,9].

В современных условиях высокой распространенности лимфаденопатий различной этиологии диагностика ТЛ остается сложной и актуальной проблемой фтизиатрии [6-8,10,11]. Практически отсутствуют публикации по диагностике и дифференциальной диагностике ТЛ.

### Цель исследования

Усовершенствование комплексной диагностики и дифференциальной диагностики туберкулезной лимфаденопатии.

### Материал и методы

Проанализирована медицинская документация 150 больных с заболеваниями лимфатических узлов и симули-

рующими их процессами, находившихся на обследовании и лечении в клинике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз в 2013-2015 гг. Обследование проводилось по единой методике, включающей сбор анамнеза, клинический (включающий описание локального статуса согласно стандартному плану), лучевой (рентгенографическое исследование органов грудной клетки, эхография и компьютерная томография лимфатических узлов), лабораторный (общеклинические исследования), бактериологический (исследование мокроты, мочи, ткани удаленных лимфатических узлов и/или отделяемого из свищей на МБТ, определение туберкулиновой чувствительности с помощью пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л) методы.

Пункционную биопсию проводили по общепринятой методике. Готовили несколько препаратов. После фиксации этиловым спиртом в течение 20-30 мин препараты окрашивали азур-эозином. При наличии гнойного пунктата мазки для бактериологического исследования окрашивали по Цилю – Нельсену, а в ряде случаев по Граму. Применение этих методов позволило значительно расширить объем диагностической информации и создать наиболее благоприятные условия для своевременного распознавания ТПЛУ, а следовательно, и своевременно проводимого противотуберкулезного лечения.

На основании комплексных клинико-лабораторных, ультразвуковых и морфологических исследований у 99

(66,0%) больных диагностирован ТЛ, у 51 (34,0%) – другие заболевания лимфатических узлов, в том числе неспецифический лимфаденит – у 34 (22,7%), лимфагранулематоз – у 10 (6,7%), метастазы опухолей – у 4 (2,7%), кисты шеи – у 2 (1,3%), нагноившаяся атерома – у 1 (0,7%). Наличие у больных самых разнообразных, в том числе опухолевых и системных заболеваний, ошибочно оцениваемых как ТЛ, свидетельствует о трудности дифференциальной диагностики между ними. Это подтверждается и сроками наблюдения этих больных в поликлиниках и ПТД до установления правильного диагноза. Из 99 больных, у которых первоначально ошибочно диагностировали ТЛ, примерно у половины (56 человек) срок наблюдения в ПТД и поликлинике после выявления патологии до установления истинного заболевания был свыше 6 месяцев, из них у 18 больных он составлял 2-6 лет. Только у 25 пациентов правильный диагноз был установлен в течение первых трех месяцев с момента выявления заболевания.

99 больных с ТЛ были разделены на две группы: 1-я группа – 59 больных без сопутствующих патологий, 2-я группа – 40 пациентов с сопутствующими заболеваниями (туберкулез других локализаций, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, вирусный гепатит и др.).

Распределение обследованных больных по возрасту представлено в таблице 1. Как видно из таблицы, среди обследованных больных преобладали лица молодого и зрелого возраста (74,1%). Из числа больных до 20 лет лица без сопутствующей патологии встречались почти в 5 раза чаще, чем с сопутствующими заболеваниями – соответственно 83,3 и 16,7% ( $p < 0,01$ ), от 21 года до 30 лет – в 3,1 раза чаще, соответственно 75,7 и 24,3% ( $p < 0,01$ ).

Несколько иная картина выявлена при сравнении 1-й и 2-й групп больных ТЛ пожилого и старческого возраста. Так, лиц 2-й группы было соответственно в 2,5 и 4 раза больше – 71,4 и 28,6%; 80,0 и 20,0% ( $p > 0,2$  и  $p < 0,02$ ). Таким образом, у лиц молодого возраста чаще была ТЛ без сопутствующих патологий, а среди пациентов пожилого и старческого возраста, напротив, чаще встречались сопутствующие патологии.

Таблица 1

Распределение обследованных больных ТЛ по возрасту, абс. (%)

Возраст, лет	1-я группа	2-я группа	Всего
До 20	10 (83,3±10,7)	2 (16,7±10,7)*	12 (12,5±3,3)
21-30	28 (75,7±7,0)	9 (24,3±7,0)*	37 (37,4±4,8)
31-40	14 (58,3±10,0)	10 (41,7±10,0)	24 (24,2±4,3)
41-50	4 (28,6±12,0)	10 (71,4±12,0)*	14 (14,1±3,4)
51-60	2 (28,6±17,0)	5 (71,4±17,0)	7 (7,1±2,5)
Старше 60	1 (20,0±17,8)	4 (80,0±17,8)*	5 (5,1±2,2)
Всего	59	40	99 (100,0)

Примечание. \* –  $p < 0,02$ ;  $p < 0,01$  по сравнению с данными больных 1-й группы.

Из всех групп периферических лимфатических узлов у больных ТЛ наиболее часто была поражена шейная группа (67,7%), из них у 45,5% туберкулезный процесс локализовался в передней шейной области и у 22,2% – в задней шейной области.

Сочетанное поражение шейных лимфатических узлов с подмышечными лимфатическими узлами выявили у 9,1% обследованных. Второе место занимал подчелюстной лимфаденит (11,1%), третье – подмышечный (8,1%). Туберкулез паховых лимфатических узлов наблюдался только у 4 (4,0%) больных.

У 62,5% больных ТЛ, сочетавшимся с сопутствующими заболеваниями, выявлена тенденция к образованию конгломератов лимфатических узлов. У пациентов без сопутствующих заболеваний конгломераты, как правило, формировались ко второму месяцу наблюдений. При этом в пораженных лимфатических узлах часто развивался деструктивный процесс с образованием абсцессов (32,3%) и свищей (25,3%).

Статистическая обработка результатов исследований проводилась на IBM совместимом компьютере с помощью пакета программ для статистических расчетов Microsoft Excel.

Таким образом, современные методы диагностики туберкулеза периферических лимфатических узлов позволяют выявлять ряд новых закономерностей как в диагностике, так и в комплексной терапии туберкулеза периферических лимфатических узлов.

**Результаты и обсуждение**

Клиническая картина туберкулезного лимфаденита развивалась по-разному. Согласно нашим наблюдениям, постепенное начало ТЛ со скудной симптоматикой, иногда незаметно для больного, наблюдалось у 88 (88,9%) обследованных. При этом на соответствующем участке поражения вначале пальпируется не более 2-3-х лимфатических узлов величиной 2-3 см, плотно-эластичных, безболезненных, которые, медленно увеличиваясь, нередко достигают больших размеров. У 11,1% больных имело место острое начало заболевания, сопровождающееся резкой болезненностью пораженных лимфатических узлов.

Значительные различия выявлялись в локальных проявлениях заболевания. Так, при туберкулезном лимфадените у 32,3% больных определялись флюктуация, у 41,4% – гиперемия кожного покрова, у 56,6% пациентов размеры узлов были 3 см и более, у 38,4% пациентов встречались конгломераты узлов, у 25,3% – свищи.

Анализ туберкулиновой чувствительности показал, что реакция на туберкулин у большинства больных ТЛ (54,5%) носила гиперергический характер; у 30,3% больных получен нормергический характер туберкулиновой реакции; отрицательные реакции на туберкулин были у 15,2% больных.

При локальных формах ТЛ у большинства больных (54,0%) показатели периферической крови была в пределах нормы, лишь у 6,1% пациентов отмечались отклонения в виде лейкоцитоза с небольшим палочкоядерным сдвигом нейтрофилов. У 68,7% больных наблюдалось повышение СОЭ, у 65,6% – анемия. В анализах мочи обнаруживались белок, единичные эритроциты, лейкоциты. Активность АЛТ и АСТ возрастала незначительно. Все эти симптомы можно отнести к параспецифическим проявлениям, присущим первичному туберкулезу.

Согласно данным М.В. Чулочниковой [12], при исследовании пораженных лимфатических узлов у больных ТЛ микобактерии туберкулеза (МБТ) выявлялись бактериологическим методом в 22,8% случаев. Мы наблюдали значительное уменьшение процента обнаружения МБТ у больных ТЛ. Проведенные исследования показали, что выявление МБТ методом простой бактериоскопии возможно лишь в 6,1% случаев, методом MGIT – в 11,1% случаев. Результаты посева патологического материала лимфатических узлов, как показали наши исследования, в значительной степени определялись формой ТЛ. Наиболее часто (54,5%) МБТ выделялись при абсцедирующей и свищевой стадии туберкулезного лимфаденита. При бактериологической диагностике ТПЛУ, учитывая специфику патологического материала, помимо классических методов обнаружения микобактерий туберкулеза, необходимо при-

Клиническая медицина

менять дополнительные методы (посев на жидкие среды Левенштейна – Йенсена, методы MGIT, HAIN тест, ПЦР).

Пересмотр гистологических препаратов у 68 больных туберкулезным лимфаденитом показал, что особенностью патоморфологической картины при ТЛ определяются, прежде всего, фазой активности воспалительного процесса в лимфатическом узле. На основании морфологических признаков мы выделили три группы больных с патологическим процессом в разных фазах активности. 29 (29,3%) больных 1-й группы имели преимущественно гранулематозно-продуктивные изменения в лимфатических узлах (малоактивная фаза). У 13 (13,1%) пациентов 2-й группы отмечались продуктивно-некротические изменения (активная фаза процесса). У 57 (57,6%) больных 3-й группы имели место преимущественно некротические поражения лимфатического узла с минимальными гранулематозными изменениями, нагноением и формированием свищей (прогрессирующая фаза).

Наблюдалось различия в группах по характеру начала и течения заболевания. Так, при ТЛ в фазе прогрессирования (3-я гр.) чаще отмечалось острое начало заболевания с выраженной интоксикацией и частым расплавлением лимфатических узлов. В то же время при малоактивной и активной (продуктивно-некротической) фазах чаще наблюдалось бессимптомное начало, когда единственным проявлением были случайно обнаруженные увеличенные лимфатические узлы. Больных 3-й группы чаще беспокоили симптомы интоксикации, самыми частыми из которых были общая слабость, повышение температуры тела.

Диагностика ТЛ остается одной из актуальных проблем фтизиатрии. По нашим данным, из 99 больных, у которых первоначально ошибочно диагностировали ТЛ, примерно у половины (56 человек) срок наблюдения в ПТД и поликлинике после выявления патологии до установления истинного заболевания превышал 6 месяцев, из них у 18 больных он составлял 2-6 лет, что свидетельствует о недостаточном уровне диагностики ТЛ и необходимости разработки единого алгоритма действий врача при дифференциальной диагностике ТЛ и периферических лимфаденопатий другой этиологии.

Сложность диагностики связана с недостаточной эффективностью существующих методов исследования. Бактериологические методы имеют ограниченное значение в связи с олигобациллярностью при внелегочных локализациях туберкулеза и большей вероятностью обнаружения МБТ при выраженных деструктивных формах заболевания. Так, МБТ выявлялись только у 17,2% наших пациентов с ТЛ в фазе прогрессирования и совсем не обнаруживались при малоактивной фазе заболевания. Поэтому методом выбора остается морфологическое исследование. Процесс диагностики туберкулезного лимфаденита должен включать последовательно проводимые этапы, представляющие собой комплекс диагностических и лечебных действий.

Важное значение в совершенствовании дифференциальной диагностики ТПЛУ на основе изучения патогенеза имеет разработанная в Санкт Петербургском научно-исследовательском институте фтизиатрии (Браженко Н.А., 2013) эволюционно-патогенетическая классификация, в которой выделено 4 стадии заболевания: 1) начальная, пролиферативная; 2) казеозная; 3) абсцедирующая; 4) свищевая (язвенная). Согласно этой классификации, с учетом данных клинического течения процесса и характера морфологических изменений в лимфатиче-

ских узлах у 29 (29,3%) больных диагностирована пролиферативная стадия ТЛ, у 13 (13,1%) – казеозная, у 32 (32,3%) – абсцедирующая, у 25 (25,3%) – свищевая (табл. 2). Иными словами, наибольшее число больных (57,6%) страдали абсцедирующими и свищевыми стадиями ТЛ.

Таблица 2

Распределение больных ТЛ по стадиям заболевания, абс (%)

Стадия ТЛ	1-я группа	2-я группа	Всего
Прролиферативная	25 (86,2±6,4)*	4 (13,8±6,4)	29 (29,3)
Казеозная	8 (61,5±13,4)	5 (38,5±13,4)	13 (13,1)
Абсцедирующая	16 (50,0±8,8)	16 (50,0±8,8)	32 (32,3)
Свищевая	10 (40,0±9,7)	15 (60,0±9,7)	25 (25,3)
Всего	59	40	99

Примечание. То же, что и к табл. 1.

В пролиферативной стадии ТЛ больные с сопутствующими заболеваниями выявились в 4,2 раза реже, чем пациенты без сопутствующих патологий (соответственно 13,8 и 86,2%,  $p < 0,001$ ). Напротив, в свищевой стадии ТЛ больных с сопутствующими заболеваниями было в 1,5 раза больше, чем пациентов без сопутствующих патологий (соответственно 60,0 и 40,0%,  $p > 0,2$ ). В казеозной стадии ТЛ достоверных различий между числом больных с сопутствующими и без сопутствующих заболеваний не выявлено (38,5 и 61,5%,  $p > 0,2$ ), так же, как и в абсцедирующей стадии ТЛ (50,0 и 50,0%,  $p > 0,1$ ).

На основании результатов собственных исследований, а также данных литературы, мы предлагаем алгоритм тактики врача при дифференциальной диагностике ТЛ, использование которого может помочь врачам общей лечебной сети и противотуберкулезных учреждений в своевременном выявлении туберкулезного лимфаденита (рисунок).

Таким образом, в современных условиях течение туберкулезной лимфаденопатии отличается торпидностью, скудностью клинических проявлений и изменений в крови. Туберкулез периферических лимфатических узлов у 40,4% больных сочетается с другими заболеваниями (туберкулез легких, ВИЧ-инфекция, гепатит С, гепатит В, абдоминальный туберкулез). Более чем в половине случаев отмечается поражение нескольких групп лимфатических узлов (56,6%), процесс чаще выявляется в запущенных абсцедирующей (32,3%) и свищевой стадиях (25,3%). Из лимфатического узла микобактерии туберкулеза выделены только в 17,2% случаев. В условиях специализированного стационара среди пациентов с лимфаденопатиями туберкулезная лимфаденопатия установлена у 99 (66,0%), неспецифический лимфаденит - у 34 (22,7%), лимфогранулематоз - у 10 (6,7%), метастазы опухолей - у 4 (2,7%), кисты шеи - у 2 (1,3%), нагноившейся атеромы - у 1 (0,7%). Анализ гистологической картины удаленных лимфатических узлов позволил выделить три фазы активности туберкулезного лимфаденита: фазу малоактивную - у 29 (29,3%) человек (преимущественно гранулематозно-продуктивные изменения в лимфатических узлах), активную - у 13 (13,1%) пациентов (продуктивно-некротические изменения) и прогрессирующую фазу - у 57 (57,6%) (преимущественно некротические поражения лимфатического узла с минимальными гранулематозными изменениями, нагноением и формированием свищей).



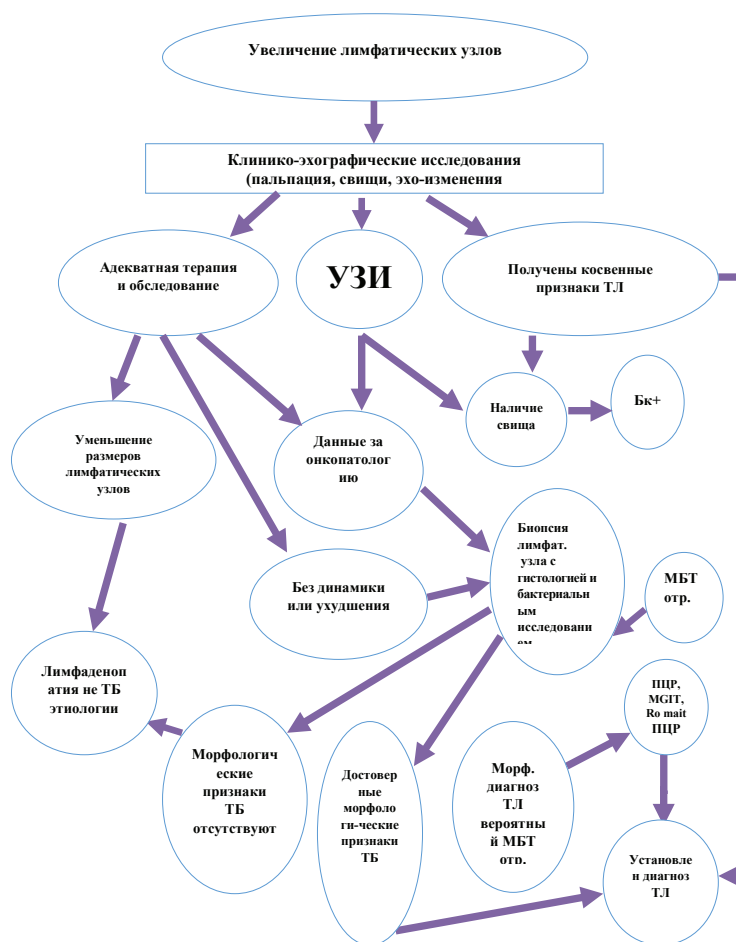


Рисунок. Алгоритм дифференциальной диагностики тл.

**Литература**

1. Ажмуханбетов К.А., Немова Л.А., Бескова А.И., Баграмова Б.Б. Туберкулез периферических лимфатических узлов в Центральном Казахстане // Сборник научных трудов II (XII) съезда врачей фтизиатров. – Саратов, 1994. – С. 193.
2. Ажмуханбетов К.А. Особенности туберкулеза периферических лимфатических узлов в условиях ухудшения эпидемиологической ситуации // Медицина и экология. – 1996. – №1. – С. 64-67.
3. Батыров Ф.А., Хоменко В.А., Шмакова Л.Н. Эпидемиология внелегочного туберкулеза // Пробл. туб. – 2003. – №8. – С. 49-50.
4. Гарбуз А.Е. Современное состояние проблемы по внелегочному туберкулезу // Пробл. туб. – 1998. – №2. – С. 32-34.
5. Кульчаева Е.В. Туберкулез внелегочных локализаций в западной Сибири // Пробл. туб. и бол. легких. – 2003. – №4. – С. 13-15.
6. Савина Т.А. Неспецифическая лимфаденопатия в клинике туберкулеза периферических лимфоузлов // Туберкулез как объект научных исследований: Сб. тр. – СПб, 1994. – Т. 1. – С. 166-170.
7. Савина Т.А. Лимфаденопатия различной этиологии в клинике туберкулеза периферических лимфатических узлов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 1997. – 25 с.
8. Савина Т.А. Проблемы диагностики лимфаденопатии туберкулезной и неспецифической этиологии // Внелегочный туберкулез - актуальная проблема здравоохранения: Сб. науч. тр. Всерос. науч.-практ. конф. – СПб, 1997. – С. 47.
9. Соловьева И.П., Флигель Д.М. Внелегочный туберкулез по проекторским материалам // IV (XIV) съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров. – Москва – Йошкар-Ола, 1999. – С. 192-193.
10. Талантов В.А., Буткарев И.Н. Дифференциальная диагностика и комплексное лечение туберкулеза периферических лимфоузлов: Метод. Рекомендации. – Л., 1983. – 23 с.
11. Титаренко О.Т., Дьякова М.Е., Чужова Н.М. и др. Критерии диагностики туберкулеза периферических лимфатических узлов с использованием аденозиндезаминазы: Метод. рекомендации. – СПб, 2000. – 17 с.
12. Чулочникова М.А. Клинико-морфологическая характеристика туберкулеза периферических лимфатических узлов в разных фазах активности процесса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 26 с.

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ**

Файзуллаева Д.Б., Тилляшайхов М.Н., Хакимов М.А.

**Цель:** усовершенствование комплексной диагностики и дифференциальной диагностики туберкулезной лимфаденопатии. **Материал и методы:** проанализирована медицинская документация 150 больных с заболеваниями лимфатических узлов и симулирующими их процессами, находившихся на обследовании и лечении в клинике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз в 2013-2015 гг. **Результаты:** в современных условиях течение туберкулезной лимфаденопатии отличается торпидностью, скудностью клинических проявлений и изменений в крови. Туберкулез периферических лимфатических узлов почти у половины больных сочетается с другими заболеваниями (туберкулез легких, ВИЧ-инфекция, гепатит С, гепатит В, абдоминальный туберкулез). Более чем в половине случаев отмечается поражение нескольких групп лимфатических узлов, процесс чаще выявляется в запущенных абсцедирующей и свищевой стадиях. **Выводы:** авторами предложен алгоритм тактики врача при дифференциальной диагностике ТЛ, использование которого может помочь врачам общей лечебной сети и противотуберкулезных учреждений в своевременном выявлении туберкулезного лимфаденита.

**Ключевые слова:** туберкулезная лимфаденопатия, диагностика, лечение, алгоритм тактики врача.

Клиническая медицина

**АНАЛИЗ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

Шагазатова Б.Х., Кенжаева Д.И., Мирахмедова С.А.

**ҚАНДЛИ ДИАБЕТЛИ КАСАЛЛАРГА АМБУЛАТОР-ПОЛИКЛИНИК ЁРДАМНИ ТАҲЛИЛИ**

Шагазатова Б.Х., Кенжаева Д.И., Мирахмедова С.А.

**AN ANALYSIS OF OUTPATIENT CARE FOR PATIENTS WITH DIABETES**

Shagazatova B.H., Kenjaeva D.I., Miraxmedova S.A.

*Ташкентская медицинская академия*

**Тадқиқот мақсади:** қандли диабет беморларга амбулатор-поликлиника даражасида сифатли ёрдам кўрсатишни ўрганиш. **Материал ва усуллар:** текширувлар Тошкент шаҳар поликлиникаларида ўтказилди, ҳаммаси бўлиб 240 қандли диабет беморларни амбулатор картаси ўрганилди (109 та эркак ва 131 та аёл). Олинган маълумотлар "Амбулатор-поликлиник картага қайд қилинди. Антропометрик кўрсаткичлар, гликирланган гемоглабин, қондаги қанд, сийдикдаги қанд, сийдикдаги оқсил, артериал қон босими, ТВИ, даволаш тури ва асоратлар ўрганилди, бундан ташқари касалликнинг давомийлиги, касалларни ўз вақтида поликлиникага мурожаат қилиши ва диспансер рўйхатида олиниши қайд қилинди. Қандли диабетли беморларда амбулатор-поликлиника даражасида сифатли ёрдам кўрсатишни ўрганиш, беморларнинг ўз вақтида шифокорга мурожаат қилмасликлари, диабетни бошқаришга қизиқмасликлари, беморларда касалликнинг тўғри назорат қилинмаслиги уларда қон-томир асоратларини кенг тарқалишини кўрсатади. **Қалит сўзлар:** 1- ва 2- тип қандли диабет, тарқалиши, касаллиниши, асоратлари, соғлиқни сақлаш.

**The aim of our study was to evaluate the quality of diabetes care in the outpatient level. Materials and Methods:** The study was conducted in clinics of Tashkent, a total of 240 patients (109 men and 131 women) were analyzed and examined hospital records of diabetes, and the data were recorded in the questionnaire "Outpatient Card". anthropometric measures, the level of glycated hemoglobin, blood sugar, urine sugar, the presence of protein in the urine, blood pressure, BMI, type of treatment and complications, and took into account the duration of the disease, early uptake of patients in the clinic, take on the dispensary were studied. The analysis of the quality of care patients with diabetes in the provision of out-patient - polyclinic care setting showed high prevalence of vascular complications of diabetes due to poor diabetes compensation, low motivation patients control diabetes and untimely visit to the doctor.

**Keywords:** Diabetes mellitus of the 1st and 2nd type, prevalence, incidence, complications, health care.

По прогнозу экспертов ВОЗ, за период с 1995 по 2005 г. предполагаемое число больных сахарным диабетом (СД) составило 300 млн [5]. Согласно же последним данным ВОЗ (2016), в 2015 г. уже зарегистрировано 415 млн больных СД [3]. В Узбекистане также наблюдается увеличение числа больных с этим заболеванием. Так, если в начале 90-х годов в результате исследований, проведенных НИИ эндокринологии, СД диагностирован у 1,88-1,90% обследованных, то к концу тысячелетия, эта цифра с учетом лиц со скрытой и явной формами СД возросла до 10%. Такое большое число больных СД большим бременем ложится на здравоохранение, в первую очередь амбулаторно-поликлиническое звено [4]. В связи с чем изучение современного состояния амбулаторно-поликлинической помощи больным сахарным диабетом приобретает особую актуальность.

**Цель исследования**

Изучение качества оказания амбулаторно-поликлинической помощи больным сахарным диабетом.

**Материал и методы**

Исследование проводилось в поликлиниках г. Ташкента, всего были проанализированы данные 240 больных (109 мужчин, 131 женщина) сахарным диабетом. Изучали антропометрические показатели, определяли индекс массы тела (ИМТ), уровень гликированного гемоглобина, сахара крови и мочи, белка в моче, артериального давления. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием Microsoft Office Excel 2010.

**Результаты исследования**

Возраст больных СД 1-го типа в среднем составил 38,3 года, 2-го – 62,4 года, длительность диабета у пациентов с 1-м типом равнялась 12 годам, 2-го – 10,7 года.

В зависимости от степени тяжести больные диабетом распределялись следующим образом: у 84,5% боль-

ных СД 2-го типа отмечалась средняя степень тяжести заболевания, у 14,0% – тяжелая, у 1,5% – легкая; среди больных СД 1-го типа тяжелая степень тяжести заболевания имела место у 53,3%, средняя – у 46,6%.

Следует отметить довольно низкий процент выявления диабетических сосудистых осложнений со стороны нижних конечностей у наблюдаемых нами больных [6]. Диабетическая макроангиопатия не обнаружена у 73% больных СД 1-го типа и у 87,1% больных СД 2-го типа. Наличие диабетической стопы с изъязвлением имело место соответственно у 1 и 2,2%. Ампутация была произведена у 1% больных СД 1-го типа и у 3,6% – СД 2-го типа.

Из осложнений сахарного диабета у 80% пациентов с 1-м и у 83% 2-м типом выявлена диабетическая ретинопатия, причем в более выраженных стадиях при СД 1-го типа. Диагноз диабетической нефропатии установлен соответственно у 66,7 и 71,3% больных, макропротеинурии – у 26,6 и 16,1% [7], диабетическая нейропатия – у 98 и 91,1%, причем преобладала ее дистальная форма.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) среди больных СД 2-го типа встречалась в 4 раза чаще, чем среди больных СД 1-го типа – соответственно у 79,1 и 20%. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) перенесли 16% пациентов с СД 2-го типа, у 0,4% отмечались повторные ОИМ.

У 59,4% больных СД 2-го типа выявлено повышение артериального давления (АД), в том числе систолического в среднем до 141 мм рт. ст., диастолического – до 86 мм рт. ст. Среди больных СД 1-го типа высокие цифры АД отмечались только у 13%, систолическое АД в среднем составляло 125 мм рт. ст. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) выявлено у 9,6% больных СД 2-го типа. У 0,4% пациентов с СД 2-го типа отмечались повторные ОНМК [9].

Все больные состояли на диспансерном учете. При этом 68,6% больных СД 2-го типа и 60% – СД 1-го типа были взяты на диспансерный учет сразу, 10,5% и 23% – через месяц после установления диагноза. Значительное число больных СД как 1-го (17%), так и 2-го типа (20,9%) типов были поставлены на учет через год после выявления диабета.

Не посещали поликлинику 25,7% больных СД 2-го типа и 6,7% – СД 1-го типа, посещали эпизодически – соответственно 59,1, систематически – 15,1 и 60%. Большинство больных СД 1-го типа бывали на приеме у врача раз в полгода-год. Больные СД 2-го типа, как правило, не посещали врача даже с такой периодичностью.

За все время наблюдения не госпитализировались 29,8% больных СД 2-го типа и 13,3% – СД 1-го, госпитализировались 1 раз в год – соответственно 27 и 40%, а 1 раз за все время наблюдения – соответственно 43 и 46,7%.

В среднем уровень гликемии натощак у больных СД 1-го типа составил 9,11 ммоль/л, 2-го типа – 8,86 ммоль/л, мочевины – соответственно 6,7 и 6,8 ммоль/л, общего холестерина – 5,9 и 6,4 ммоль/л. ИМТ был равен 30,1 кг/м<sup>2</sup> у больных СД 2-го и 24,1 кг/м<sup>2</sup> – пациентов с СД 1-го типа.

Своевременно на диспансерный учет взяты 68,6% больных СД 1-го типа и 60% – 2-го типа СД. Неверное число наблюдений определено у 60% пациентов с СД 1-го типа и у 91,2% – 2-го. Наблюдались у врача нерегулярно 82,5% больных СД 2-го типа и 65% – 1-го типа. И хотя в 91% случаев при СД 2-го типа и в 93% при СД 1-го типа специалистами назначено адекватное лечение, при диспансеризации соответственно у 53,7 и 64% больных отмечалось ухудшение состояния. У 44,6% больных СД 2-го типа и у 33% – 1-го типа оно осталось без изменения, улучшилось – соответственно у 0,8 и 2% [1].

При опросе 13,9% больных СД 1-го типа и 7,1% 2-го отметили наличие вредных привычек (употребление алкоголя и курение). Не придерживались диеты или соблюдали ее нерегулярно 25,4% больных СД 1-го типа и 61,2% – 2-го типа. Несмотря на то, что 90% больных указали на хорошие и удовлетворительные знания о диабете, школу обучения больных СД не посещают 88,2% больных СД 1-го типа и 95,6% – 2-го типа.

Обучение пациентов контролю гликемии – важный фактор в профилактике осложнений. Лечение больных без санитарного просвещения не позволит решить эту проблему. Самоконтроль уровня глюкозы крови не проводили 72,2% больных. Определяли уровень гликемии и глюкозурии хотя бы раз в месяц 84,1% пациентов с СД 1-го типа и 74,3% – 2-го типа.

При дополнительном опросе и осмотре больных сосудистые осложнения удалось выявить даже у тех больных, у которых указаний на их наличие не было [8]. Так, начальные проявления диабетической макроангиопатии были обнаружены 82,4% больных СД 1-го типа и у 68,3% – СД 2-го типа, а более выраженные стадии – соответственно у 47,1 и 42,4%. Дополнительный опрос больных также подтвердил более высокую распространенность ОНМК – у 5,9% больных СД 1-го типа (4% по данным анкеты) и у 9,3% – СД 2-го типа (6,1% по данным анкеты). Проявления ИБС, стенокардии напряжения зарегистрированы соответственно у 76,9 и 86,3% опрошенных.

В результате более детальный опрос и осмотр больных СД выявил высокую степень распространенности сосудистых осложнений. Полученные данные важны с той точки зрения, что больные СД как 1-го, так и 2-го типа нуждаются не только в качественном наблюдении и лечении, но и в своевременном выявлении сосудистых осложнений. С этой целью необходимо усилить эндокринологическую службу специалистами-консультантами, наладить раннюю диагностику сосудистых осложнений, а также проводить ежегодные профилактические осмотры с целью своевременного выявления сосудистых осложнений [2].

Таким образом, низкий уровень наблюдения за больными СД связан, с одной стороны, низкой мотивацией боль-

ных посещать врача, а с другой, – с неудовлетворительной работой врачей из-за большой нагрузки. Следует улучшить преемственность между различными звеньями медицинской помощи. В этой связи для оказания помощи больным СД необходимо шире привлекать врачей общей практики.

#### Выводы

1. Анализ качества оказания медицинской помощи больным СД в амбулаторно-поликлиническом звене медицинской помощи показал широкую распространенность сосудистых осложнений СД в связи с плохой компенсацией диабета, низкой мотивацией больных контролировать диабет и несвоевременным посещением врача.

2. Для повышения качества оказания амбулаторно-поликлинической помощи к работе с больными СД 2-го типа необходимо шире привлекать врачей общей практики и разработать мероприятия по первичной, вторичной, третичной профилактики СД.

#### Литература

1. Галстян Г.Р., Шестакова М.В. Современные возможности управления сахарным диабетом типа 2 // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 14, 12. – С. 7 с.
2. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. – М., 2010.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 30. – P. 4-41.
4. Gilmer T.P., O'Connor P.J., Rush W.A. et al. Predictors of health care costs in adults with diabetes // Diab. Care. – 2011. – Vol. 28. – P. 59-64.
5. International Diabetes Federation. Diabetes atlas. 7-th edition 2014; Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
6. Reiber GE. The epidemiology of diabetic foot problems // Diab. Med. – 2012. – Vol. 13 (Suppl. 1. – P. S6-11.
7. Saydah S., Eberhardt M., Rios-Burrows N. et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors – United States // MMWR. – 2012. – №8. – P. 161-165.
8. Scheffel R.S., Bortolanza D., Weber C.S. Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus // Assoc Med Bras. – 2010. – Vol. 50, №3. – P. 263-267.
9. Stratton I., Adler A., Neil H. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // Brit. Med. J. – 2010. – Vol. 321. – P. 405-412.

#### АНАЛИЗ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Шаразатова Б.Х., Кенжаева Д.И., Мирахмедова С.А.

**Цель** нашего исследования явилось изучение качества оказания помощи больным сахарным диабетом (СД) на амбулаторно-поликлиническом уровне. **Материал и методы:** исследование проводилось в поликлиниках г. Ташкента, всего были проанализированы амбулаторные карты 240 больных (109 мужчин и 131 женщина) сахарным диабетом. Изучены антропометрические показатели, уровень гликированного гемоглобина, сахар крови, сахар мочи, наличие белка в моче, уровень артериального давления, ИМТ, вид лечения и осложнения, а также длительность заболевания, своевременная обращаемость больных в поликлинику, своевременность взятия на диспансерный учет. **Результаты:** анализ качества оказания медицинской помощи больным СД в условия амбулаторно - поликлинического звена медицинской помощи показал широкую распространенность сосудистых осложнений СД в связи с неудовлетворительной компенсацией диабета, низкой мотивацией больных контролировать диабет и несвоевременным посещением врача. **Выводы:** к работе с больными СД необходима шире привлекать врачи общей практики и разработать мероприятие по профилактике СД.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го и 2-го типов, распространенность, заболеваемость, осложнения.



**АҲОЛИ ЁШ ГУРУҲЛАРИ ТАРКИБИ ЎЗГАРИШНИНГ ДЕМОГРАФИК, ТИББИЙ-ИЖТИМОЙ ВА ИҚТИСОДИЙ ОҚИБАТЛАРИ**

Исоқов Э.З., Мамаризаев Х.О.

**ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ, МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ИЗМЕНЕНИЯ ВОЗРАСТНОГО СОСТАВА НАСЕЛЕНИЯ**

Исоқов Э.З., Мамаризаев Х.О.

**DEMOGRAPHIC, MEDICO-SOCIAL AND ECONOMIC CONSEQUENCES OF CHANGE OF STRUCTURE OF AGE GROUPS OF POPULATION**

Isakov E.Z., Mamarizaev H.O.

Тошкент тиббиёт академияси Фарғона филиали

**Цель:** ретроспективное изучение динамики эволюционного развития возрастного состава населения Узбекистана, анализ демографических, медико-социальных и экономических последствий. **Материал и методы:** для научных исследований материалом служили данные Комитета по статистике РУз по составу населения. На основе этих данных, рассматривая население РУз как генеральную совокупность, использовали метод общего исследования. **Результаты:** ретроспективно изучены эволюционные изменения динамики возрастного состава населения республики, анализированы современное состояние и тенденция его развития, а также освещены их демографические, медико-социальные и экономические последствия. **Выводы:** демографический процесс старения населения наблюдается не только в развитых, но и в развивающихся странах, отражается на развитии национальной экономики и требует решения ряда социально-экономических задач.

**Ключевые слова:** демография, ретроспектива, тенденция, эволюция, геронтология, медико-социальный, экономический.

**Objective:** the study of demographic, medico-social and economic consequences of change of structure of age groups of population of Uzbekistan by retrospective analysis of trends of evolutionary development in dynamics. **Materials and methods:** annual reports on population statistics of the appropriate departments of Republican Statistics Committee were the materials of the study. **Results:** there were retrospectively analyzed the state and trends of dynamical development of changes of structure of age groups of population of Uzbekistan, as well as demographic, medico-social and economic consequences were highlighted. **Conclusions:** the aging of population is a demographic process, which is characteristic for not only developed, but also for developing countries, influences on state economic development, as well as causes social and economic consequences, which can be resolved.

**Keywords:** demography, retrospective analysis, trend, evolution, gerontologist, medico-social, economic.

Гигиена,  
санитария и эпидемиология

XX асрнинг 90-йилларидан бошлаб, дунё аҳоли-  
XX асрнинг йиллик ўсиш суръати 1,7%ни ташкил  
этан бўлса, 65 ёшдан ошганларнинг ўсиш суръати эса  
йилига 2,7% дан иборат бўлмоқда. БМТнинг берган маъ-  
лумотларига қараганда, XXI асрнинг 2050 йилга келиб  
жаҳон аҳолиси салмоғининг қарийб 22% ини кекса ёшда-  
гилар ташкил этиб, иқтисодий жиҳатдан юқори риво-  
жланган мамлакатларда ушбу кўрсаткични хатто 33% га  
етиши тахмин қилинмоқда [2, 4].

Маълумки, ўртача умр кўришининг ортиб бориши 80 ёш  
ва ундан юқори (қари ва узоқ умр кўрувчи) аҳоли ёш гуруҳла-  
ри сонининг кўпайишига олиб келади, натижада аҳолининг  
барқарор қариш жараёни кузатилади ва 2050 йилга келиб,  
ушбу ёш гуруҳ аҳолиси сонининг 2 баробар ошишига ва пла-  
нетамиз аҳолисининг 1,6% ини ташкил этишига сабаб бўлади.  
[2]. Кекса ва қари ёш гуруҳларига тегишли аҳоли сони ва сал-  
моғининг ортиб бориши соғлиқни сақлаш ва ижтимоий таъ-  
минот соҳалари учун кўшимча муаммолар туғдиради.

**Мақсад**

Ўзбекистон аҳолисини ёш гуруҳлари бўйича тарки-  
бини динамикада эволюцион ривожланиш тенденцияси-  
ни ретроспектив ўрганиш ва таҳлил қилиш йўли билан  
унинг демографик, тиббий-ижтимоий ва иқтисодий оқи-  
батларини ўрганишдан иборат.

**Материал ва усуллар**

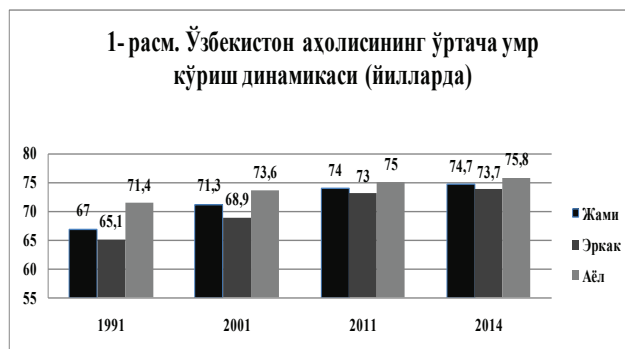
Тадқиқот материаллари сифатида Ўзбекистон  
Республикаси Статистика қўмитасининг тегишли бўлимла-

ридан олинган аҳоли статистикаси бўйича йиллик ҳисобот  
ҳужжатлари хизмат қилди. Статистик ҳисобот ҳужжатлари  
орқали, Ўзбекистон аҳолисини генерал мажмуа сифатида  
қараб, уни ёппасига ўрганиш усулидан фойдаланилди.

**Тадқиқот натижалари**

Соғлиқни сақлаш соҳасидаги республикамизнинг би-  
ринчи Президенти И.А. Каримов ташаббуси ва раҳбарлигида  
амалга оширилган кенг ислохотлар натижасида, Ўзбекистон  
аҳолисининг саломатлик кўрсаткичлари тобора яхшиланиб,  
аҳолининг ўртача умр кўриши ортиб бормоқда. [6-8].

Мустақилликдан кейинги йиллардаги Ўзбекистон  
аҳолисининг ўртача умр кўриши динамикаси тўғрисидаги  
маълумотлар куйидаги 1-расмда келтирилган.

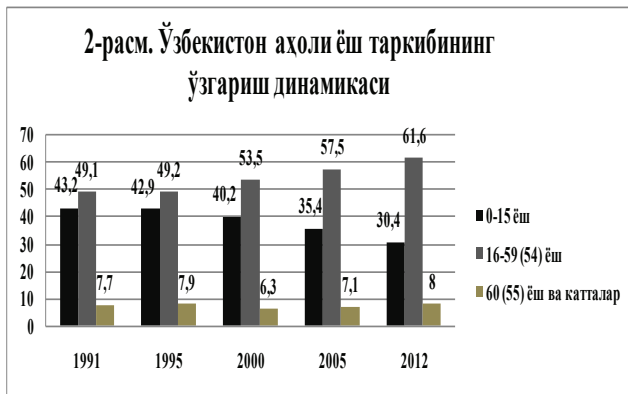


Юқоридаги диаграмма маълумотларидан кўришиб турибдики, аҳолининг ўртача умр кўриши 1991 йилдан 2014 йилгача 67,0 ёшдан 74,7 ёшгача (7,7 йилга) ошган бўлса, шундан эркакларда 65,1 дан 73,7 гача (8,6 йилга) аёлларда эса 71,4 дан 75,8 гача (4,4 йилга) ортганлиги кузатилмоқда. Шунини таъкидлаш жоизки, кекса ва қари ёшдаги аҳоли улшининг ошириб бориши аҳолининг иқтисодий фаоллигини пасайтиради. Аҳолининг барқарор демографик “қариш” жараёни кузатилиб, ишловчи аҳоли учун “демографик юк” ни кўпайишига олиб келади [1,5].

Маълумки, Ўзбекистонда аҳолининг ўсиш суръатлари юқоридир. Сўнгги йилларда аҳолининг табиий ўсиши бирмунча камайган бўлишига қарамай, у ҳали ҳам айрим мамлакатлар орасида энг юқори даражададир. Аҳоли табиий ўсишининг асосий омилли унинг ёш гуруҳлари таркибини ўзгариши билан боғлиқ бўлиб, агар жамиятда таркибий жиҳатдан ёш аҳоли гуруҳлари кўп бўлса, ушбу ҳолат юқори табиий ўсиш суръатини таъминлайди, аксинча, аҳоли таркибида унинг катта ёш гуруҳлари салмоғи кўп бўлса, ўсиш суръатини нисбатан паст бўлиши кузатилади.

Мустақиллик йилларида аҳоли таркибини ўзгариш динамикаси болалар ва ўсмирлар улшининг камайиши, меҳнатга лаёқатли ва пенсия ёшидаги аҳоли улшининг ортиб бориши билан характерланади.

Диаграммада кўришиб турибдики, агарда 1991-2012 йилларда аҳоли умумий сонидан болалар улуши 43,2% дан 30,4% гача (12,8% га) камайган бўлса, аҳолининг меҳнатга лаёқатли ва пенсия ёшидаги гуруҳлари салмоғи мос равишда, 49,1% дан 61,6% гача (12,5% га) ва 7,7% дан 8,0% гача (0,3% га) ортганлиги кузатилди (2-расм).



Бошқа кўпгина мамлакатлардан фарқли ўлароқ, Ўзбекистон нисбатан ёш аҳоли таркибидан (ўртача 27,2 ёш) иборат бўлиб, иқтисодни ривожлантириш учун қулай имкониятга эгадир. Таҳлиллар шунини кўрсатмоқдаки, 1991 йилдан 2012 йилгача ёш гуруҳлари таркибида содир бўлган ўзгаришлар меҳнатга лаёқатли ёшдаги аҳоли зиммасидаги демографик юкни 1036 кишидан 635 кишига ёки қарийиб, 1,6 марта камайишига олиб келди. Демак, бу ҳолат ишловчилар сонининг ортиб бориши билан унинг қарамоғида бўлиши мумкин бўлган кишилар сонини камайишига, янги иш ўринларининг яратилиши ҳисобига эса ишчи кучини кўпайиши ва аҳоли турмуш даражасини ошишига имкон беради. [3]. Шунини таъкидлаш лозимки, Ўзбекистонда меҳнатга лаёқатли аҳолига нисбатан болалар ҳисобидан “демографик юк” улуши камайиб борсада, аксинча, катта ёшдаги авлодлар ҳисобидан эса унинг кўпайиб бориш тенденцияси кузатилмоқда. Ушбу ҳолат соғлиқни сақлаш ва ижтимоий таъминот соҳасидаги устивор йўналишлар бўйича инвестициялар ҳажмига тегишли ўзгаришлар киритилишига олиб келади.

Маълумки, Ўзбекистон Республикасининг барча ҳудудларида аҳолининг “қуйидан” қариш жараёни ривожлан-

моқда. Одатда, Ўзбекистонда аҳоли кексайиш даражасининг ривожланиши, даставвал Тошкент шаҳри ва Тошкент вилоятидан бошланиб, аста-секин геодемографик тўлқин сифатида республиканинг қолган ҳудудларига тарқалмоқда.

Демографик кексайиш жараёнларига баҳо беришда (агарда мезон сифатида 60 ёш ва ундан катта бўлган аҳоли салмоғидан фойдаланилганда) француз демографи Ж.Божё-Гарнье тузган ва Э.Россет томонидан қайта ишланган шкала қўлланилади.

**Демографик кексайиш шкаласи (Ж.Божё-Гарнье-Э.Россет)**

Аҳолининг 60 ёш ва ундан катта бўлган гуруҳлари салмоғи (%)	Кексайиш босқичлари ва аҳолининг кексайиш даражаси
<8	Демографик ёшлик
8-10	Кексайиш эшиги олдида
10-12	Кексайиш эшигидан кириб бориш
12 ва юқори	Демографик кексайиш
12-14	Демографик кексайишнинг дастлабки даражаси
14-16	Демографик кексайишнинг ўртача даражаси
16-18	Демографик кексайишнинг юқори даражаси
18 ва юқори	Демографик кексайишнинг ўта юқори даражаси

Ўзбекистон аҳолисининг кексайиши жараёни ҳозирча долзарб муаммо даражасига кўтарилмаган бўлсада, бугунги кунда меҳнат қобилиятига эга бўлган аҳоли ёш гуруҳидан катта бўлган пенсионерлар салмоғи 8,6% ни ташкил этиб, ушбу ҳолат юқорида келтирилган кексайиш шкаласи бўйича Ўзбекистон аҳолисини демографик кексайиш “эшиги олдида” турганлигини кўрсатиб турибди.

БМТ томонидан аҳолининг кексайиш жараёнига баҳо беришда унинг бошланишини 65 ёш деб белгиланганда тавсия этилган шкала қуйидагича:

**БМТ демографик кексайиш шкаласи**

Аҳолининг 65 ёш ва ундан катта бўлган гуруҳлари салмоғи (%)	Кексайиш босқичлари ва аҳолининг кексайиш даражаси
<4	Ёш аҳоли
4-7	Кексайиш бўсағасидаги аҳоли
>7	Кекса аҳоли

БМТ томонидан тавсия этилган демографик кексайиш шкаласи бўйича, Ўзбекистон аҳолиси ҳозирда демографик кексайиш бўсағасида турибди.

Демографик прогнозларга кўра, республикада аҳолининг қариш индексини 2025 йилда 36,0% га етиши тахмин қилинмоқда. Бунинг натижасида, 2025 йилга бориб, Ўзбекистон аҳолисини юқори даражада кексаяётган ҳудудлар қаторидан ўрин олиши кузатилади. [1, 3].

Демак, аҳолининг кексайиши нафақат ривожланган мамлакатлар, балки ривожланаётган мамлакатларга ҳам хос бўлган демографик жараён бўлиб, у мамлакатлар миллий иқтисодиётининг ривожланишига ўз таъсирини кўрсатади ва ҳал этилиши зарур бўлган қуйидаги қатор ижтимоий-иқтисодий оқибатларга сабаб бўлади.

Кейинги ўн йилликларда пенсия жамғармаларига маблағ тўлаб борадиган меҳнатга қобилиятли аҳоли салмоғининг камайиб бориши билан пенсионерлар улшининг кўпайиб бориши пенсия тўлови жамғармаси зиммасига ҳаражатлар юқини оғирлашишига олиб келади.

Кексалар улшининг ортиб бориши бутун соғлиқни сақлаш тизимини қайта қуришни тақозо этади. Кексаларга тиббий хизмат кўрсатишга қўшимча маблағ сарфлаш, генетологик муассасалар тармоғини кенгайтириш ва тиб-

Гигиена, санитария ва эпидемиология

биёт олий таълими муассасаларида магистр геронтолог мутахассислар тайёрлаш бўйича квоталар сонини кўпайтириш заруриятини туғдиради.

Оилавий поликлиника ва қишлоқ врачлик пунктларида фаолият олиб бораётган умумий амалиёт врачларини ва барча врач мутахассисларни малакасини ошириш режа-дастурларида геронтология ва герогигиена фанларига кенг ўрин бериш талаб этилади.

#### Хулоса

1. Сўнги 25 йил давомида аҳолининг ўртача умр кўриши 1991 йилдан 2014 йилгача 67,0 ёшдан 74,7 ёшгача (7,7 йилга) ошган бўлса, шундан эркакларда 65,1 дан 73,7 гача (8,6 йилга), аёлларда эса 71,4 дан 75,8 гача (4,4 йилга) ортганлиги кузатилмоқда.

2. Ўтган 1991-2012-йилларда аҳолининг ёш гуруҳлари таркибида содир бўлган ўзгаришлар жараёнида болалар улушини 43,2 %дан 30,4% гача (12,8% га) камайганлиги, аҳолининг меҳнатга лаёқатли ва пенсия ёшидаги гуруҳлари салмоғини эса мос равишда, 49,1% дан 61,6% гача (12,5% га) ва 7,7% дан 8,0% гача (0,3% га) ортганлиги намён бўлди.

3. Ўзбекистонда меҳнатга лаёқатли аҳолига нисбатан болалар ҳисобидан "демографик юк" улуши камайиб бориши, аксинча, катта ёшдаги авлодлар ҳисобидан эса унинг кўпайиб бориш тенденцияси соғлиқни сақлаш ва ижтимоий таъминот соҳасидаги устивор йўналишлар бўйича инвестициялар ҳажмига тегишли ўзгаришлар киритилишига олиб келади.

4. Ўзбекистон аҳолисининг кексайиши жараёни ҳозирча унчалик кўзга ташланмай долзарб муаммо даражасига кўтарилмаган бўлсада, унинг таркибидаги 60 ёшдан ошган пенсионерлар салмоғи 8,6% ни ташкил этганлиги ва Республика аҳолисининг демографик кексайиши "эшиги олдида" турганлигини кўрсатиб турибди.

5. Яқин келажакда Республика аҳолисининг қариш индексини 2025 йилда 36,0% га етиши натижасида, Ўзбекистон аҳолисини юқори даражада кексаяётган ҳудудлар қаторидан ўрин олиши тахмин қилинмоқда.

6. Ўзбекистон аҳолиси орасида кекса ёшдагилар улушининг барқарор ортиб бориш тенденциясининг жадал ривожланиши соғлиқни сақлаш тизимида геронтологик хизматлар тармоғини кенгайтириш, шунингдек, тиббиёт олий таълими муассасаларида магистр геронтолог мутахассислар тайёрлаш режасини (квоталар сони) қайта кўриб чиқилишини тақозо этади.

7. Аҳолининг кексайиши жараёнини ижтимоий-иқтисодий оқибатларини камайитириш учун давлат миқёсида ва маҳаллий маъмурий органлар даражасида илмий асосланган тегишли комплекс чора-тадбирлар ишлаб чиқилишини тақозо этади.

#### Адабиётлар

1. Абдурахмонов Х.Х. Ўзбекистон Республикасида аҳолини кексайиш жараёнининг ривожланиш тенденциялари //Материалы Республиканской научно-практической конференции "Демографические развитие Республики Узбекистан (за годы независимо-

сти)", посвященной 20-летию юбилею независимого развития республики.- Ташкент.-2011.- 306-309 с.

2. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. -2000 Системы здравоохранения -улучшение деятельности. ВОЗ.- 2000.- С. 178-184.

3. Каспрук Л.И., Бегун Д.Н., Жакупова Г.Т., Снасапова Д.М. Некоторые актуальные аспекты социальной геронтологии // Современные проблемы науки и образования.- 2015.- №3.

4. Лушкина Н.П. Социальные и медико-демографические проблемы лиц пожилого возраста //Автореферат дисс. на соискание уч. степени канд. экон. наук.- Москва.- 2001.- 31 с.

5. Оганов Р.Г., Комаров Ю.М., Масленинкова Г.Я. Демографические проблемы как зеркало здоровья нации // Профилактическая медицина. 2009.-№2.-С.3-8.

6. Постановление Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» (2011 г.).

7. Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан «Об укреплении материально-технической базы учреждений здравоохранения» (2011 г.).

8. Указ Президента Республики Узбекистан «Об основных направлениях дальнейшего углубления реформ и реализации Государственной программы развития здравоохранения» (2007 г.).

9. Численность постоянного населения (динамика населения Узбекистана и его регионов в 1991-2015) //Государственный комитет Республики Узбекистан по статистике. Демографические данные. Т.- 2015.- С.274.

#### АҲОЛИ ЁШ ГУРУҲЛАРИ ТАРКИБИ ЎЗГАРИШИНING ДЕМОГРАФИК, ТИББИЙ-ИЖТИМОЙ ВА ИҚТИСОДИЙ ОҚИБАТЛАРИ

Исоқов Э.З., Мамаризаев Х.О.

**Мақсад:** Ўзбекистон аҳолисини ёш гуруҳлари бўйича таркибини динамикада эволюцион ривожланиш тенденциясини ретроспектив ўрганиш ва таҳлил қилиш йўли билан унинг демографик, тиббий-ижтимоий ва иқтисодий оқибатларини ўрганишдан иборат. **Материал ва усуллар:** тадқиқот материаллари сифатида Ўзбекистон Республикаси Статистика қўмитасининг тегишли бўлимларидан олинган аҳоли статистикаси бўйича йиллик ҳисобот ҳужжатлари хизмат қилди. **Статистик ҳисобот ҳужжатлари орқали,** Ўзбекистон аҳолисини генерал мажмуа сифатида қараб, уни ёппасига ўрганиш усулидан фойдаланилди. **Натижа:** Ўзбекистон аҳолисини ёш гуруҳлари таркибининг эволюцион ўзгариш динамикасини ретроспектив усулда ўрганилиб, унинг ҳозирги ҳолати ва ривожланиш тенденцияси таҳлил қилинган, шунингдек, унинг демографик, тиббий-ижтимоий ва иқтисодий оқибатлари ёритилган. **Хулоса:** аҳолининг кексайиши нафақат ривожланган мамлакатлар, балки ривожланаётган мамлакатларга ҳам хос бўлган демографик жараён бўлиб, у мамлакатлар миллий иқтисодиётининг ривожланишига ўз таъсирини кўрсатади ва ҳал этилиши зарур бўлган қуйидаги қатор ижтимоий-иқтисодий оқибатларга сабаб бўлади.

**Калит сўзлар:** демография, ретроспектив, тенденция, эволюция, геронтолог, тиббий-ижтимоий, иқтисодий.



**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ – ПОБЕГОВ МАША «MUNGOLTIN»**

Шайхова Г.И., Акназарова Д.Б., Турсунова Н.А., Шайхова М.А., Муминджанова Г.Т.

**ТАБИИЙ МАХСУЛОТ – ПОБЕГОВ МАША «MUNGOLTIN» НИ ТИББИЙ-БИОЛОГИК БАҲОЛАШ**

Шайхова Г.И., Акназарова Д.Б., Турсунова Н.А., Шайхова М.А., Муминджанова Г.Т.

**TO THE ARTICLE: MEDICAL AND BIOLOGICAL ASSESSMENT OF PLANT RAW MATERIALS - ПОБЕГОВ МАША «MUNGOLTIN»**

Shaykhova G.I., Aknazarova D.B., Tursunova N.A., Shaykhova M.A., Mumindjanova G.T.

*Ташкентская медицинская академия*

**Мақсад:** тажрибадаги ҳайвонлар ошқозонига тахминий токсик миқдорни киритиш ва кейинчалик тажриба давомида интоксикацияни клиник белгиларини аниқлаш мақсадида уларни кузатиш йули билан мош кепаги кукунини токсикогини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** стандартларга асосланган ҳолда табиий махсулоту - мош кепаги «Mungoltin» ни токсикологик баҳолаш ўтказилди. **Натижа:** тажрибадаги ҳайвонлар ошқозонига тахминий токсик миқдорни киритиш ва кейинчалик тажриба давомида интоксикацияни клиник белгиларини аниқлаш мақсадида уларни кузатиш йули билан мош кепаги кукуни токсикогини ўрганилди. Аниқландики, қуруқ кукун шаклидаги мош кепаги тавсия қилинган миқдорда ҳайвонлар учун токсик эмас, кўз шиллиқ пардасига ноҳўя таъсир қилмайди, кўп маротаба киритилганда кумуляция хусусиятига эга эмас ва гонадотоксик ҳамда сенсibilловчи таъсир қилмайди. **Хулоса:** мош кепаги (қуруқ кукуни) – амалий токсик бўлмаган ва кам ҳавфли озиқ-овқат қўшимчаларига киритилиши мумкин.

**Калит сўзлар:** табиий махсулот – мош кепаги, токсикология, озиқ-овқат махсулотлари ҳавфсизлиги, лаборатория ҳайвонлари.

**Background and Purpose:** toxicological assessment of the wheat shoots powder after intragastric administration of the supposed toxic doses to laboratory animals followed by monitoring of the experiment course to identify clinical signs of intoxication. **Materials and methods.** According to the standards to conduct toxicological assessment of plant raw materials - of wheat sprouts « Mungoltin ». **Results.** Studied toxicological assessment of the wheat shoots powder after intragastric administration of the supposed toxic doses to laboratory animals followed by monitoring of the experiment course to identify clinical signs of intoxication. It was revealed that the wheat sprouts as a dry powder at the dosages are not toxic to animals, does not cause irritation to the mucous membranes of the eyes, does not possess cumulation after multiple admission and gonadotoxic and potential sensitizing effect. Wheat sprouts (dry powder), production of LLC «ORIONA - SKORPION» - can be attributed to almost non-toxic and low-hazard food additives.

**Keywords:** plant material, wheat sprouts, toxicology, food safety.

Натуральные добавки – это добавки, в «создании» которых принимает участие природа. Такие добавки зачастую используются уже сотни и даже тысячи лет. Хотя современные знания и технологии, конечно же, значительно расширили перечень натуральных добавок [12].

Добавки растительного происхождения изготавливаются из растений или водорослей. Это могут быть природные красители, ароматизаторы или другие вещества, встречающиеся в природе в некоторых видах растений и их плодов в чистом виде и зачастую попадающие в наш организм естественным путем при употреблении овощей и фруктов. Такие добавки могут оказывать положительный эффект, уменьшая риск возникновения тех или иных заболеваний, укрепляя иммунитет человека. Однако есть некоторые виды добавок растительного происхождения, которые могут вызывать аллергию или другие заболевания, особенно при их чрезмерном употреблении. Поэтому они требуют тщательной медико-биологической оценки на предмет их безопасности [11].

Побеги маша «Mungoltin» – сухой порошок светло-зеленого цвета со слабым травянистым запахом, образующий в воде мелкодисперсную суспензию с травянистым привкусом. Сухой порошок «Mungoltin» содержит 19-36% белка, хорошо сбалансирован по аминокислоту составу, содержит 2,4% жира и более 5% углеводов. По качеству белка «Mungoltin» значительно превосходит многие другие растения, в том числе зерновые. Массовая доля клетчатки составляет 10%.

Эти данные послужили основанием для проведения токсикологических исследований сухого порошка, произведенного на основе растительного сырья – побегов маша «Mungoltin», предназначенного для использования в кулинарных целях и

в смежных отраслях пищевой промышленности: изучение общетоксического действия с оценкой возможного раздражающего действия на слизистые, а также его возможного кумулятивного эффекта и алергизирующей активности.

Данный препарат планируется для производства ООО «ORION-SKORPION» (Узбекистан).

**Цель исследования**

Токсикологическая оценка порошка проростков маша «Mungoltin» при длительном внутрижелудочном введении лабораторным животным.

**Материал и методы**

«Mungoltin» представляет собой порошок, изготовленный из ростков маша. Физико-химические свойства: внешний вид – белый порошок. Содержание: белок – 12%, полисахариды – 5,6%, жиры – 1,94%, клетчатка 8,2%, крахмал – есть.

Витамины: мг/100 г: А – 6,6, Е – 246, С – 8,6, D – 4,6.

Микроэлементы, мг/ 100 г: кальций – 0,5, железо – 0,008, натрий – 0,6, калий – 0,65, марганец – 0,01, сера S – 0,65, магний – 0,55.

Способ получения: выращенный корень маша после достижения оптимального уровня, собирается и сушится в течение 8 часов при низких температурах. Сушить при низких температурах очень важно, так как ферменты в корнях остаются живыми! После окончания процесса сушки корни превращаются в порошок.

Область применения: органический, естественный, питательный протеиновый напиток, а также для использования в качестве маски или берегающей скраб-маски.

Энергетическая ценность бобовых маша в первую очередь определяется легко усвояемыми полноценными белками и

углеводами, которые находятся в общей пищевой ценности: из них 185 ккал углеводов, 96 ккал белков и лишь 10 ккал жиров.

В острых, подострых и хронических экспериментах было использовано 68 белых крыс, 12 морских свинок и 2 кролика.

Острые опыты по установлению среднесмертельных летальных доз при внутрижелудочном введении «Mungoltin» проведены на 18 половозрелых белых крысах-самцах, которых разделили на 4 группы. Животные 1-й группы получали дозу 5000 мг/кг, 2-й – 7500 мг/кг, 3-й – 10000 мг/кг. Животные 4-й группы (контроль) получали дистиллированную воду.

Воздействие проростков маша «Mungoltin» на слизистые оболочки глаз изучено на 2 кроликах. Однократная инокуляция 0,05 мл водной суспензии из порошка проводилась в конъюнктивальный мешок левого глаза кролика, правый глаз служил контролем.

Сведения об острой токсичности «Mungoltin»

Животные получали 5000, 7500 и 10000 мг/кг на массу. Кормление животных осуществляли через 3 часа после введения доз. Рацион сбалансирован по содержанию белков, жиров и углеводов, специальная диета для лабораторных животных [1,3-10,13,14].

В условиях эксперимента установление острой токсичности исследуемого порошка проведено на 24 белых беспородных крысах при однократном внутрижелудочном поступлении каждой формы препарата в дозах 5000, 7500 и 10000 мг/кг. Введение порошка в более высоких дозах было технически невозможно из-за физиологически ограниченного объема введения препарата в желудок крысам.

Максимально испытанная доза препарата на опытных животных примерно в 13 раз превышала рекомендуемую технологическую дозу, контрольные животные получали эквивалентное количество дистиллированной воды.

Возможное действие проростков маша «Mungoltin» на слизистые оболочки глаз изучено на 2-х кроликах. Проведена однократная инокуляция 0,05 мл водной суспензии из порошка в конъюнктивальный мешок левого глаза кроликов, правый глаз служил контролем.

#### Изучение кумулятивных свойств

Способность к кумуляции порошка побегов маша изучена методом субхронической токсичности по Лиму в условиях многократного внутрижелудочного введения белым крысам [2]. Опыты проведены на 20 белых крысах массой 158,8 г. «Mungoltin» внутрижелудочно вводили ежедневно в течение 30 дней в исходной дозе 100 мг/кг с последующим увеличением каждые 5 дней в 1,5 раза. Выбранная доза приблизительно соответствует среднему количеству потреблению смеси в одной порции порошка. Контрольным животным вводили дистиллированную воду в эквивалентном объеме. В ходе исследований велось наблюдение за такими показателями функционального состояния животных, как выживаемость, общее состояние, активность животных, динамика массы тела, морфологический состав периферической крови, содержание общего билирубина и его фракций, активность щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ в сыворотке крови.

Раствор изучаемого порошка вводили внутрижелудочно в течение 28 дней. Исходная доза составляла 1/10 от рекомендуемой технологической с последующим увеличением каждые 5 дней в 1,5 раза, что превышало технологическую более чем в 7 раз. Контрольным животным вводили дистиллированную воду в эквивалентном объеме. За экспериментальными животными вели наблюдения в течение всего опыта по следующим показателям: выживаемость в течение эксперимента, общее состояние, активность животных, поедание корма, потребление воды, динамика массы тела, морфологический состав крови, биохимических показателей крови.

Все выжившие животные были декапитированы по завершению опытов и уничтожены после патоморфологических исследований. Ни один орган или ткань для других целей не использовался.

Статистический анализ проводился по Стьюденту и Фишеру с определением критериев достоверности для лабораторных исследований и методическим рекомендациям «Использование принципов доказательной медицины при организации и проведении гигиенических исследований» на базе Word 2003 [4,7,13]. Данные о массе животного, клинических признаках интоксикации, смертности/параличе вводились в компьютерную систему в течение эксперимента.

#### Результаты исследований

За период проведения эксперимента смерти подопытных животных не наблюдалось. Клинические признаки интоксикации за период проведения эксперимента отсутствовали. Масса взятых в эксперимент животных достоверно не отличалась от массы животных контрольной группы.

В условиях эксперимента острую токсичность изучаемого порошка пшеничных побегов изучали на белых беспородных крысах при однократном внутрижелудочном введении препарата в дозах от 5000, 7500 и 10000 мг/кг. Дозы свыше 5000 мг/кг вводили дробным методом. Введение побегов маша в более высоких дозах было технически невозможно. Контрольные животные получали эквивалентный объем дистиллированной воды. Длительность наблюдения за опытными животными составляла 14 дней.

За период проведения эксперимента отмечена гибель 1 подопытного животного в первые сутки, что можно объяснить объемом вводимого вещества.

Через 5-10 минут после однократного внутрижелудочного введения порошка пшеничных побегов крысам в дозах 5000, 7500, 10000 мг/кг у животных отмечалось снижение двигательной активности и учащенное дыхание, которые нормализовались через 45 минут, при этом общее состояние животных возвращалось к фоновому. Гибели животных в течение всего времени наблюдения не отмечалось. В последующие сутки наблюдения крысы прибавляли в массу, сохраняя нормальную реакцию на внешние раздражители.

Таким образом, средняя летальная доза изучаемого порошка побегов маша для животных, взятых в эксперимент, не достигнута.

Максимальная доза порошка маша, введенная в желудок опытных животных, более чем в 16 раз превышала максимальную рекомендуемую технологическую (по данным производителя 1,5 г на 100 мл воды), рекомендованную для кулинарных целей, в связи с чем можно сделать вывод об отсутствии токсичности порошка «Mungoltin» при однократном введении его в желудок [7]. Различий в чувствительности мышей и крыс к препарату в зависимости от пола и вида не установлено.

На втором этапе при изучении действия «Mungoltin» на слизистые оболочки глаз проведена однократная инокуляция 0,05 мл водной суспензии из порошка побегов маша в конъюнктивальный мешок левого глаза 2 кроликов, правый глаз служил контролем. Под влиянием препарата отмечалась слабовыраженная гиперемия слизистых глаз, проходящая в течение 15-30 минут, что объясняется механическим раздражением слизистых взвешенными в воде частичками препарата. После промывания водой раздражение отсутствовало.

Следовательно, полученные результаты показали, что порошок побегов маша в использованных концентрациях на слизистые оболочки животных раздражающего воздействия не оказывает.

Кумулятивная способность изучаемого порошка побегов маша определялась в подостром эксперименте методом субхронической токсичности на 10 белых крысах массой 150-180 г. Раствор вводили внутрижелудочно в течение 28

дней. Исходная доза равнялась 1,5 г с последующим увеличением каждые 5 дней в 1,5 раза, что составило превышение ее более чем в 7,5 раза. 10 контрольных животных вводили дистиллированную воду в эквивалентном объеме. За экспериментальными животными вели наблюдения в течение всего опыта по следующим показателям: выживаемость в течение эксперимента, общее состояние, активность животных, поедание корма, потребление воды, динамика массы, морфологический состав крови, биохимические показатели крови.

Как показали результаты исследования, длительное введение испытанных доз порошка пшеничных побегов мasha не влияло на общее состояние и поведение животных. Крысы опытной и контрольной групп оставались подвижными, адекватно реагировали на внешние раздражители, имели опрятный вид. Суточное потребление сухого корма и воды во всех группах животных соответствовало норме.

Простым и в тоже время достаточно чувствительным показателем неблагоприятного воздействия посторонних веществ на организм является динамика массы животных. Как недостаточная, так и избыточная прибавка массы опытных животных по сравнению контрольными является явным доказательством отрицательного воздействия изучаемого препарата на организм.

Животные были разделены на группы с одинаковой массой. В течение всего эксперимента животные обеих групп прибавляли в массу, причем степень ее прироста у опытных животных не отличалась от такового у крыс контрольной группы. При этом относительная масса внутренних органов животных опытной группы мало отличалась от таковой у интактных животных (табл. 1).

**Таблица 1**  
**Масса внутренних органов животных, получавших «Mungoltin»**

Группа крыс	Печень	Почки	Селезенка	Сердце	Надпочечники	Легкие
Контроль	5,79±0,5	1,35±0,5	0,65±0,1	0,70±0,01	0,017±0,001	1,3±0,1
Пшеничные побеги	5,71±0,4	1,20±0,6	0,59±0,1	0,72±0,1	0,01±0,001	1,25±0,05

На протяжении подострого опыта признаков интоксикации и гибели животных не отмечалось.

Периферическая кровь является подвижной системой, быстро реагирующей на изменение гомеостаза организма вследствие неблагоприятных воздействий чужеродных веществ. При исследовании гематологических показателей периферической крови животных, получавших «Mungoltin», достоверных изменений ни по одному из изученных параметров не зарегистрировано. Общее количество эритроцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина у всех подопытных животных статистически значимых отличий от контрольных значений не имели (табл. 2).

**Таблица 2**  
**Показатели периферической крови крыс, получавших «Mungoltin»**

Группа животных	№ животного	Эритроциты, ·10 <sup>12</sup> /л	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, ·10 <sup>9</sup> /л
Контроль	1	7,2	131	12,1
	2	7,0	126	11,4
	3	6,9	135	12,2
	4	7,5	130	11,3
	5	7,1	131	11,1
	6	7,6	129	12,6
	M±m	7,21±0,6	130,3±5	11,78±1,1
1-я	1	7,4	130	12,1
	2	7,7	127	12,4
	3	7,5	126	11,5
	4	7,1	132	11,2
	5	7,6	128	11,3
	6	6,8	132	11,5
	M±m	7,35±0,13	129,2± 6	11,67±1,2

Известно, что многократном поступлении через малые промежутки времени любое чужеродное вещество может либо само накапливаться в организме, либо вызывать

суммированные эффекты в виде нарушения биохимических процессов. Выяснение степени и характера такого действия позволяет с большой вероятностью предсказывать возможность развития хронического отравления.

Изученные интегральные биохимические показатели крови экспериментальных животных на протяжении всего опыта находились в пределах физиологических колебаний. Как видно из таблицы 3, изучение содержания свободных сульфгидрильных групп (SH-групп), являющихся показателем активности большинства дыхательных ферментов, не выявило изменений этого показателя у животных опытной группы.

**Таблица 3**  
**Некоторые биохимические показатели белых крыс, получавших «Mungoltin»**

Группа животных	№ животного	Каталаза, каталазное число	Холинэстераза за цельной крови, моль/(ч·л)	SH-группы цельной крови, мг%
Контроль	1	6,65	304,98	52,82
	2	6,89	281,50	54,62
	3	6,73	314,90	55,65
	4	6,64	309,92	53,80
	5	6,84	316,40	56,00
	6	6,65	298,58	55,18
	M±m	6,73±0,25	304,38±34,90	54,68±2,83
1-я	1	6,64	313,62	57,15
	2	6,72	314,81	53,20
	3	6,81	309,46	52,32
	4	6,75	304,89	53,78
	5	6,75	301,30	54,63
	6	6,29	313,18	54,15
	M±m	6,66±0,52	309,54±13,51	54,21±4,8

Функциональное состояние центральной нервной системы оценивалось по способности к суммации подпороговых импульсов, возникающих в ответ на раздражение током. Производилось снятие суммационного порогового показателя у каждого животного трижды с интервалом в 3 минуты, расчет вели по средней величине. В опытной группе достоверных отличий СПП от контроля не выявлено.

При исследовании влияния «Mungoltin» на функциональное состояние центральной нервной системы крыс в условиях «открытого» поля также установлено, что препарат не снижал двигательную активность крыс в тесте «число пересеченных квадратов» и ориентировочные реакции в тесте «норковый рефлекс».

После завершения эксперимента все животные были подвергнуты вскрытию для проведения подробного макроскопического патологоанатомического исследования.

Как показали макроскопические исследования, внутренние органы крыс, получавших «Mungoltin» в течение 28 суток, были без особенностей.

Животные были опрятного вида, шерсть блестящая, очагов облысения нет. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые, блестящие, гладкие. Молочные железы самок без уплотнений. Половые органы самцов выражены правильно. Хвосты имели несколько коричневатый цвет. Альвеолярный и бронхиальный аппарат легких обычного строения. Умеренное полнокровие. Сосуды легких были умеренно полнокровны. Альвеолы были заполнены воздухом. Отека или воспаления легочной ткани не отмечено. Размеры сердца в пределах нормы. В полостях сердца содержится небольшое количество жидкой крови. Мышца сердца плотная, коричневой окраски. Желудок и тонкая кишка без каких-либо выраженных изменений. Желудок заполнен небольшим количеством плотной пищи. Слизистая оболочка блестящая, складчатая, слегка розовой окраски. Слизистая тонкого кишечника блестящая, гладкая, розовой окраски. Размеры и форма печени не отличается от контроля. Поверхность печени гладкая. Капсула тонкая, прозрачная. Дольчатое строение печени сохранено.

Гигиена, санитария и эпидемиология



Почки обычной величины и формы, коричневого цвета, плотные, с отчетливым корковым и мозговым веществом на разрезе. Щитовидная железа, надпочечники и поджелудочная железа по внешнему виду не отличаются от контроля.

Сенсибилизирующий эффект порошка «Mungoltin» оценивался скарификационным методом. У опытных животных через 5 суток после субхронического эксперимента выявляют сенсибилизацию постановкой кожной скарификационной пробы с каплей минимального разведения порошка (тест-антигена), не вызывающего видимой реакции у животных контрольной группы (1/2 от разовой дозы). Животным контрольной группы, получавшим внутрижелудочно дистиллированную воду, разрешающую дозу вводили так же, как подопытным животным: на участок боковой поверхности туловища наносили каплю порошка побегов в дозе, превышающей сенсибилизирующую в 1,5-2 раза (≈2,5 г), проводили скарификатором надрез через каплю длиной 1-1,5 см. Выявление сенсибилизации осуществляется на 12-14-е сутки после скарификации «Mungoltin». Реакция кожи на месте скарификации учитывается через 4-24-48 часов по следующей шкале:

Реакция	Обозначение реакции	Описание реакции
Отрицательная	-	размеры надреза такие же, как у животных контрольной группы
Сомнительная	±	гиперемия на месте скарификации
Слабоположительная	+	гиперемия, в месте скарификации незначительное уплотнение
Положительная средней степени	++	волдырь до 5 мм, отчетливо заметен и окружен гиперемией
Резкоположительная	+++	гиперемия, волдырь до 10 мм, лихенификация

Тестирование, проведенное после скарификационной пробы исследуемым порошком побегов, показало следующее. В опытной группе животных, получавших «Mungoltin», реакция была четко отрицательной (по оценочной шкале: «←»). Следовательно, потенциальным аллергическим действием исследуемые побеги маша в дозах применения не обладают.

Изучение возможного гонадотоксического действия порошка побегов маша проводили в соответствии с методическими рекомендациями по изучению гонадотоксического и мутагенного действия химических веществ [9]. Через 28 суток было установлено, что общая дозовая нагрузка побегов маша, которая была в 10 раз выше рекомендуемой, не повлияла на количество циклов в месяц у самок, на количество дней, приходящихся на период покоя, т.е. метаэструс и диэструс опытных крыс не отличались от таковых у контрольных. Таким образом, побеги маша «Mungoltin» в виде сухого порошка при многократном поступлении гонадотоксического действия не оказывают.

#### Выводы

1. Побеги маша в виде сухого порошка в использованных дозах не токсичны для животных, не оказывают раздражающего

действия на слизистые оболочки глаз, при многократном поступлении не обладают кумуляцией и потенциальным гонадотоксическим и сенсибилизирующим действием.

2. Сухой порошок побегов маша «Mungoltin» производства ООО «ORIONA-SKORPION» по параметрам острой токсичности можно отнести к 5-му классу – практически нетоксичное и малоопасное вещество.

#### Литература

1. Иш жойи хавосида зарарли моддаларни тиббий стандартларини асослаш учун олиб бориладиган санитар текширишлар. – Тошкент, 1998.
2. Каган Ю.С., Станкевич В.В. Коэффициент кумуляции как количественный критерий // Актуальные вопросы гигиены труда, промышленной токсикологии и проф. патологии в нефтяной и нефтехимической промышленности. – Уфа, 1964. – С. 48-49.
3. Методические рекомендации по изучению гонадотоксического и мутагенного действия химических веществ. – Ташкент, 1997.
4. Методические указания по гигиеническому регламентированию пищевых добавок и ксенобиотиков в продуктах питания. – Ташкент, 2010.
5. Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы: Метод указания. – Ташкент, 2001.
6. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ. – М., 2004.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств; Под общ. ред. Б.А. Курьяндского. – М., 2005.
8. Саноат аллергияларини жойи хавосида гигиеник меъэрни асослаш учун олиб бориладиган текширишлар услубий кулланма. – Ташкент, 1998.
9. Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. – М., 1970. – С. 161-163, 175-177.
10. Тиллаева Г.У., Арипов А.Н., Аверьянова А.А. Руководство по контролю качества лабораторных исследований. – Ташкент, 2000. – Т. 1.
11. Тщательная токсикологическая оценка – классический метод: Стандарты для исследований по химии. – 1996.
12. Шайхова Г.И., Рахимов Б.Б. Профилактика ожирения у детей и подростков. – Ташкент, 2016. – 125 с.
13. Элинская О.Л. Гигиенические аспекты применения пищевых добавок: Справочно-метод. руководство. – Ташкент, 2011.
14. Элинская О.Л. Порядок и методология предрегистрационной токсиколого-гигиенической экспертизы пищевых добавок: Метод. руководство. – Ташкент, 2013.

#### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ – ПОБЕГОВ МАША «MUNGOLTIN»

Шайхова Г.И., Акназарова Д.Б., Турсунова Н.А., Шайхова М.А., Муминджанова Г.Т.

**Цель:** токсикологическая оценка порошка побегов маша после внутрижелудочного введения предполагаемой токсической дозы лабораторным животным с последующим наблюдением в течение эксперимента для выявления клинических признаков интоксикации. **Материал и методы:** проведена токсикологическая оценка растительного сырья – побегов маша. **Результаты:** побеги маша в виде сухого порошка в использованных дозах оказались не токсичными для животных, не вызывали раздражающего действия на слизистые оболочки глаз, при многократном поступлении не обладали кумуляцией и потенциальным гонадотоксическим и сенсибилизирующим действием. **Выводы:** побеги маша (сухой порошок) могут быть отнесены практически к нетоксичным и малоопасным пищевым добавкам.

**Ключевые слова:** побеги маша, пищевые добавки, токсикологическая оценка, лабораторные животные.

**ПРИМЕНЕНИЕ ТРОМБОЛИЗИСА ПРИ ИНСУЛЬТЕ**

Акбарходжаева З.А., Рахимбаева Г.С.

**ИНСУЛЬТ ТРОМБОЛИЗИДАН ФЙДАЛАНИШ**

Акбарходжаева З.А., Рахимбаева Г.С.

**THE USE OF THROMBOLYSIS FOR STROKE**

Akbarkhodjayeva Z.A., Rakhimbayeva G.S.

Ташкентская медицинская академия

*Адабиётлар шарҳида ўтқир ишемик инсультни даволашда тромболитик даво усулларини қўллаш бўйича замонавий маълумотлар келтирилган. Ишемик инсультни даволашда тизимли, селектив тромболитик даволаш муолажаларига кўрсатмалар, қандай вазиятларда қўллаш мумкин эмас, уларнинг самарадорлиги, жарроҳлик даволаш усулларининг ижобий ва салбий томонлари чуқур таҳлил қилинган.*

**Калит сўзлар:** ўтқир ишемик инсульт, тромболизис, тромболизисни тизимли ва селектив қўллаш, жарроҳлик даволаш.

*Modern data on the possible use of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke have been systematized. The indications, contraindications, the effectiveness of the system, selective thrombolytic therapy, surgical methods were considered in detail, the positive and negative aspects of each of these methods were analyzed.*

**Key words:** acute ischemic stroke, thrombolysis, systemic and selective use of thrombolytic therapy, surgical correction.

Причиной возникновения подавляющего большинства острых ишемических повреждений мозгового кровообращения являются атеротромбоз и тромбоэмболия сосудов, питающих мозг. Среди причин развития ишемических острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) эмболический механизм встречается с частотой 50-90% [10]. Известно, что однонаправленные изменения гемореологии и системы гемостаза характеризуются повышением свертывающей и депрессией противосвертывающей системы крови, длительной умеренной активацией системы фибринолиза, выраженность которых зависит от ведущего патогенетического механизма ОНМК. В отличие от атеротромботического и лакунарного инсультов, у больных с кардиоэмболическим типом показатели тромбинемии более выражены. По мнению авторов, наличие у больных микроэмболий способствует реализации микроэмболических сигналов, свидетельствуя о продолжающемся эмболическом процессе, что диктует необходимость проведения тромболитической терапии (ТЛТ).

Лечение ишемического инсульта (ИИ) – одна из актуальных проблем современной неврологии вследствие широкой распространенности, высокой смертности и инвалидности. Достигнутые в последние годы успехи в уточнении патогенетических механизмов развития ИИ позволили определить основную стратегию патогенетической терапии в остром периоде болезни – улучшение перфузии ткани мозга путем ранней медикаментозной или хирургической реканализации склерозированного сосуда. Согласно рекомендациям Европейской Инициативной группы по проблеме инсульта (UESI) [22,23] и Американской инсультной ассоциации [14], одним из перспективных методов ранней медикаментозной реканализации при ИИ является ТЛТ, проводимая в условиях «терапевтического окна». В настоящее время применяются 2 метода ТЛТ: системная (СТТ) и интраартериальная, или селективный тромболизис (ИАТТ), использование комбинации системного и селективного тромболизиса (методика “bridging” проведения тромболизиса), а также механическое удаление тромба с помощью специализированных устройств – ретрайверов (тромбэктомия) [7].

Основным требованием к ТЛТ является достижение полного лизиса тромба, поскольку нелизированные тромбы ведут к формированию осложнений с последующим ле-

тальным исходом в течение 5 лет [20]. Системный и селективный тромболизис имеют 2 существенных недостатка: низкая эффективность и высокая частота геморрагических осложнений из-за попадания фибринолитика в системный кровоток [4]. Геморрагические осложнения связаны с развитием плазминемии, повышением уровня продуктов деградации фибрина, снижением концентрации фибриногена и других факторов свертывания в плазме крови [17].

Следует отметить, что арсенал медикаментозных средств для ТЛТ ограничен тремя препаратами: стрептокиназа – неэнзимный протеин, продуцируемый гемолитическим стрептококком группы С; урокиназа – трипсиноподобная протеаза, выделенная из мочи и культуры человеческих эмбриональных почечных клеток; активатор (rt-PA) – тканевой активатор плазминогена, созданный методом генной инженерии и являющийся точной копией человеческого тканевого активатора плазминогена. Учитывая, что частота аллергических реакций при попытках проведения ТЛТ с использованием стрептокиназы очень высока, более эффективным и рекомендованным к применению является rt-PA. В отличие от урокиназы, активатор лизирует тромб у больных с ТЭЛА, нормализует гемодинамические параметры большого и малого круга кровообращения в течение часа и обеспечивает профилактику геморрагических осложнений [4].

Критериями включения больных в ТЛТ являются [1]: 1) стационарные больные в возрасте 18-80 лет с клиническим диагнозом ИИ, наличием достаточного неврологического дефицита в виде речевых, двигательных, когнитивных, глазодвигательных, зрительных и/или гностических нарушений. Больным должна быть проведена КТ для исключения геморрагического характера очага; 2) давность инсульта 3-4,5 часа, симптомы инсульта сохраняются у больного не менее 30 мин, они клинически отличимы от эпизода генерализованной ишемии (обморока), эпилептического припадка или мигренозного расстройства; 3) пациенты дают информационное согласие на лечение тромболизисом, а также на рассмотрение их медицинских данных и последующее наблюдение в соответствии действующим законодательством страны, где они проживают; 4) пациенты хотят и могут участвовать в протоколе исследования.

Основными критериями исключения являются: 1) наличие внутричерепного кровоизлияния по данным КТ или

В помощь  
практическому  
врачу

МРТ; 2) минимальный неврологический дефицит, регрессирующий до начала лечения; 3) тяжелый инсульт согласно клинической балльной оценке (по шкале NIHSS более 25 баллов) и/или данным КТ или МРТ; 4) эпилептический припадок в дебюте инсульта; 5) перенесенный ранее инсульт, а также наличие сопутствующего диабета; 6) систолическое АД выше 185 мм рт. ст. или диастолическое выше 110 мм рт. ст., либо потребность во внутривенном введении гипотензивных средств; 7) уровень глюкозы в крови ниже 3 или выше 22 ммоль/л; 8) высокий риск геморрагических осложнений (в соответствии со списком); 9) тяжелые сопутствующие заболевания (в соответствии со списком).

Преимуществом СТТ, который был впервые применен в 1995 году, являются: простота, неинвазивность, минимальная потеря времени с момента установления диагноза и начала ТЛТ, эффективна при малых тромбозах, окклюзирующих церебральные артерии 2-3-го уровня. К недостаткам можно отнести использование только одного препарата – рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA), высокая стоимость, применение больших доз и соответственно большая частота геморрагических осложнений, неэффективность при тромбозах крупных магистральных артерий [3]. Внутривенное введение rt-PA в дозе 0,9 мг/кг, максимально – 90 мг; 10% дозы болюсно и последующая инъекция в течение 60 мин в первые 4,5 часа от начала инсульта получило высокий уровень доказательности и рекомендовано к применению в европейских и североамериканских руководствах по ведению пациентов с острым ИИ [11]. Это было доказано 5 международными плацебо контролируруемыми исследованиями, мета-анализом и данными международного регистра SITS по изучению эффективности и безопасности внутривенного введения rt-PA для лечения острого ИИ [23]. Проведение международного двойного плацебо контролируемого исследования ECASSIII по оценке эффективности rt-PA показал положительный эффект от терапии у 52,4% пациентов, получавших ТЛТ и у 45,2% лиц группы плацебо, частота черепно-мозговых кровоизлияний составила соответственно 2,4 и 0,2%. Главным выводом исследователей было заключение об эффективности СТТ в окне терапевтических возможностей от 3 до 4,5 часов.

По мнению ряда авторов, СТТ с применением rt-PA является наиболее эффективным и безопасным методом реперфузионной терапии при ИИ в первые 4,5 часа от начала развития симптомов заболевания [9]. Основными факторами, ограничивающими ее использование, являются позднее обращение больных за медицинской помощью, задержки при поступлении в стационар, достаточно большое количество противопоказаний. В соответствии с Хельсинбургской декларацией СТТ можно выполнять до 40% больных, госпитализированных в период «терапевтического окна» [18].

По сравнению с СТТ преимуществами ИАТТ являются высокая степень реканализации окклюзированного сосуда, более высокая эффективность при ИИ в вертебробазиллярном бассейне и при окклюзии артерии крупного калибра, обеспечение локальной высокой концентрации тромболитического препарата, несмотря на использование меньшего его количества и как следствие уменьшение количества геморрагических осложнений, применение его возможно в более поздний период (не более 6 ч) от момента развития первых симптомов ОНМК. P. Schaefer и соавт. [21] при обследовании 14 пациентов с острым ИИ до и после селективного внутриартериального тромболитического установили, что зоны ишемии со сниженным уровнем церебрального кровотока более 66% имеют прогностическую ценность положительного результата более 95% для формирования ядра

инфаркта даже при значимой реканализации после тромболитического. Зоны ишемии со сниженным уровнем церебрального кровотока менее 50% имеют положительный результат более 90% для обеспечения жизнеспособности, даже при отсутствии значимой реканализации.

Внутриартериальное введение rt-PA и других фибринолитиков (урокиназа, рекомбинантная проурокиназа) изучалось в ряде исследований, таких как PROACT [15], EMS [13], IMS [12], IMS II [22]. Мета-анализ 27 исследований [19], в которых оценивались эффективность и безопасность внутриартериального тромболитического, подтвердил, что в группе тромболитической терапии чаще, чем в группе плацебо наблюдались лучшие функциональные исходы (соответственно 41,5 и 23%). И хотя частота симптомных внутримозговых кровоизлияний в группе тромболитического была выше (9,5% в основном и 3% в группе плацебо), летальность в группе плацебо составляла 40%, а в группе ТЛТ – 27,2%. Согласно международным рекомендациям внутриартериальная ТЛТ рекомендуется в первые 6 часов при окклюзиях крупных артерий головного мозга (класс доказательности II, уровень Б).

Основное показание к проведению селективной тромболитической терапии – выявление окклюзии или сужение просвета артерии тромбом или тромбозом, отсутствие контрастирования дистального русла. Для разблокирования артерии и восстановления проходимости ее просвета вводят rt-PA (алтеплазу). При отсутствии на ангиограммах признаков поражения сосуда введение фибринолитика не проводится.

Методика селективного тромболитического имеет ряд существенных преимуществ перед системной ТЛТ: во-первых, помогает уточнить локализацию окклюзии, ее характер, выяснить индивидуальные особенности мозговой циркуляции; во-вторых, значительно уменьшает дозу фибринолитического препарата и, тем самым, снижает риск геморрагических осложнений; в-третьих, предоставляет возможность для дополнительного механического воздействия на тромб, используя для этого микрокатетер или проводник; в-четвертых, может проводиться за пределами 3-часового временного окна и, наконец, наличие катетера в пораженной артерии позволяет с помощью дробной ангиографии контролировать процесс лизиса тромба и восстановления циркуляции. Селективный тромболитический является методом выбора в тех случаях, когда фибринолитическая терапия может быть начата в период от 3 до 6 часов от начала заболевания, а также в ситуациях, когда системный тромболитический оказывается неэффективным (не наблюдается клинического улучшения к концу его проведения).

Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте должна проводиться в стационарах скорой медицинской помощи, в структуре которых имеются блок интенсивной терапии и реанимации, кабинет или отделение рентгенохирургических методов лечения и диагностики, круглосуточные службы нейровизуализации (компьютерная или высокопольная магнитно-резонансная томография) и лабораторной диагностики. Тромболитический может проводиться лишь после исключения геморрагического характера поражения мозга. Необходимо максимально стремиться к сокращению времени от момента поступления пациента в стационар до начала введения тромболитика (время «от двери до иглы», door-to-needle time). Согласно международным рекомендациям, это время не должно превышать 60 минут.

Общая доза алтеплазы при селективном внутриартериальном введении составляет до 20-25 мг, из которых 1 мг вводится дистальнее участка тромбоза (если удалось провести в эту область микрокатетер), 1 мг – непосред-



ственно в тромб, остальное количество – в зону проксимальной границы тромба через шприц-дозатор в течение часа. Каждые 15 минут производится ангиография для контроля положения микрокатетера, профилактики, выявления и лечения ангиоспазма и оценки эффективности тромболитической терапии. В ряде случаев, если это возможно, медикаментозный тромболитический препарат дополняют механической реканализацией пораженного участка артерии специальными инструментами (Merci, Catch, Penumbra). После окончания тромболитической терапии катетер удаляют и выполняют гемостаз путем прижата бедренной артерии на 15-20 мин. Затем накладывается давящая повязка на 24 часа. Пациент переводится в блок интенсивной терапии и реанимации для последующего наблюдения.

При лечении острого ишемического инсульта основной нежелательной реакцией ТЛТ является симптомное внутримозговое кровоизлияние (при использовании алтеплазы частота достигает 8-10%). В случае развития потенциально опасного кровотечения, особенно церебрального, лечение должно быть прекращено. Тем не менее, в целом необходимости в замещении факторов свертывания не возникает вследствие короткого периода полувыведения алтеплазы и умеренного действия препарата на системные факторы коагуляции [8].

Таким образом, внутриаартериальный тромболитический препарат является наиболее эффективным видом реперфузии в тех ситуациях, когда системная ТЛТ уже не показана вследствие превышения 3-часового терапевтического окна или была неэффективна.

Хирургическим методом реканализации является каротидная эндартерэктомия (КЭ) – баллонная ангиопластика и стентирование, которая является стандартной методикой первичной или вторичной профилактики ИИ при окклюзионно-стенозных поражениях сонных артерий [2]. КЭ рекомендуется при выраженном стенозе (сужение до 70-99% диаметра) внутренней сонной артерии или при умеренной степени (сужение 50-69% диаметра) при наличии дополнительных факторов риска инсульта и отсутствии выраженных сочетанных заболеваний [5]. Эффективность КЭ зависит от срока выполнения операции: максимально эффективна в ранние (первый месяц с момента ИИ или транзиторной ишемической атаки – ТИА) сроки. Зависимость эффективности операции от времени ее выполнения наиболее существенна у пациентов с умеренной степенью стеноза.

Каротидное стентирование не имеет преимуществ перед КЭ у больных, перенесших ИИ или ТИА и имеющих стеноз внутренней сонной артерии (ВСА), особенно при применении устройства для предупреждения возможной артерио-артериальной эмболии [6]. Каротидное стентирование рекомендуется лишь в особых случаях: 1) расположения стеноза ВСА в месте, плохо доступном для проведения КЭ; 2) наличие сочетанных заболеваний, при которых высок риск осложнений при проведении КЭ; 3) радиационный стеноз ВСА вследствие воздействия радиации; 4) рестеноз ВСА после КЭ; 5) расслоение ВСА; 6) фибромаскулярная гиперплазия; 7) артериит Такааясу.

Ангиопластика (баллонная дилатация) и стентирование обычно проводятся в тех случаях, когда имеются выраженные стенозы (обычно средней мозговой артерии) [5]. Наложение экстра-интракраниального анастомоза у больных, перенесших ИИ или ТИА и имеющих закупорку ВСА, рекомендуется только в отдельных случаях, когда доказана роль гемодинамических нарушений в повторных ишемических событиях [16].

#### Результаты

ТЛТ свидетельствуют о ее высокой эффективности и безопасности: если при системной ТЛТ степень реканализации составила 57,1%, то при интра-артериальной –

72,5%. Активная хирургическая тактика является более эффективной в острой стадии ИИ при соблюдении показаний к вмешательству. Быстрый регресс неврологического дефицита в течение 5 суток наблюдался у 86,4% пациентов. Лучшие клинические значимые результаты получены при КЭ на этапах обратимых ишемических неврологических нарушений. По мнению некоторых авторов, существует 4 клинических сценария, при которых целесообразно выполнение КЭ по экстренным и неотложным показаниям: нарастающие ТИА, малый ИИ при наличии гемодинамически значимого или критического стеноза сонных артерий, инсульт в ходу или персистирующая прогрессирующая инсульта, флотирующий тромб или атерома.

#### Литература

1. Вахлгрен Н.Г. Применение тромболитиков при инсульте: от клинических испытаний к клинической практике // Инсульт. – 2003. – №3. – С. 36-40.
2. Захидов Я.С. Эффективность перфузионной терапии в остром периоде ишемического инсульта // Неврология. – 2014. – №2 (58). – С. 65.
3. Мубарак Ш.П., Захидов А.Я. Стратегии ранней реканализации в лечении острого ишемического инсульта // Неврология. – 2014. – №2 (58). – С. 66.
4. Неймарк М.И., Акатов А.В. Сравнительная оценка эффективности локального тромболитического препарата фибринолитиками // Ангиол. и сосуд. хирургия. – 2010. – Т. 16, №4. – С. 43-46.
5. Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Вторичная профилактика ишемического инсульта: международные рекомендации и клиническая практика // Неврол. журн. – 2014. – №2. – С. 4-10
6. Парфенов В.А., Хасанова Д.Р. Ишемический инсульт. – М.: МИА, 2012.
7. Рахимбаева Г.С., Юнусов Ф.М., Бом Джун Ким. Роль и значение тромболитической терапии в лечении острого ишемического инсульта // Неврология. – 2014. – №4 (60). – С. 3-5.
8. Скворцова В.И., Голухов Г.Н., Губский Л.В. и др. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте // Журн. неврол. и психиатр. – 2006. – Т. 106, №12. – С. 24-31.
9. Скворцова В.И., Шамалов Н.А., Анисимов К.В., Рамазанов Г.Р. Результаты внедрения тромболитической терапии при ишемическом инсульте в Российской Федерации // Журн. неврол. и психиатр. – 2010. – №12 (2). – С. 17-22.
10. Суслина Г.А., Ерофеева А.В., Танашян М.М., Ионова Г.В. Ишемический инсульт: состояние гемостаза и факторы церебральной ишемии // Инсульт. – 2006. – №16. – С. 3-9.
11. Berihet K, Lavergne T, Cohen A. et al. Significant association of atrial fibrillation with atrial septal abnormalities in young patients with ischemic stroke of unknown cause // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 398-403.
12. Combined Intravenous and Intra-arterial Recanalization for Acute Ischemic Stroke: The Interventional Management of Stroke Study. The IMS Study Investigators // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 904-912.
13. Cristopher A., Lewandowski M.D. et al. Combined Intravenous and Intra-Arterial r-TPA versus Intra-Arterial Therapy of Acute Ischemic Stroke. Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial // Stroke. – 1999. – Vol. 30. – P. 2598-2605.
14. Del Zoppo G.J., Saver J.L., Jauch E.C., Adams H.P. Behalf of the American Heart Association Stroke Council. Expansion of the Time Window for Treatment of Acute Ischemic Stroke with Intravenous Tissue Plasminogen Activator. A Science Advisory from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – P. 2945.
15. Del Zoppo G.J., Higashida R.T., Furlan A.J. et al. PROACT: A Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke // Stroke. – 1998. – Vol. 29. – P. 4-11.
16. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with Stroke or transient ischemic attack. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. – 2011. – Vol. 42. – P. 227-276.
17. Goldhaber S.Z. Pulmonary Thromboembolism. Harrison's principles of internal medicine; Ed. By T.R. Harrison. – 16th ed. – 2005. – P. 1561-1565.
18. Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies // Cerebrovasc. Dis. – 2007. – Vol. 23. – P. 229-241.
19. Lisboa R.C., Jovanovic B.D., Alberts M.J. Analysis of the Safety and Efficacy of Intra-Arterial Thrombolytic Therapy in Ischemic Stroke // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – P. 2866-2871.
20. Ribeiro A., Lindmarker P., Johnson H. et al. Pulmonary embolism:

one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 1325-1330.

21. Schaefer P.W., Rossatagliata L., Ledezma C. et al. Fist-passquantitative CT perfusion identifies thresholds for salvageable penumbra in acute stroke patients treated with intra-arterial therapy // Amer. J. Neuroradiol. – 2006. – Vol. 27. – P. 20-25.

22. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study // Stroke. – 2007. – Vol. 38. – P. 2127-2135.

23. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group // New Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333. – P. 1581.

## ПРИМЕНЕНИЕ ТРОМБОЛИЗИСА ПРИ ИНСУЛЬТЕ

Акбарходжаева З.А., Рахимбаева Г.С.

*Систематизированы современные сведения о возможности применения тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте. Подробно рассмотрены показания, противопоказания, эффективность системной, селективной тромболитической терапии, хирургические методы коррекции, проанализированы положительные и отрицательные стороны каждого из этих методов.*

**Ключевые слова:** острый ишемический инсульт, тромболизис, системное и селективное применение тромболитической терапии, хирургическая коррекция.

---

## ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВНЕГОНАДНЫХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ СРЕДОСТЕНИЯ

Мадиёров Б.Т.

### КЎКС ОРАЛИҒИ ГЕРМИНОГЕН ЎСМАЛАРИНИ ТАШХИСЛАШ ВА ХИРУРГИК ДАВОЛАШ ПРИНЦИПЛАРИ

Мадиёров Б.Т.

## PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT FOR EXTRAGONADAL GERM CELL TUMORS OF THE MEDIASTINUM

Madiyorov B.T.

Республиканский онкологический научный центр

**Мақсад:** кўкс оралиғи герминоген ўсмаларини ташхислаш ва жарроҳлик йўли билан даволаш принциплари натижасини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** кўкс оралиғи герминоген ўсмалари бўйича 41 беморда ўтқазилган ташхислаш ва даволаш натижалари ретроспектив таҳлил қилинди. Ҳавфсиз тератома 36 (87,80%) беморда, ҳавфли тератома – 4 (9,75%) ва бир (2,43%) беморда семинома аниқланди. **Натижа:** 6 (14,63%) беморда ўсмани видеоторакоскопик усул билан олиб ташланган, 33 (80,48%) ҳолатда ўсмани традицион усул – торакотомия ёки стернотомия, йўли билан амалиёт ўтқазилган. 6 (15,38%) ҳолатда комбинирлашган резекциялар бажарилган: ўпка резекцияси – 2, перикард – 3, ва қовурға резекция – бир марта. Давомий ўсиш, рецидив ва ўлим кўрсаткичлари кузатилмади. **Хулоса:** кўкс оралиғи ҳавфли герминоген ўсмалари - консерватив даводан бошланиши мақсадга мувофиқ.

**Калит сўзлар:** кўкс оралиғи, герминоген ўсмалар, видеоторакоскопия, ташхис, даволаш.

**Objective:** To evaluate the results of diagnostics and surgical treatment for extragonadal germ cell tumors of the mediastinum.

**Materials and Methods:** Retrospective analysis of results of treatment of 41 patients with extragonadal germ cell tumors of the mediastinum, of them 36 (87.80%) had mature teratoma (including a dermoid cyst), 4 (9.75%), immature teratoma, 1 (2.43%) seminoma. **Results:** Six (14.63%) patients underwent videothoracotomy, in 33 (80.48%) the tumor was removed by traditional method. Relapse, continued growth and deaths were noted. In malignant extragonadal germ cell tumors of the mediastinum in the first phase was conducted conservative treatment. **Conclusions:** Adequate surgical treatment of patients with mature teratoma of the mediastinum prevents the development of relapse and provides a full recovery.

**Key words:** mediastinum, extragonadal germ cell tumors, videothoracoscopy, diagnosis, treatment.

Первичными внегонадными герминогенными опухолями (ВГО) средостение поражается в 50% случаев, но от общего числа истинных герминогенных опухолей яичка и яичников первичная их локализация в средостении редка и встречается всего в 1-5% случаев. ВГО средостения возникают в любом возрасте, с одинаковой частотой у представителей обоих полов, но злокачественные встречаются чаще у мужчин, причем пик заболеваемости приходится на возраст 20-35 лет [1-3,6-8,10-12].

Согласно классификации ВОЗ (1998), по патоморфологическому строению среди ВГО различают семиному и несеминозные ГО. Последние в свою очередь представлены тератомами различной степени зрелости (зрелая, дермоидная киста, незрелая, со злокачественной трансформацией), эмбриональным раком, хориокарциномой, опухолями желточного мешка и их сочетаниями [1-4,6-11].

Оперативное вмешательство является основным методом лечения при зрелой тератоме. В настоящее время оптимальным доступом считаются стернотомия, торакотомия, но при больших размерах опухоли в зависимости от распространенности процесса предпочтительны доступы типа «clamshell» или «hemiclamshell» [1-3,5,7,9-13]. При сравнительно небольших размерах образования, низком уровне риска повреждения структур средостения неоспорима роль видеоторакоскопических доступов [6,7,10,11].

#### Цель исследования

Оценка результатов диагностики и хирургического лечения внегонадных герминогенных опухолей средостения.

#### Материал и методы

В 2000-2015 гг. в торакальном отделении РОНЦ МЗ РУз на лечении находился 41 больной в возрасте от 15 до 65 лет с ВГО средостения, из них 19 (46,34%) женщин и 22 (53,66%) мужчины. В возрасте до 19 лет было 4 (9,75%) пациентов, 19-44 лет – 29 (70,73%), 45-59 лет – 7 (17,07%), 60-75 лет – 1 (2,43%). Средний возраст – 34,58±12,4 года. 70,73%, т.е. большинство больных были в наиболее трудоспособном возрасте от 19 до 44 лет. ВГО средостения диагностировали при исключении новообразований в яичниках и яичках.

Для оценки общего состояния пациента, верификации опухолевого процесса проводили комплексное обследование, которое включало общеклиническое исследование, стандартную двухпроекционную рентгенографию грудной клетки, трахеобронхоскопию, трансторакальную пункцию опухоли (по показаниям), цитологическое и гистологическое исследование биопсийного материала, компьютерную томографию органов грудной клетки с контрастированием сосудов средостения, ультразвуковое исследование средостения, надключичных областей, брюшной полости, при необходимости – магнитно-резонансную томографию (МРТ) грудной клетки.

У 16 (39,02%) пациентов новообразование в средостении было выявлено случайно при полном отсутствии каких-либо симптомов. У 6 (14,63%) пациентов клиника была неспецифической – кашель, боли в грудной клетке, повышение температуры тела, слабость. У 2 (4,87%) больных отмечалась клиника кровохарканья, свидетельствующая о прорастании опухоли в ткань легкого. При больших раз-



мерах опухоли, локализующейся в переднем средостении, у 3 (7,31%) больных наблюдалась клиника компрессионно-го синдрома, проявившаяся осиплостью голоса, что указывало на синдром сдавления верхней полой вены. Время от первичного обследования до постановки окончательного диагноза ВГО средостения составляло от 3 до 8,5 месяца.

Учитывая тот факт, что онкомаркеры АФП, ХГ используются для диагностики, дифференциации семинозных и несеминозных опухолей, мониторинга лечения и прогноза, у всех больных в предоперационном периоде и поэтапно определялось содержание этих онкомаркеров.

С целью гистологической верификации в предоперационном периоде под контролем УЗД у 6 больных выполнено трансторакальная пункционная биопсия.

Оперативные вмешательства проведены у всех больных. Выбор оперативного доступа определялся в зависимости от размеров, наличия или отсутствия прилегания к крупным сосудам средостения, инфильтрации в легочную ткань. Размеры опухоли до 6-8 см выявлены у 2 больных, до 10-12 см – у 39.

Для определения клинической стадии вариантов ВГО средостения использовали классификацию С. Moran, S. Susters [2,6]: I стадия – хорошо ограниченная опухоль с или без локальной адгезии плевры или перикарда, без микроскопических признаков инвазии в прилежащие структуры; II – опухоль с микро- или макроскопической инвазией в прилежащие структуры (плевра, перикард, крупные сосуды); III – опухоль с метастазами: А – внутригрудными (легкие, лимфоузлы и т.д.), В – экстраторакальными. Распределение больных в зависимости от клинической стадии ВГО средостения показано в таблице.

У 24 (58,53%) пациентов с целью гистологической верификации и определения резектабельности процесса первым этапом проведена диагностическая торакоскопия. У 2 из этих больных операция завершена биопсией, одновременно вторым этапом у 6 (14,63%) больных выполнено видеоторакоскопическое удаление опухоли, у 16 (39,02%) опухоль удалена торакотомным доступом (справа – у 8, слева – у 8). Всего торакотомным доступом опу-

холь удалена у 31 (75,60%) пациента, у 2 (4,87%) больных удаление опухоли выполнено стернотомным доступом.

Таблица

Распределение наблюдаемых больных в зависимости от клинической стадии ВГО средостения, абс. (%)

Тип опухоли	Всего больных	Стадия			
		I	II	IIIА	IIIВ
Зрелая тератома	36 (87,80)	6 (14,63)	31 (75,60)	-	-
Незрелая тератома	4 (9,75)		3 (7,31)	1 (2,43)	
Семинома	1 (2,43)	-	-	1 (2,43)	-
Всего	41 (100)	6 (14,63)	34 (82,92)	2 (4,87)	-

После операции 5 пациентов со злокачественной тератомой и семиномой получали полихимиотерапию от 4 до 6 курсов на основе препаратов платины в комбинации с другими цитостатиками (блеомицин, циклофосфан, винбластин, этопозид) с последующей лучевой терапией на область средостения от 40 до 60 Гр.

Полученные результаты обработаны статистическими методами. Определяли среднее арифметическое значение, стандартное отклонение от среднего арифметического значения, 25-м и 75-м процентилями, медианой. Достоверность различий определяли с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни, при уровне ошибки  $p < 0,05$ . Расчет выполняли на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 5.1 for Windows ("Stat Inc.", США).

**Результаты и обсуждение**

При анализе полученных результатов учитывали пол и возраст больных, начальные клинические проявления заболевания, данные комплексного обследования, гистологический характер опухоли, уровень опухолевых маркеров – АФП,  $\beta$ -ХГ, степень распространенности опухолевого процесса (на рис. 1 представлена МСКТ с ангиографией сосудов средостения), методы проведенного лечения.

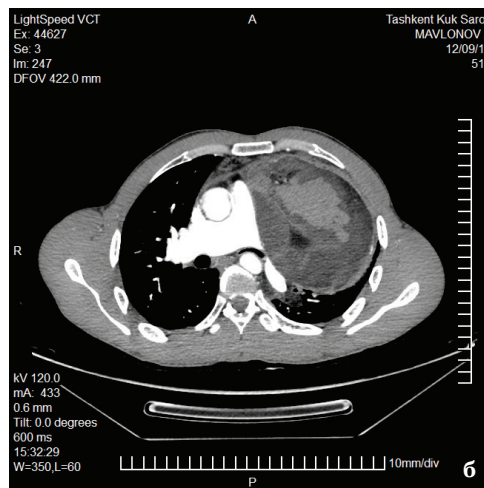
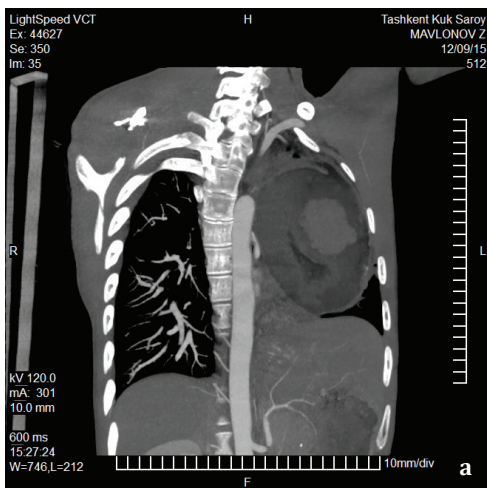
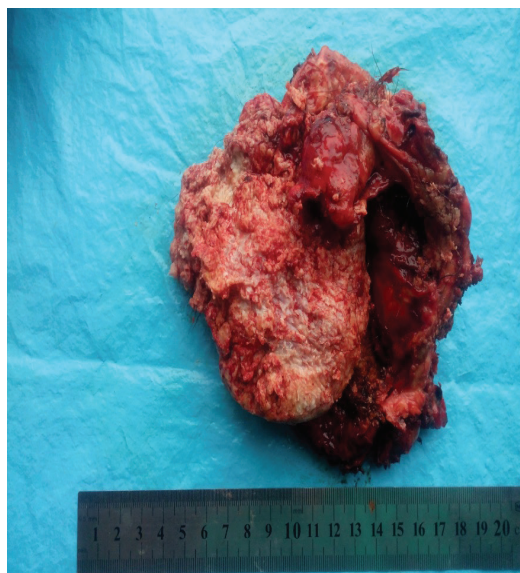


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки (поперечный и фронтальный срез): объемное образование средостения слева размерами 10,4x12,6x13,0 см с неоднородной жировой, кистозной и мягкотканой структурой, плотность -50, +0+55 ед. Н. (а); опухоль оттесняет и коллабирует прилежащие сегменты легкого, отмечается критический стеноз левой легочной артерии, без признаков инвазии (б).

Доброкачественные тератомы резистентны к химио- и лучевой терапии, склонны к местноинвазивному росту, возможно появление злокачественных элементов, таких как тератокарцинома. В этих случаях показано оперативное лечение, которое имеет свои особенности из-за наличия выраженного спаечного процесса между опухолью и окружающими структурами, требуется резекция соседних органов. У 6 (15,38%) наших больных выполнены комби-

нированные резекции: легкого – у 2, перикарда – у 3, ребер – у 1. Часто опухоли приходится удалять фрагментарно или вскрыв капсулу, особенно при больших новообразованиях. Прогноз после радикального удаления благоприятный – все больные выздоравливают. Рецидивов и продолженного роста мы не наблюдали. На рис. 2 показан макропрепарат удаленной ВГО средостения.

Трибуна молодых



а



б

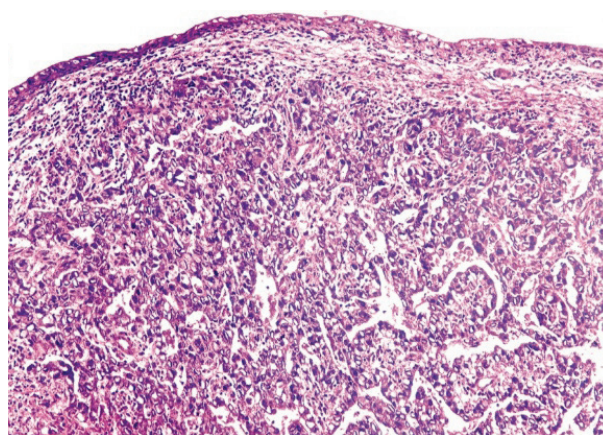
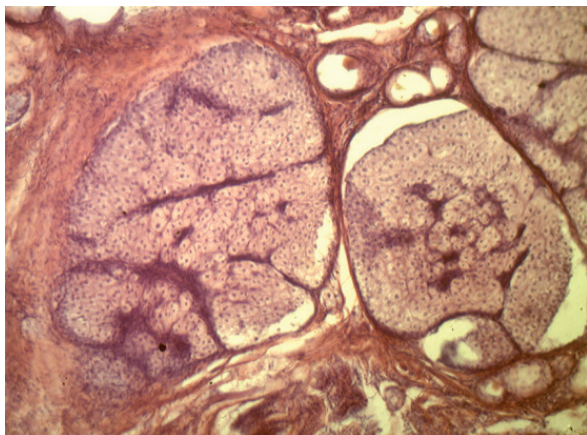
**Рис. 2. Макропрепарат удаленной ВГО средостения: зрелая тератома – капсула опухоли с содержимым жировой консистенции с элементами волос (а); зрелая тератома с проявлением злокачественных элементов – тератокарцинома (стрелкой указано место злокачественного роста) (б).**

В зависимости от доступа оперативного вмешательства пациенты разделены на две группы: в 1-ю группу были включены 6 (14,63%) пациентов, у которых осуществлено видеоторакоскопическое удаление опухоли, контрольную группу составили 33 (80,48%) больных, у которых использовался стандартный доступ: торакотомия, стернотомия. Травматичность хирургических вмешательств оценивалась на основании продолжительности экссудации в послеоперационном периоде, сроков дренирования, времени нахождения пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии, длительности оперативного вмешательства, длительности обезболивания.

Продолжительность оперативного вмешатель-

ства стандартным доступом составила  $106,5 \pm 21,3$  мин, при миниинвазивных вмешательствах –  $92,2 \pm 27,8$  мин. Обезболивающие препараты больные получали соответственно в течение  $4,2 \pm 1,6$  и  $2,1 \pm 0,6$  дня. Сроки дренирования плевральной полости в среднем составляли  $4,5 \pm 1,4$  и  $2,5 \pm 0,8$  дня, количество койко-дней –  $16 \pm 8,5$  и  $7 \pm 2,4$  дня. Учитывая сравнительно небольшую группу больных, перенесших видеоторакоскопические операции, различия были статистически не достоверными, но полученные результаты соответствуют данным литературы.

В зависимости от окончательного гистологического заключения определена окончательная тактика лечения. На рис. 3 показана гистологическая картина ВГО средостения.



**Рис. 3. Гистологическая картина: зрелая тератома (а), злокачественная тератома (тератокарцинома) (б).**

Одной из отличительных особенностей несеминомных ВГО является продукция онкомаркеров АФП и ХГ, которые в настоящее время используется в клинической практике для диагностики и мониторинга и прогноза заболевания. Доказано, что наличие маркеров в сыворотке крови пациента зависит от гистологического строения опухоли [1,2,5,6]. Из несеминомных ГО не продуцируют АФП и ХГ только зрелые тератомы и так называемые эмбриональные карциномы чистого типа. Очень высокую концентрацию сывороточного ХГ фиксируют при хорионкарциномах (до 100% случаев), несколько меньшую (70-75% – АФП и

55-63% – ХГ) определяют при тератокарциномах с наличием других гистологических элементов [1,2,5,6].

До проведения оперативного вмешательства положительная реакция на АФП отмечалась у 7 (17,07%) больных, высокий уровень ХГ зарегистрирован у 5 (12,19%). В послеоперационном периоде повышения уровня онкомаркеров не отмечалось. При семиноме и злокачественной тератоме больным проводилась консервативная химиолучевая терапия.

Осложнения в послеоперационном периоде в виде внутриплевральных кровотечений и нагноений раны у наших больных не отмечалось. Терапевтические осложнения представлены в основном пневмонией (2) и различ-



ными сердечно-сосудистыми нарушениями (3). Рецидива и летальных исходов после операций не было.

Медиана наблюдения за больными после радикальных оперативных вмешательств составила 120 месяцев (от 58 до 276 мес.).

#### Выводы

1. Для диагностики и дифференциальной диагностики необходим комплексный подход с обязательным определением уровня онкомаркеров и гистологического исследования.

2. При больших размерах опухоли адекватным доступом считается торакотомия или стернотомия, в некоторых случаях рекомендованы комбинированные доступы, а при небольших размерах опухоли возможно удаление ее видеоторакоскопическим методом.

3. Адекватное хирургическое лечение больных со зрелой тератомой средостения предупреждает развитие рецидива и обеспечивает полное выздоровление.

4. При злокачественных ВГО средостения на первом этапе рекомендовано проведение консервативной химиолучевой терапии.

#### Литература

1. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Мачаладзе З.О. и др. Внегонадные герминогенные опухоли // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – 2007. – №18 (4). – С. 43-49.
2. Захарычев В.Д., Ганул А.В., Борисюк Б.О. Лечение пациентов с герминогенными опухолями средостения // Онкология. – 2011. – Т. 13, №1. – С. 53-54.
3. Acharya M.N., De Robertis F., Popov A.F., Anastasiou N. Surgical resection of a huge ruptured mature mediastinal teratoma // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. – 2016. – Vol. 24, №7. – P. 726-728.
4. Caposole M.Z., Aruca-Bustillo V., Mitchell M., Nam B. Benign Metachronous Bilateral Ovarian and Mediastinal Teratomas With an Elevated Alpha-Fetoprotein // Ann. Thorac. Surg. – 2015. – Vol. 99. – P. 1073-1075.
5. Chen Ch., Zheng H., Jiang S. An Unusual Case of Giant Mediastinal Teratoma With Malignant Transformation // Ann. Thorac. Surg. – 2008. – Vol. 86 – P. 302-304.
6. Kesler K.A., Kruter L.E., Perkins S.M. et al. Survival after Resection for Metastatic Testicular Nonseminomatous Germ Cell Cancer to the Lung and Mediastinum // Ann. Thorac. Surg. – 2011. – Vol. 91. – P. 1085-1093.
7. Lin M.-W., Chang Y.-L., Wu Ch.-T., Lee Y.-Ch. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery for a Cystic Seminoma of the Mediastinum // Ann. Thorac. Surg. – 2010. – Vol. 90. – P. 2041-2044.

8. Liu Ch.-H., Peng Y.-J., Wang H.-H. et al. Spontaneous Rupture of a Cystic Mediastinal Teratoma Complicated by Superior Vena Cava Syndrome // Ann. Thorac. Surg. – 2014. – Vol. 97. – P. 689-991.

9. Maillart J.-F., V. Lacroixalérie, Camboni A., Poncelet A.J. Mediastinal Teratoma with Coexisting Parenchymal Pulmonary Cystic Lesion // Ann. Thorac. Surg. – 2013. – Vol. 96. – P. 1081-1083.

10. Raoufi M., Herrak L., Benali A. et al. Mediastinal Mature Teratoma Revealed by Empyema // Case Rep. Pulmonol. – 2016.

11. Shintani Y., Funaki S., Nakagiri T. et al. Experience with thoracoscopic resection for mediastinal mature teratoma: a retrospective analysis of 15 patients // Interactive Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2013. – Vol. 16. – P. 441-444.

12. Tsai Ch.-K., Huang T.-W., Li Ch.-Ch. et al. Cystic Seminoma With Elevated Value of Carbohydrate Antigen 19-9 in Tumor Fluid Mimicking Cystic Teratoma // Ann. Thorac. Surg. – 2009. – Vol. 88. – P. 1693-1695.

13. Willems E., Martens S., Beelen R. Robotically enhanced mediastinal teratoma resection: a case report and review of the literature // Acta Chirurgica Belgica. – 2016.

#### ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВНЕГОНАДНЫХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ СРЕДОСТЕНИЯ

Мадиев Б.Т.

**Цель:** оценка результатов диагностики и хирургического лечения внегонадных герминогенных опухолей средостения. **Материал и методы:** проведен ретроспективный анализ результатов лечения 41 пациента с внегонадными герминогенными опухолями средостения, из них у 36 (87,80%) имела место зрелая тератома (в том числе дермоидные кисты), у 4 (9,75%), незрелая тератома, у 1 (2,43%) семинома. **Результаты и обсуждение:** у 6 (14,63%) больных выполнено видеоторакоскопическое удаление, у 33 (80,48%) опухоль удалена традиционным доступом. Рецидивов, продолженного роста и летальных исходов не отмечалось. При злокачественных внегонадных герминогенных опухолях средостения на первом этапе проводилась консервативная терапия. **Выводы:** адекватное хирургическое лечение больных со зрелой тератомой средостения предупреждает развитие рецидива и обеспечивает полное выздоровление.

**Ключевые слова:** средостение, внегонадные герминогенные опухоли, видеоторакоскопия, диагностика, лечение.



## БЕЗОПАСНЫЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД КОНТРАЦЕПЦИИ ЖЕНЩИН С ПРОЛАПСОМ ГЕНИТАЛИЙ

Насимова Н.Р.

### ГЕНИТАЛ ПРОЛАПСИ БОР АЁЛЛАРДА КОНТРАЦЕПЦИЯ УСУЛИНИНГ ХАФСИЗЛИГИ ВА САМАРАДОРЛИГИ

Насимова Н.Р.

### SAFETY AND EFFECTIVENESS OF CONTRACEPTIVE METHODS WOMEN WITH GENITAL PROLAPSE

Nasimova N.R.

Самаркандский государственный медицинский институт

**Мақсад:** операцияни режасалаштираётган киндевори тушган репродуктив ёшдаги аёллар учун ихтиёрий жарроҳлик контрацепцияни куллаш принципларини ишлаб чиқиш. **Материал ва услублар:** 315та 30-дан 45 ёшдаги беморларнинг соғлиқ холати урганилди. Шулардан 253 тасига киндевори тушишини даволаш билан биргалликда ихтиёрий жарроҳлик йули билан бачадон найларини боғланди ва Бум усулубида сийдик пуфагини мустакамлаш билан кольпоперинеолеваторопластика утказилди. **Натижалар:** аёлларда киндеворини тушишини бартараф қилиш билан биргалликда ихтиёрий жарроҳлик контрацепция ниқуллаш уларнинг жинсий турмуш тарзи ва турмуш сифатини яхшилади. Операция ҳажми бачадон буйиннинг холатига боғлиқ. **Хулосалар:** бачадон найларини трансвагинал йули билан боғлаш-киндеворитишган аёллар учун самарали контрацепция усулини хисобланади.

**Калит сузлари:** генитал пролапс, ихтиёри жарроҳлик контрацепцияси.

**Objective:** Development of principles on the use of voluntary surgical contraception for women of reproductive age who are planning surgery for genital prolapse. **Material and Methods:** The health status was studied in 315 patients aged 30 to 45 years. 253 of them were subjected to surgical treatment of genital prolapse concurrent with voluntary surgical sterilization and kolpoepineolevatoroplastics strengthening vesicovaginal fascia on the Boom method. **Results:** The elimination of genital prolapse concurrent with voluntary surgical contraception in women contributes to a significant improvement in the quality of sexual life and quality of life in general. Displacement surgery also depends on the state of the cervix. **Conclusions:** Transvaginal tubal ligation effective method of contraception for patient's genital prolapse.

**Key words:** genital prolapse, voluntary surgical contraception, transvaginal tubal ligation.

Неполное опущение стенок влагалища является чрезвычайно частой патологией. По некоторым данным, это заболевание встречается почти у трети женщин репродуктивного возраста [3]. В этой ситуации для женщин важно не только лечение пролапса, но и выбор эффективного метода контрацепции [4,5,8]. Высокая частота рецидивов заболевания (от 16 до 43%) свидетельствует о недостаточной эффективности применяемых в настоящее время хирургических методик [1,2]. В современных условиях, учитывая тенденцию к «омолаживанию» заболевания, генитальный пролапс представляется не только медицинской, но и личной, семейной, социальной проблемой, оказывающей влияние на сексуальную, профессиональную и многие другие сферы жизни пациенток.

Причины высокой заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста кроются в общем ухудшении здоровья женщины в популяции [13]. В связи с этим женщины, оперированные по поводу пролапса стенок влагалища, нуждаются в высокоэффективных методах контрацепции, в том числе и таких как добровольная хирургическая контрацепция [9,11]. Поэтому применение контрацепции рассматривается как одно из важнейших направлений в реабилитации женщин в процессе комплексного лечения пролапса гениталий [7,12].

Известно, что при выборе метода контрацепции необходимо учитывать репродуктивные намерения и опыт пациенток, которые являются ведущим фактором контрацептивного поведения [6,11]. Изучением этих вопросов у женщин с пролапсом гениталий ранее исследователи не занимались.

#### Цель исследования

Разработка принципов применения добровольной хирургической контрацепции для женщин репродуктивного возраста, планирующих операции по поводу пролапса гениталий.

#### Материал и методы

Состояние здоровья изучено у 315 пациенток в возрасте от 30 до 45 лет. 253 из них были подвергнуты хирургическому лечению пролапса гениталий с одновременной добровольной хирургической стерилизацией и кольпоперинеолеваторопластикой с укреплением пузырно-влагалищной фасции по методу Бума.

#### Результаты исследования

По данным литературы, среди женщин репродуктивного возраста заболевание встречается в 63,1% случаев, в том числе до 30 лет – в 10,1%, от 30 до 45 лет – в 40,2% (Краснопольский В.И.). В связи с этим повышается значение исследования ранних субклинических форм опущения и выпадения внутренних половых органов. К ранним формам относится элонгация шейки матки (ЭШМ).

Под нашим наблюдением были 315 женщин репродуктивного возраста – 20-45 лет, при этом большинство пациенток (52%) были в возрасте 31-40 лет. 2 (1,3%) больные были в возрасте до 20 лет. 25,5% составили больные женщины с ЭШМ, 17,3% имели элонгацию в сочетании с неполным опущением внутренних половых органов (ОВПО). Распределение пациенток в зависимости от диагноза представлено в таблице 1.

Таблица 1  
Распределение пациенток по диагнозам

Диагноз	Число больных, абс. (%)
Элонгация шейки матки в сочетании с давним разрывом промежности	144 (45,7)
Выпадение стенок влагалища шейки матки, цистоцеле	44 (14)
Всего	315 (100)

По нашим данным, опущение и выпадение внутренних половых органов (ВВПО) среди женщин репродуктивного возраста (от 31 года до 45 лет) встречается в 17%. Большинство наших пациенток были в возрасте от 46 до 59, 60 лет и старше – соответственно 41 и 42%. Причем, неполное ОВПО чаще встречалось у больных в возрасте от 46 до 59 лет, а полное – у женщин старше 60 лет, что соответствует данным литературы. У 133 (32,1%) обследованных диагностирована ЭШМ, из них 57,1% имели изолированную элонгацию, а 57 (42,9%) – ЭШМ в сочетании с неполным опущением внутренних половых органов. Обследование и опрос пациенток показали, что 59,5% из них опущение и ВВПО обнаружили самостоятельно, что может указывать на позднюю обращаемость пациенток к врачу, когда имеется значительное ОВПО. Лишь у 177 женщин ОВПО выявлено врачом на ранней стадии, до начала клинических проявлений. Это были женщины, пришедшие прием к врачу через 1-2 года после родов.

У всех наших пациенток было проведено хирургическое лечение пролапса гениталий с одновременной добровольной хирургической стерилизацией, в том числе 50 женщинам произведена кольпоперинеолеваторопластика с укреплением пузырно-влагалищной фасции по методу Бума.

**Обсуждение**

Обследование показало, что опущение стенок влагалища часто возникало даже у женщин, трудовая деятельность которых не была связана с физическими усилиями (табл. 2). Достоверной зависимости частоты развития элонгации шейки матки от физической деятельности не обнаружено.

**Таблица 2**

**Зависимость пролапса гениталий от вида трудовой деятельности, абс. (%)**

Степень пролапса	Число больных	Трудовая деятельность		p1-2
		связана с физ. нагрузкой, n=195	не связана с физ. нагрузкой, n=58	
Опущение передней и задней стенок влагалища	175	135 (77,1)	40 (22,9)	p<0,001
Опущение стенок влагалища с рубцовой деформацией шейки матки	49	35 (71,4)	14 (28,6)	p<0,001
Элонгация шейки матки	29	25 (86,2)	4 (13,8)	p>0,5

В то же время у 100% обследованных пациенток имели место гинекологические заболевания воспалительного характера. Травматичные роды, аборт, выкидыши, сопровождались низведением шейки матки, что не исключало травму мочеполювой диафрагмы. Все перечисленные факторы неблагоприятны для полноценности промежности и мышц тазового дна, что следует расценивать как фактор риска возникновения генитального пролапса [9,11].

Как показали результаты наших наблюдений, предложенная оперативная методика имеет преимущества перед минопластикой и хирургической перевязкой с применением передней и задней кольпорафии. Продолжительность операции зависела от выраженности пролапса и объема вмешательства и варьировала от 15 до 25 минут. Послеоперационный период, в отличие от такового после операций добровольной хирургической контрацепции ДХК минопластикой доступом, отличался гладким течением, более ранней активизацией пациенток. При использовании вагинального доступа большинству больных назначения наркотических анальгетиков не требовалось. При недолгом периоде наблюдения после операций по поводу пролапса влагалищным доступом отмечается хороший косметический эффект, отсутствие рецидива цистоцеле, который при использовании традиционных методик в первые два года

после операции встречается достаточно часто. Жалоб на недержание мочи при напряжении исчезли у большинства пациенток даже без применения sling-овых методик.

Устранение генитального пролапса с одновременной добровольной хирургической контрацепцией у женщин способствует значительному улучшению качества половой жизни и качества жизни в целом. Объем оперативного вмешательства зависит также от состояния шейки матки, которое оценивалось визуально и кольпоскопически, всем пациенткам перед операцией проводилась расширенная кольпоскопия.

**Выводы**

Разработанный метод хирургического лечения опущения и выпадения стенок влагалища и одновременной трансвагинальной добровольной хирургической контрацепцией в качестве первого этапа операции с дальнейшей типичной кольпоперинеорафией, леваторопластикой или ампутацией шейки матки, достоверно не влияет на продолжительность операции.

Добровольная хирургическая контрацепция, выполненная влагалищным доступом, требует более высокой квалификации хирурга, но достоверно сокращает продолжительность операции, объем кровопотери, способствует уменьшению количества интра- и послеоперационных осложнений.

Для женщин опущением и выпадением внутренних половых органов наиболее эффективным методом контрацепции является добровольная хирургическая контрацепция.

**Литература**

1. Адамьян Л.В. Современные возможности лечения пролапса гениталий и стрессового недержания мочи // Пробл. репрод. – 2008. – Спец. вып. – С. 109-110.
2. Адамьян Л.В., Блинова М.А. Современные концепции хирургического лечения опущения и выпадения женских половых органов // Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней: Материалы междунар. конгресса. – М., 2000. – С. 622-635.
3. Адамьян Л.В., Смольнова Т.Ю. Состояние структур тазового дна больных с пролапсом гениталий // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – М., 2006. – С. 142-143.
4. Беженарь В.Ф. Результаты комплексного лечения смешанного недержания мочи у женщин // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – М., 2006. – С. 149-150.
5. Беженарь В.Ф. Возможности реконструктивно-пластических операций при пролапсе тазовых органов с применением PROLIFT // Пробл. репрод. – 2008. – Спец. вып. – С. 113.
6. Кулаков В.И. Хирургическая коррекция несостоятельности тазового дна и функциональных нарушений тазовых органов у гинекологических больных // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – М., 2006. – С. 153-157.
7. Кулаков В.И., Серов В.Н. и др. Руководство по охране репродуктивного здоровья. – М.: Триада-Х, 2006.
8. Смольнова Т.Ю. Метод расширенной кольпоперинеолеваторопластики как выбор вспомогательного метода хирургической коррекции дефектов тазового дна у женщин при дисплазии соединительной ткани // Мать и дитя: Материалы 7-го Рос. форума. – М., 2005. – С. 506.
9. Смольнова Т.Ю. Пролапс гениталий у больных репродуктивного возраста – как один из симптомов синдрома генерализованной дисплазии соединительной ткани на уровне органов тазового дна, возможности новых технологий в урогинекологии и тазовой хирургии. – М., 2005. – С. 217-218.
10. Смольнова Т.Ю. Использование классификации ICS и американского общества урогинекологов у больных с пролапсом гениталий // Пробл. репрод. – 2008. – Спец. вып. – С. 124-125.
11. Тарасова М.А., Шаповалова К.А., Лекарева Т.М. Консультирование по вопросам репродуктивного здоровья и выбору метода контрацепции: Практ. пособие для врачей. – М., 2008. – 116 с.
12. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Возможности использования оральных контрацептивов в сохранении и восстановлении репродуктивной функции // Рус. мед. журн. – 2008. – Т. 16, №1. – С. 34.
13. Benagiano G., Primiero F.M., Farris M. Clinical profile of contraceptive progestins // Europ. J. Contracept. Reprod. Health Care. – 2004. – Vol. 9. – P. 182-193.

Трибуна молодых

**БЕЗОПАСНЫЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД КОНТРАЦЕПЦИИ ЖЕНЩИН С ПРОЛАПСОМ ГЕНИТАЛИЙ**

Насимова Н.Р.

**Цель:** разработка принципов применения добровольной хирургической контрацепции для женщин репродуктивного возраста, планирующих операции по поводу пролапса гениталий.

**Материал и методы:** состояние здоровья изучено у 315 пациенток в возрасте от 30 до 45 лет. 253 из них были подвергнуты хирургическому лечению пролапса гениталий с одновременной добровольной хирургической стерилизацией и кольпоперинео леваторопластикой с укреплением пузыр-

но-влагалищной фасции по методу Бума. **Результаты:** устранение генитального пролапса с одновременной добровольной хирургической контрацепцией у женщин способствует значительному улучшению качества половой жизни и качества жизни в целом. Объем оперативного вмешательства зависит также от состояния шейки матки. **Выводы:** трансвагинальная перевязка маточных труб эффективным методом контрацепции для пациенток пролапсом гениталий.

**Ключевые слова:** генитальный пролапс, добровольная хирургическая контрацепция, трансвагинальная перевязка маточных труб.



## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ТРОМБОФИЛИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Турсунов Д.Х., Эргашова Ш.К., Икрамов А.Ш.

### ДИАБЕТ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ТРОМБОФИЛИС МОЛЕКУЛЯР ГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ

Турсунов Д.Х., Эргашова Ш.К., Икрамов А.Ш.

### MOLECULAR-GENETIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF THROMBOPHILIA IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Tursunov J.H., Ergashova Sh., Ikramov A.SH.

Ташкентская медицинская академия

*Мақола қандли диабетнинг асорталаридан бири бўлмиш тромбоз касаллига бағишланган. Қандли диабетнинг 1 ва 2 типларида гемостаз тизимнинг яъни томирлар тонуси, қон шакли элементларининг ҳолати ва плазма ферментлари фаоллашиши маълумдир [10,11]. З.С. Баркаган классификациясига кўрақандли диабет гематоген тромбозиянинг VIII гуруҳига мансубдир яъни гемостаз тизимининг турли компонентларини бузилиши ва қоннинг биохимёвий таркиби ва моддалар алмашинувини ўзгартириши билан кечиши.*

**Калит сўзлар:** гомоцистеин, гипергомоцистеинемия.

*Review is dedicated to possible complications of diabetes – to thrombophilia. In diabetes type 1 and 2 confirmed activation of the hemostatic system involved to the regulation of vascular tone, to state of the blood cells and plasma enzyme systems [10,11]. According to the classification Z.S.Barkagan diabetes included in the VIII group hematogenous thrombophilia involving violations of the various components of the hemostatic system, due to changes in metabolism and to biochemical condition of blood. (13).*

**Keywords:** homocysteine, hyperhomocysteinemia.

Изучение механизмов нарушений гемостаза при сахарном диабете 1-го (ИЗСД) и 2-го (ИНЗСД) типов является одним из важных аспектов проблемы профилактики и лечения осложнений, ограничивающих срок жизни больных [12,21]. В настоящее время патогенез осложнений СД рассматривается с позиций теории глюкозотоксичности, согласно которой хронически повышенный уровень глюкозы крови является ведущим фактором, инициирующим многообразные биохимические и структурные изменения в клетках и тканях. Показано, что при СД главным патогенетическим механизмом развития микроангиопатий является гликозилирование сосудистой стенки.

Гемостатические нарушения у больных СД являются обычно комплексными и включают активацию естественных механизмов системы коагуляции, подавление фибринолитической активности, а также различные нарушения функции тромбоцитов. Известно, что внутрисосудистое тромбообразование в физиологических условиях сдерживается различными механизмами, среди которых важное место занимает тромборезистентность сосудистой стенки, т.е. ее антитромбогенная активность [4,7,16,19]. Последняя определяется функциональным состоянием сосудистого эндотелия, в котором синтезируется простагландин – мощный вазодилатор и антиагрегант, препятствующий действию тромбоксана A<sub>2</sub>, выделяемого тромбоцитами при их активации. Эндотелий накапливает также важнейший физиологический антикоагулянт антитромбин III и синтезирует фактор Виллебранда, участвует в регуляции фибринолиза [9,16]. Избыточная активность протромбина (FII) в плазме крови также стимулирует формирование тромбов. Поэтому любые нарушения его функциональной активности влекут за собой множественные сдвиги в гемостатическом равновесии.

Одним из патогенетических факторов развития диабетической ангиопатии при СД являются изменения в системе сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Дисфункция систем коагуляции и фибринолиза на ранних стадиях заболевания приводит к появлению ретинопатии и нефропатии [7,16].

При увеличении длительности заболевания нарастает концентрация фибриногена, снижается фибринолитическая активность, что создает условия для повышенной возможности тромбообразования [18]. Тромбофилии при СД относят к группе «Метаболические формы», внутри которой генетические формы не выделяются. Это связано с тем, что гемокоагуляционные и реологические нарушения у пациентов с СД обобщенно рассматриваются как следствие характерных для этого заболевания метаболических нарушений и оксидативного стресса [7], в то время как сопряженность патологии гемостаза с генетической конституцией изучены недостаточно.

В патогенезе СД тесно переплетены метаболические, гемодинамические, гемостатические, иммунные и другие факторы, многие из которых генетически детерминированы. Однако, если о генетической предрасположенности к развитию определенного типа СД, его формы (например, моногенные формы или MODY-типы СД, митохондриальный диабет, а также его специфические формы, связанные с генетическими дефектами в действии инсулина) хорошо известно [7,12,16], то роль генетической конституции в подверженности (или, напротив, защищенности) к реализации варианта заболевания с поражением различных органов и систем изучена в значительно меньшей степени. В единичных работах изучена распространенность, клиническое и прогностическое значение полиморфизма С677Т в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) у больных СД. По мнению авторов, частота полиморфизма вышеперечисленных генов у больных СД и предопределяет риск развития тромбофилий [10,11].

К числу наиболее распространенных генных маркеров наследственных тромбофилий относятся мутации генов протромбина, MTHFR и фактора Лейдена [6,15,19,22]. У многих людей с наследственной тромбофилией нет никаких симптомов (или эти симптомы проходят незамеченными), поскольку тенденция к тромбофилии выражена недостаточно сильно. Эти генетические нарушения часто проявляются только при дополнительных условиях (особенности питания, беременность, прием лекарств). При

одновременном наличии обоих дефектов заболеваемость достигала 80%. В 1999 г. в Израиле были выведены отношения шансов развития тромбоза при разных сочетаниях генетических дефектов [20,22]. Они составили 58,6% при одновременном присутствии полиморфизма генов FV и протромбина; 35,0% – при полиморфизме генов FV и MTHFR; 7,7% – при полиморфизме генов FII и MTHFR.

Исследованиями О.В. Сибиревой и соавт. (2012) показано, что частота генотипа C/C гена MTHFR в группе здоровых людей составляет 0,63, у пациентов с СД2 встречается статистически значимо реже – 0,42, а при гетерозиготной форме С677Т – среди здоровых и пациентов с СД1 обнаруживается соответственно в 58 и 50% случаев [10]. Встречаемость мутации гена G1691A (мутации FV Leiden), носительство которого предрасполагает к тромбозам, связанным с врожденной резистентностью к активированному протеину С, у больных СД1 типа была выше – у 33%, а среди пациентов с СД2 типа – только у 8%.

При оценке относительного риска (ОР) выявлена ассоциация полиморфизма G1691A в гене FV с СД1 типа (ОР – 7,83; 95% ДИ (2,87; 21,46)). Частота мутантного G/A гена FII у здоровых лиц составила 3%, у пациентов с СД1 типа – 11%, СД2 типа – 25% (ОР – 5,97; 95% ДИ (3,12; 18,23)). В группе больных СД с наличием полиморфизма генов MTHFR, FV и FII степень выраженности коагуляционного синдрома была большей. Для больных СД с протромботическими генотипами также была характерна гиперактивация тромбоцитов. В другом исследовании этих авторов показана зависимость протромботического генотипа и риска развития диабетической нефропатии вследствие четырехкратного увеличения образования микротромбозов в почечных капиллярах и ускорения темпа развития почечной недостаточности [11].

Как известно, полиморфизм С677Т в гене MTHFR, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу, сопряжен с нарушением реметилирования гомоцистеина и, как следствие, – с развитием гипергомоцистеинемии – одного из ключевых факторов риска гиперкоагуляционного синдрома и ангиопатии [4,13]. Замена цитозина на тимин в 677 положении приводит к снижению функциональной активности фермента до 35% от среднего значения. Гомоцистеин – продукт метаболизма метионина – одной из 8 незаменимых аминокислот организма. В норме он не накапливается, высокие его концентрации оказывают токсическое действие на клетку. Циркулируя в крови, гомоцистеин повреждает сосуды, тем самым повышая свертываемость крови и образование микротромбозов в сосудах. Снижение активности MTHFR – одна из важных причин накопления гомоцистеина в крови [3,5,8].

Мутация в гене, кодирующем MTHFR (фермент, катализирующий превращение N5,10-метил-ТНФ в донора метильной группировки – N5-метил-ТНФ), связана с умеренным повышением уровня гомоцистеина [14,15]. При гетерозиготном варианте (677С→Т) активность фермента снижена на 30%, а при гомозиготном – на 70%, что на фоне пищевой недостаточности фолата приводит к росту уровня гомоцистеина плазмы крови [6]. Гомозиготность для генных мутаций MTHFR является наиболее распространенной причиной ГГЦ. Гомозиготность для MTHFR С677Т и A1298С полиморфизмов присутствует соответственно у 10-16 и 4-6% всех европейцев [6]. Миссенс-мутация С677Т гена приводит к снижению активности фермента и накоплению гомоцистеина. У гомозигот по полиморфному аллелю активность фермента *in vitro* снижена на 70%, а у гетерозигот – на 35%. Этот дефект выявляется у 1,4-15% белого населения. Данные мета-анализа показали, что у носителей термоллабильного варианта MTHFR

вероятность развития коронарной недостаточности на 16% выше, чем в контроле [1,20]. По другим данным, увеличение концентрации гомоцистеина в плазме крови более 22 мкмоль/л ведет к возрастанию риска (отношения шансов) развития тромбоза глубоких вен до 4,0 [2,3,13]. Сниженная активность MTHFR может привести к замедлению метилирования гомоцистеина с его последующим накоплением. В то же время сниженная активность этого фермента означает недостаточную выработку окиси азота – важнейшего вазодилатора. Это, в свою очередь, ведет к сужению кровеносных сосудов с нарушением целостности эндотелия и последующим тромбированием [6,13]. Конкретная роль мутации гена MTHFR С677Т именно в тромбообразовании до конца не выяснена, хотя ученые занимаются этой проблемой уже более 10 лет, однако то, что она влияет на сосуды, повреждает их, способствуя образованию сгустка, уже нашло свое подтверждение.

Избыточная активность протромбина (FII) в плазме крови также стимулирует формирование тромбов. Протромбин – предшественник тромбина, конечного продукта каскада коагуляции, обладающий, помимо прокоагулянтной, также антикоагулянтной и антифибринолитической активностью [4,11,17]. Поэтому любые нарушения его функциональной активности влекут за собой множественные сдвиги в гемостатическом равновесии. Мутация гена протромбина (протромбин G20210A) встречается, главным образом, среди белого населения, причем наиболее он распространен в Испании [10,11]. Общая его распространенность в различных регионах варьирует от 0,7 до 6,5%. Протромбин G20210A повышает риск развития тромбоза у носителя приблизительно втрое по сравнению с нормой. При этом как генетическая аномалия, так и повышенная протромбиновая активность в равной мере являются маркерами предрасположенности к тромботическому заболеванию.

В 1981-1982 гг. выявлены тромбофилии, вызванные дефицитом PC и PS. Затем была обнаружена резистентность FVa к активированному PC. Активированный PC ингибирует FVa и FVIIIa, замедляя выработку тромбина [1,4]. Вскоре эта аномалия была идентифицирована как замещение единичной аминокислоты в одном из субстратов PC – FV; позднее она получила название FV Лейден [19]. В дальнейшем было открыто множество генетических мутаций, обуславливающих дисфункцию факторов гемостаза, антикоагуляции и фибринолиза и объясняющих склонность больных к тому или иному виду тромбофилии в аспекте риска тромбоза [6,8].

FVL-мутация встречается в основном среди представителей белой расы [1,4,8]. Ее распространенность составляет 5-8% в отдельных регионах (Греция, Швеция, Ливан) достигая 15%. Многие исследования показывают, что FV Лейден может быть причиной тромбоза глубоких вен, нередко переходящего в ТЭЛА. Кроме того, эта мутация может обуславливать повторяющиеся выкидыши вследствие тромбоза плацентарных сосудов. Не менее 25% носителей FVL в возрасте 50 лет имеют хотя бы один случай тромботического заболевания. В целом риск развития тромбозов у гетерозиготных носителей этой мутации увеличен семикратно по сравнению с нормой; для гомозиготных носителей риск развития тромботических заболеваний возрастает в 80 раз [8,10,11].

Полиморфный вариант 4G затрагивает промоторную область и сопровождается повышенной экспрессией гена и повышением уровня PAI-1 в крови [17,19,20]. В результате снижается активность тромболитической системы. Различия в фенотипических проявлениях генотипа PAI-1 обусловлены тем, что с промотором гена 5G может связываться как активатор, так и репрессор, а с промотором

гена 4G – только активатор. Поэтому ген 5G легко включается и легко выключается, а ген 4G легко включается, но плохо выключается. Риск тромбообразования возрастает примерно в 1,7 раза как у гомозигот, так и у гетерозигот.

Система фибринолиза включает два основных компонента: плазминоген и тканевой t-PA. Под действием t-PA в присутствии фибрина плазминоген превращается в активный фермент плазмин (фибринолизин), растворяющий фибрин с образованием растворимых продуктов деградации фибрина [4,21]. Дефицит какого-либо из компонентов системы фибринолиза (количественный или функциональный) означает снижение растворения фибрина и избыточное присутствие фибриновых волокон, т.е. предрасположенность к тромбозу и тромбоэмболии. Распространенность дефицита плазминогена составляет 0,5-2% от общего количества случаев тромботических заболеваний. PAI-1 подавляет t-PA; его избыток означает повышенный тромботический риск. Однако компоненты фибринолитической системы увеличивают риск развития тромбоза и тромбоэмболии не столько самостоятельно, сколько в сочетании с другими наследственными факторами тромбофилии.

Это ген семейства ядерных рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом [20,21]. Функции этого транскрипционного фактора заключаются в регуляции генов, связанных с аккумуляцией жира, дифференцировкой адипоцитов и миоцитов, а также с чувствительностью к инсулину. Продукты экспрессии гена регулируют работу многих генов, вовлеченных в обмен жиров, углеводов и белков. Регуляция заключается в повышении экспрессии одних и подавлении экспрессии других генов. Продукт экспрессии гена PPARGC1A играет ключевую роль в метаболизме клеток миокарда. В гене PPARGC1A обнаружен ряд полиморфных маркеров, которые показали ассоциацию с инсулинорезистентностью и СД2 типа. К таким маркерам относится полиморфизм Ser482Gly (A/G). В мета-анализе 3-х исследований взаимосвязи полиморфизма Ser482Gly и СД2 аллель A(Ser) увеличивал риск развития диабета в 1,34 раза [20-22]. Также выявлено, что полиморфизм Ser482Gly является фактором риска развития артериальной гипертензии у лиц, болеющих сахарным диабетом, независимо от возраста, степени ожирения, дислипидемии и функционирования почек. Кроме того, выявлена ассоциация данной мутации с развитием метаболического синдрома и гипертонии. Это связано с тем, что у носителей редкого аллеля G окисление жирных кислот в миокарде, скелетных мышцах и печени происходит менее эффективно, чем у AA гомозигот.

Имеется много работ, свидетельствующих о нарушении функции эндотелия сосудов, тромбоцитов, процессов фибринолиза и свертывания крови при СД. Повышение функциональной активности тромбоцитов и снижение антитромбогенных свойств сосудистой стенки у больных СД может явиться одним из патогенетических механизмов развития и прогрессирования диабетической ангиопатии, создать условия для возникновения внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, их адгезии к сосудистой стенке и тромбогенеза. Однако результаты исследований функциональной активности тромбоцитов у больных СД, осложненным и не осложненным микроангиопатией противоречивы. Это определяет целесообразность дальнейшего всестороннего и комплексного изучения состояния системы гемостаза и тромборезистентности сосудистой стенки и их роли в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений при СД.

Известно, что гипергомоцистеинемия (либо наследственная, обусловленная полиморфизмом гена MTHFR, либо приобретенная) является фактором развития тромбофилии. Несмотря на длительное активное изучение причинной связи между накоплением в крови аминокислоты гомоцисте-

ина и сосудисто-тромботическими проявлениями, пока не удалось получить ответы на многие важные вопросы, такие как роль гомоцистеина в свертываемости крови; механизмы взаимодействия и точки приложения гомоцистеина и процессов свертываемости крови; значение протромбогенного действия гомоцистеина в патогенезе заболеваний.

#### Литература

1. Васильев С.А., Виноградов В.Л. Роль наследственности в развитии тромбозов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2007. – №3. – С. 32-40.
2. Виноградов В.Л., Орёл Е.Б., Васильев С.А. Гипергомоцистеинемия как фактор тромботического риска // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2009. – №3 (39). – С. 12-20.
3. Колешев Ю.А., Костюченко Г.И. Гомоцистеин. Роль в патологии. – М., 2005. – 17 с.
4. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритм клинико-лабораторной диагностики. – СПб: Фарма Т, 2006. – 208 с.
5. Наумов А.В. Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека // Журн. ГрГМУ. – 2007. – №1. – С. 4-7.
6. Наумов А.В., Гриневич Т.Н., Найдина В.М. Гомоцистеин в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – №1 (49). – С. 9-19.
7. Нелаева А.А., Хасанова Ю.В. Роль гемостаза // Сахарный диабет и хроническая болезнь почек; Под ред. М.В. Шестакова, И.И. Дедова. – М.: ООО «МИА», 2009. – С. 118-126.
8. Озолина Л.А., Патрушев Л.И., Шполянская Н.Ю. и др. Распространенность мутаций в генах фактора V (G1691 A, Leiden), протромбина (G20210A) и метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) среди беременных московской популяции и их связь с патогенезом // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2001. – №1 (5). – С. 47-53.
9. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб, 2005. – 184 с.
10. Сибирева О.Ф., Уразова О.И., Калужин В.В., Калужина М.И. Соотносимость полиморфизма генов метилтетрагидрофолатредуктазы (C677T), факторов II (G20210A) и V (G1691A) с изменениями показателей свертывающей системы крови при сахарном диабете 1 и 2 типа // Достижения биологии медицины. – 2012. – №1 (19). – С. 67-70.
11. Сибирева О.Ф., Хитринская Е.Ю., Калужин В.В. и др. Полиморфизм генов II, V факторов свертывания крови и метилентетрагидрофолатредуктазы у больных диабетической нефропатией: распространенность, клиническое и диагностическое значение // Сахарный диабет. – 2010. – №1. – С. 6-9.
12. Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Котович И.Л. Патологическая биохимия. – М.: БИНОМ, 2013. – С. 11-35.
13. Шевченко О.П. Гомоцистеин и его роль в клинической практике (лекция) // Клиническая диагностика. – 2008. – №11. – С. 25-32.
14. Шмелева В.М. Роль гипергомоцистеинемии в формировании протромботических нарушений системы гемостаза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб, 2010. – 41 с.
15. Шмелева В.М., Папаян Л.П. Клинико-лабораторная диагностика и лечение тромбофилии, обусловленной гипергомоцистеинемией. – СПб: ФГУ РосНИИГТ Росмедтехнологий, 2008. – 34 с.
16. Щепанкевич Л.А. Ишемический инсульт у больных с сахарным диабетом 2 типа: кровь и сосудистая стенка: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2014.
17. American College of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Antithrombotic and Thrombolytic therapy (8th Edition) recommendations on venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy can be found // Chest. – 2008. – Vol. 133 (Suppl. 6). – P. 844S.
18. American Society of Plastic Surgeons evidence-based patient safety advisory on blood dyscrasias can be found in Plast Reconstr // Surgery. – 2009. – Vol. 124 (4 Suppl). – P. 82S.
19. British Committee for Standards in Haematology guideline on testing for heritable thrombophilia can be found // Brit. J. Haematol. – 2010. – Vol. 149, №2. – P. 209.
20. Colman R.W., Marder V.J., Clowes A.W. et al. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. – Philadelphia, 2006. – 1827 p.
21. French Group on Haemostasis and Thrombosis/French Society of Vascular Medicine consensus guideline on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease can be found // J. Mal. Vasc. – 2009. – Vol. 34, №3. – P. 156.
22. Khan S., Dickerman J.D. Hereditary thrombophilia // Thromb. J. – 2006. – Vol. 4. – P. 15-38.



### МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ТРОМБОФИЛИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*Освещены возможные осложнения сахарного диабета – тромбофилии. При сахарном диабете 1-го и 2-го типов подтверждена активация всех систем гемостаза, участвующих в регуляции тонуса кровеносных сосудов, состояния клеток крови и плазменных ферментных систем. Сахар-*

*ный диабет входит в VIII группу гематогенных тромбофилий, связанных с нарушениями различных компонентов системы гемостаза, вследствие изменения обмена веществ и биохимического состава крови. Обсуждается механизм развития тромбофилии, ее генетические аспекты.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, тромбофилии, мутации генов, гомоцистеин, гипергомоцистеинемия.

---

## ASSESSMENT OF HEMODYNAMIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Saipova D.S., Ruzmetova I.A., Egamberdieva D.A.

## ОЦЕНКА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Саипова Д.С., Рузметова И.А., Эгамбердиева Д.А.

## СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ГЕМОДИНАМИК КЎРСАТКИЧЛАРНИ БАҲОЛАШ

Саипова Д.С., Рузметова И.А., Эгамбердиева Д.А.

Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan

**Мақсад:** Сурункали буйрак касаллиги билан оғриган беморларда юрак миокардини функциональ ва тузилмавий ўзгаришларни ўрганиш. **Материал ва методлар:** 2014- 2016 йиллар давомида ТТА 3 клиникаси нефрология бўлимида даволанган сурункали буйрак касаллиги бўлган 82 та бемор. Барча беморлар "Samsung Medi-o'g'li Accuvix V20» (Корея) эхокардиографида текширувдан ўтган. **Натижалар:** Сурункали буйрак касаллиги бор беморларда чап қоринча миокард массаси индекси 48,2% ҳолатда нормал кўрсаткичдан юқори. Сурункали буйрак касаллиги II-III босқичларида чап қоринча миокард массаси индекси мос равишда  $140 \pm 5 \text{ g / m}$  ва  $142 \pm 6 \text{ g / m}$  ташкил этди, сурункали буйрак касаллигининг I босқичида чап қоринча миокард массаси индекси сурункали буйрак касаллиги IV босқичи чап қоринча миокард массаси индекси мос равишда  $124 \pm 6 \text{ g / m}$  ( $r \leq 0,001$ ) ва  $146 \pm 7 \text{ g / m}$  ( $r \leq 0,001$ ) ташкил этди. **Хулоса:** Сурункали буйрак касаллигининг дастлабки босқичларида ва нормотензив беморларда ҳам диастолик дисфункцияни учраши кузатилди.

**Калит сўзлар:** Сурункали буйрак касаллиги, кардиоренал синдром, чап қоринча диастолик дисфункцияси, чап қоринча гипертрофияси, чап қоринча миокард массаси индекси

**Цель:** изучение выраженности функциональных и структурных изменений миокарда при различных стадиях ХБП. **Материал и методы:** под наблюдением были 82 пациента с хронической болезнью почек, находящихся на лечении в отделении нефрологии 3-й клиник ТМА в 2014-2016 гг. **Результаты:** индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) был выше нормы у 48,2% больных с ХБП. При ХБП I ст. диастолическая дисфункция встречалась у 23%, при ХБП II ст. у 30%, при ХБП III ст. у 51% пациентов, при ХБП IV ст. - у 62%. Следует отметить, что при ХБП I ст. диастолическая дисфункция встречалась почти у четверти больных, ее частота увеличивалась по мере прогрессирования ХБП, достигая максимальных значений при ХБП IV ст. **Выводы:** у больных с ХБП на ранних стадиях, в том числе и у нормотензивных больных, выявляется диастолическая дисфункция левого желудочка.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, кардиоренальный синдром, диастолическая дисфункция левого желудочка, гипертрофия левого желудочка, индекс массы миокарда.

**I**ntroduction. Chronic kidney disease (CKD) is one of the leading causes in the overall morbidity and mortality. Cardiorenal relationships are determined by common mechanisms of formation and progression of lesions of the cardiovascular and renal systems in such common in the general population diseases as hypertension, diabetes mellitus, generalized atherosclerosis [6,9,12]. Currently, the decline in renal function is regarded as a factor of accelerated development of pathology of the cardiovascular system [3,10]. The presence of moderate renal dysfunction was associated with increased prevalence of coronary heart disease and cerebrovascular pathology [6,8]. The interdependence of pathological processes of the cardiovascular system and kidneys determines cardiorenal relationships as a continuous chain of events, constituting a vicious circle of cardiorenal continuum [3,7]. However, a number of aspects of this problem remain poorly understood.

The study of formation of cardiovascular changes depending on the stage of CKD and clarify the role of risk factors of cardiovascular diseases in patients with CKD allow to determine the direction of therapeutic effects and to develop preventive approaches to cardio- and renoprotection in patients with different stages of CKD.

The aim of the study was to establish the degree of myocardial functional and structural changes, depending on the stage of CKD.

### Materials and Methods

All patients underwent echo-cardiography on the device "Samsung Medison Accuvix V20" (Korea). There were measured and counted the following morphometric parameters of the heart: the interventricular septal thickness (IST, cm), the left

ventricular posterior wall thickness (LVPWT), relative wall thickness (RWT), the left ventricular end-diastolic dimension (EDD, cm), end-systolic dimension (ESD, cm), the left atrial diameter (LAD, cm), the left ventricular myocardial mass index (LVMMI, g/m<sup>2</sup>), end-systolic volume (ESV, ml), end-diastolic volume (EDV, ml), stroke volume (SV, ml), ejection fraction (EF, %). LV diastolic function was studied in all patients according to the transmitral blood flow. We evaluated the following Doppler parameters: the maximal speed of early diastolic filling (E peak, m/s), the maximum rate of filling of the left ventricle in systole (A peak, m/s), the ratio of these velocities, E/A (normal 1.0-2.0) and the LV isovolumic relaxation time (IVRT).

Statistical analysis of the data obtained was performed using conventional methods of parametric and non-parametric statistics using the package of applied statistical programs Statistica for Windows, version 6.0.

### Common clinical and laboratory characteristics of patients

The study included 82 patients with CKD, hospitalized in the Department of Nephrology of the 3rd clinic of TMA in the period from 2014 to 2016.

Inclusion criteria were: CKD of I-IV stages, chronic glomerulonephritis, confirmed morphologically, chronic pyelonephritis, polycystic kidney disease, lack of clinical and laboratory signs of exacerbation of the underlying disease within the last 6 months.

The diagnosis and stage of CKD was determined in accordance with the recommendations of the All-Russian scientific society of cardiologists GFCF (2008) and the National Kidney Foundation (K/DOQI, 2002). As the main causes of CKD in

## ASSESSMENT OF HEMODYNAMIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

the patients studied were diagnosed: chronic glomerulonephritis in 52 (63.4%), chronic pyelonephritis in 26 (31.7%), and polycystic kidney disease in 4 patients (4.9%). Stages of CKD patients were as follows: I stage CKD – in 19 patients (23%), II stage CKD – in 18 (22%) patients, III stage CKD – in 36 patients (44%), IV stage CKD – in 9 (11%) patients. Thus, the surveyed group was represented by patients with primary kidney disease with a stable course of illness without established primary pathology of the cardiovascular system and diabetes.

The average age was  $45.0 \pm 0.8$  years (ranges from 20 to 57 years). The majority of patients were less than 50 years old

(60.9%). Table 1 shows the distribution of patients, according to gender, age, and the stage of CKD.

**Table 1**

**The distribution of patients by CKD stages, age, gender and duration of disease**

Stage of CKD	Number of patients			Age, years (M±m)	Duration of disease, months (M±m)
	Total	Males	Females		
I	19	8	11	39.8±1.5	5.2±1.0
II	18	5	13	43.8±1.8	6.2±1.3
III	36	16	20	44.7±1.4	9.2±1.4
IV	9	4	5	52.3±3.8	9.2±1.4

### Results of the study

#### REMODELING AND FUNCTIONAL STATE OF MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH CKD

Echocardiography was carried out in order to study structural-functional changes of the myocardium. Table 2 shows the echocardiographic data of the studied patients, depending on CKD stages.

**Table 2**

**Echocardiographic data of patients, depending on the stage of CKD**

Index	CKD				P
	I stage N=19 (M±m)	II stage N=18 (M±m)	III stage N=36 (M±m)	IV stage N=9 (M±m)	
	1	2	3	4	
LVPWT, mm	10.5±0.2	10.3±0.2	11.8±0.2	12.1±0.2	1.3≤0.01 1.4≤0.001 2.3≤0.05 2.4≤0.005
IST, mm	10.8±0.2	11.4±0.3	12.3±0.3	12.8±0.3	1.3≤0.001 1.4≤0.0001 2.3≤0.0001 2.4≤0.00001
LVEDD, mm	46.6±0.7	47.2±0.5	48.2±0.8	48.9±1.1	1.4≤0.05
RWT	0.44±0.01	0.44±0.01	0.50±0.01	0.50±0.01	1.3≤0.0001 1.4≤0.0005 2.3≤0.0005 2.4≤0.001
LAD, mm	38.2±0.5	38.4±0.8	40.5±0.7	41.8±0.7	1.3≤0.05 1.4≤0.001 2.3≤0.05 2.4≤0.001
LVMMI, g/m <sup>2</sup>	124±6	140±5	142±6	146±7	1.2≤0.01 1.3≤0.001 1.4≤0.05
EF, %	70±4	71±4	65±4	61±3	1.4≤0.05
E/A	1.33±0.05	1.13±0.04	1.08±0.04	1.06±0.06	1.4≤0.05
IVRT, msec	76.5±8.3	95.0±16	97.1±8.9	106.2±5.1	1.3≤0.05 1.4≤0.05 2.3≤0.05 2.4≤0.05
dT, mces	200.0±13.3	201.0±13.5	234.9±12.1	241.8±7.3	p≥0.05
SV, ml	68.8±4.8	66.7±2.9	90.0±4.0	98.3±5.9	p≥0.05

Noteworthy, LVMMI increased in I stage CKD. The size of the right ventricle was not significantly changed and remained within the normal range –  $124 \pm 6$  g/m<sup>2</sup> ( $P \geq 0.1$ ). The size of the left atrium in CKD of I and II stages were normal –  $140 \pm 5$  g/m<sup>2</sup>, but increased in CKD of III stage to  $142 \pm 6$  g/m<sup>2</sup> and in CKD of IV stage to  $146 \pm 7$  g/m<sup>2</sup> ( $P \leq 0.01$ ). Global myocardial contractility that characterizes LV systolic function was estimated based on EF. It was preserved regardless of the stage of CKD ( $P \geq 0.1$ ).

At the same time, indicators of LV diastolic function changed. Thus, the value of E/A ratio peak in patients with CKD of I and II stages were in normal ranges. In CKD of III and IV stages it was significantly decreased to  $1.08 \pm 0.04$  and  $1.06 \pm 0.06$ , respectively ( $P \leq 0.0005$ ). IVRT, which characterizes LV active relaxation, remained normal in CKD of I-III stages, however, increased in CKD of IV stage ( $P \leq 0.05$ ). The deceleration time of early diastolic filling, which characterizes the stiffness of



the myocardium, was normal only in patients with CKD of I stage. In CKD of II-IV stages, the indicator increased, reaching maximum values in IV stage CKD to  $241.8 \pm 7.3$  msec ( $P \leq 0.001$ ).

Among patients with I stage CKD, diastolic dysfunction was noted in 23% of cases ( $P \leq 0.0001$ ). In II stage CKD, it was diagnosed in 30% of patients ( $P \leq 0.0001$ ) (Table 3). In III stage CKD, the number of patients with and without LVDD was not significantly different: 51% and 49%, respectively ( $P \geq 0.01$ ). In IV stage CKD, LVDD was revealed in 62% of patients ( $P \leq 0.001$ ). It should be noted that in I stage CKD, diastolic dysfunction was found almost in a quarter of patients, and its frequency continued to increase with increasing severity of CKD, reaching maximum values in CKD of IV stage.

### The myocardial functional state in ckd

**Table 3**  
The proportion of patients with left ventricular myocardial diastolic dysfunction in CKD

	I stage	II stage	III stage	IV stage	Total	P
	1	2	3	4		
Patients without LVDD	76.8%	69.2%	48.9%	38%	59.1%	$1.4 \leq 0.001$ $2.4 \leq 0.005$ $3.4 \leq 0.005$
Patients with LVDD	23.2%	30.8%	51.1%	62%	48.9%	$1.3 \leq 0.001$ $1.4 \leq 0.001$ $2.3 \leq 0.001$ $2.4 \leq 0.001$
Total	25.2%	23.7%	35.7%	15.4%	100%	
P	$\leq 0.0001$	$\leq 0.0001$	$\geq 0.01$	$\leq 0.001$	$\leq 0.01$	

The index of E/A in patients with CKD was  $1.14 \pm 0.02$ , and in the control group was  $1.48 \pm 0.06$ , respectively ( $P \leq 0.01$ ). There were correlations between GFR  $r = 0.245$  ( $P \leq 0.01$ ), hemodynamic parameters: duration of hypertension:  $r = -0.240$  ( $P \leq 0.005$ ), LVMMI  $r = -0.143$  ( $P \leq 0.05$ ), LAD  $r = 0.226$  ( $P \leq 0.001$ ), IST  $r = -0.406$  ( $P \leq 0.0001$ ), IVRT  $r = -0.546$  ( $P \leq 0.001$ ), dT  $r = -0.443$  ( $P \leq 0.001$ ).

### Discussion

Currently, glomerular filtration rate (GFR) and albuminuria are recognized as markers of unfavorable overall and cardiovascular prognosis in general population that determines multidisciplinary and socially relevant problems of cardiorenal relationships in chronic kidney disease [2,3,4,5]. According to epidemiological studies, the prevalence of renal dysfunction in the general population acquires a global character [11,12]. The decline in kidney function currently regarded as a factor of accelerated development of cardiovascular pathology [7,9,12].

Most of the studies, dedicated to the interaction between renal dysfunction and cardiovascular risk in patients in the general population with established cardiovascular diseases, are epidemiological and state unfavorable prognosis in relation to cardiovascular events at GFR reducing [6,7,9].

There were accumulated extensive clinical and experimental data on cardiorenal relationships in the terminal stage of CKD, on the background of treatment with chronic hemodialysis and at the time of substitution therapy, indicating accelerated development of atherosclerosis and arteriosclerosis in these patients [3,6].

It is established that LVH is revealed with GFR reducing to 49-25 ml/min [1]. In our study, we obtained the evidence of the left ventricle remodelling in patients in early stages of CKD. LVMMI was higher than norm in 48.2% of patients with CKD. In CKD of II-IV stages LVMMI exceeded the normal values of  $140 \pm 5$  g/m<sup>2</sup>,  $142 \pm 6$  g/m<sup>2</sup>, and  $146 \pm 7$  g/m<sup>2</sup>, respectively ( $P \leq 0.001$ ) and were highest in CKD of IV stage, compared with I stage CKD, respectively,  $146 \pm 7$  g/m<sup>2</sup> and  $124 \pm 6$  g/m<sup>2</sup> ( $P \leq 0.001$ ). It is characteristic that the highest values of LVMMI were observed in patients with hypertension, who did not reach target levels of blood pressure (high normal BP) -  $157 \pm 15$  g/m<sup>2</sup>. In normotensive patients, LVMMI was significantly lower and amounted to  $108 \pm 8$  g/m<sup>2</sup>. In patients achieved target BP levels, LVMMI was not

significantly different from this index in normotensive patients ( $118 \pm 8$  g/m<sup>2</sup> vs.  $108 \pm 8$  g/m<sup>2</sup>, respectively).

Currently, the left ventricular myocardial remodeling is regarded as the most important factor determining the prognosis of patients [5].

In I stage CKD, diastolic dysfunction was found in 23%, in II stage - in 30%, in III stage - in 51% and in IV stage CKD - in 62% of patients, respectively. It should be noted that in I stage CKD diastolic dysfunction was found almost in a quarter of patients, and its frequency increased with CKD progression, reaching the maximum values in IV stage CKD. Among patients with achieved target BP levels, diastolic function was reduced in 36% of patients, in patients, who did not reach target BP levels - in 71% of patients ( $P \leq 0.001$ ). In normotensive patients, diastolic dysfunction was noted in 48.2% of cases. The deceleration time of early diastolic flow (dT) in patients with CKD totaled  $217.0 \pm 4.3$  msec, while in the control group was  $145.8 \pm 2.5$  msec ( $P \leq 0.0001$ ). Average values of dT were normal in patients with I stage CKD -  $200.0 \pm 13.3$  msec and was maximal in patients with IV degree CKD  $241.8 \pm 7.3$  msec ( $P \leq 0.05$ ). There were correlation relationships between dT and duration of hypertension ( $r = 0.256$ ,  $P \leq 0.01$ ) and GFR ( $r = -0.218$ ,  $P \leq 0.005$ ).

Thus, for the first time it was shown that LVDD develops in patients with CKD in the early stages, including normotensive patients.

### Conclusions

1. The left ventricle myocardial mass index (LVMMI) was higher normal values in 48.2% of patients with CKD. In CKD of II-IV stages LVMMI exceeded the normal values of  $140 \pm 5$  g/m<sup>2</sup>,  $142 \pm 6$  g/m<sup>2</sup>, and  $146 \pm 7$  g/m<sup>2</sup>, respectively ( $P \leq 0.001$ ) and were highest in CKD of IV stage, in comparison with CKD of I stage ( $146 \pm 7$  g/m<sup>2</sup> vs.  $124 \pm 6$  g/m<sup>2</sup>, respectively) ( $P \leq 0.001$ ).

2. In CKD of I stage, diastolic dysfunction was found in 23%, in II stage - in 30%, in III stage - in 51% of patients and in CKD of IV stage - in 62% of patients, respectively. It should be noted that in CKD of I stage diastolic dysfunction was marked almost in a quarter of patients, and its frequency increased with CKD progression, reaching the maximum values in CKD of IV stage.

### References

- Гендлин Г.Е., Шило В.Ю., Томилина Н.А. и соавт. гипертрофия миокарда левого желудочка и ее прогностическое значение при хронической болезни почек // Клиническая нефрология. — 2009. — №1. - С.22-29.
- Мухин Н.А., Арутюнов Г.Л., Фомин В.В. Альбуминурия - маркер поражения почек и риска сердечно - сосудистых осложнений // Клиническая нефрология. - 2009. - №1. - С.5-10.
- Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек // Нефрология. - 2008. - Т.12, №1. - С.7-14.
- Agrawal V., Marinescu V., Agrawal M., McCullough P.A. Cardiovascular implications of proteinuria: an indicator of chronic kidney disease // NatRev.Cariol. -2009. -Vol.6, №4. -P.301-311.
- Dukkipati R., Adler S., Mehrotra R. Cardiovascular implications of chronic kidney disease // Drugs Aging. - 2008. - Vol.3. - P.241-253.
- Foley R.N., Wang C., Collins A. J. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study // Mayo Clin. Proc. - 2005. - Vol. 80. - P. 1270-1277.
- Glynn L.G., Reddan D., Newell J. et al. Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study // Nephrol. Dial. Transplant. - 2007. - Vol.22. - P.2586-2594.
- Majunath G., Tighionart H., Ibrahim H. et al. Level of kidney function as a risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community // J. Am. Coll. Cardiol. -2003. -Vol.41. -P.47- 55.
- Nakamura K., Okamura T., Hayakawa T. et al. Chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular death in a community-based population in Japan: NIPPON DATA90 // Circ. J. - 2006. - Vol.70, №8. - P.954-959.
- Nitsch D., Dietrich D.F., von Eckardstein A. et al. Prevalence

of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPAZDIA study // Nephrol. Dial. Transplant. - 2006. - Vol.21. - P.935-944.

13. Poggio E.D., Rule A.D. A critical evaluation of chronic kidney disease-should isolated reduced estimated glomerular filtration rate be considered a disease // Nephrol. Dial. Transplant. - 2009. - Vol.24. - P.698-700.

14. Shlipak M.G., Fried L.F., Cushman M. et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors // JAMA. - 2005. - Vol.293. - P.1737-1745.

### ASSESSMENT OF HEMODYNAMIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Saipova D.S., Ruzmetova I.A., Egamberdieva D.A.

**Objective:** To establish the degree of myocardial functional and structural changes, depending on the stage of CKD. **Materials and Methods:** The study included 82 patients with CKD, hospitalized in the Department of Nephrology of the 3rd clinic of TMA in the period from 2014 to 2016. All patients underwent echo-cardiography

on the device "Samsung Medison Accuvix V20" (Korea). **Results:** In patients with CKD, the left ventricular myocardial mass index (LVMMI) exceeded the norm in 48.2% of patients with CKD. In CKD of II-IV stages LVMMI exceeded the normal values of  $140 \pm 5 \text{ g/m}^2$ ,  $142 \pm 6 \text{ g/m}^2$ , and  $146 \pm 7 \text{ g/m}^2$ , respectively ( $P \leq 0.001$ ) and were highest in CKD of IV stage, compared with CKD of I stage, respectively ( $146 \pm 7 \text{ g/m}^2$  vs.  $124 \pm 6 \text{ g/m}^2$ ) ( $P \leq 0.001$ ). In CKD of I stage, diastolic dysfunction was found in 23%, in CKD of II stage in 30%, in CKD of III stage in 51% of patients and in CKD of IV stage – in 62% of patients, respectively. It should be noted that in CKD of I stage, diastolic dysfunction was found almost in a quarter of patients, and its frequency increased with CKD progression, reaching the maximum values in CKD of IV stage. **Conclusions:** Thus, for the first time left ventricle diastolic dysfunction was revealed in patients with CKD in the early stages, including normotensive patients.

**Key words:** chronic kidney disease, cardiorenal syndrome, left ventricle diastolic dysfunction, left ventricle hypertrophy, myocardial mass index.

---

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

# Статьи принимаются только оформленные в строгом соответствии с приведенными правилами!

### ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

I. Рукопись статьи представляется в двух экземплярах с электронной версией, на узбекском или русском языках с экспертным заключением, сопроводительным письмом направляющего учреждения и рефератом (не менее 10 и не более 15 строк) на узбекском, русском и английском языках.

II. Рукопись должна быть набрана только на компьютере в программе «Word.» и распечатана четким шрифтом, размером 14 на одной стороне листа (форматA4) через полтора интервала с полями. Объем статьи не должен превышать указанного в каждой конкретной рубрике.

#### III. Структура статьи:

- вводная часть;
- методы исследований;
- результаты исследований;
- обсуждение;
- выводы;
- список использованной литературы, составленный в соответствии с библиографическими правилами.

Изложение материала должно быть ясное, сжатое, без длинных введений, повторений и дублирования в тексте таблиц и рисунков.

#### IV. Каждая статья должна содержать:

- 1) шифр УДК;
- 2) полное название статьи; На русском, узбекском и на английском языках
- 3) ученую степень, научное звание, инициалы и фамилии авторов;
- 4) название учреждения, в котором выполнена работа, с указанием инициалов и фамилии научного руководителя;
- 5) почтовый электронный адрес и телефоны автора, с кем следует вести редакционную работу.
- 6) визу руководителя работы или учреждения на право ее опубликования, а в конце статьи – подписи всех авторов.
- 7) слова, которые, по мнению автора должны быть выделены, подчеркиваются им в тексте. Специальные буквенные шрифты и символы (например, буквы греческого алфавита), а также ссылки на рисунки и таблицы выносятся на левое поле при первом их упоминании.

8) Единицы измерения должны быть выражены в единицах Международной системы (СИ), при необходимости в скобках после единицы измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

9) обязательным должны быть аннотации на русском, узбекском и на английском языках

V. Список использованной литературы должен быть оформлен в строгом соответствии с правилами библиографического описания.

VI. Оформление иллюстраций. Все иллюстрации (рисунки, схемы, фотографии) должны быть в отдельном файле, сохраненные в формате CPT, BMP, CDR, JPG, TIF. На обороте каждой иллюстрации указывается «верх», номер рисунка, фамилия первого автора и название статьи. Иллюстрации должны быть пронумерованы согласно порядку их следования в тексте.

Подписи к рисункам печатаются на отдельном листе с указанием номера рисунка. В подписях к микрофотографиям указывается увеличение окуляра и объектива.

VII. Оформление таблиц. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала, должна иметь название и, при необходимости, подстрочные примечания. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы исследования.

#### VIII. Оформление формул. В формулах необходимо размечать:

- строчные и прописные буквы (прописные обозначаются двумя черточками снизу, а строчные – двумя черточками сверху);

- латинские и греческие буквы (латинские обводятся красным, а греческие – синим цветом);

- подстрочные и надстрочные буквы и цифры.

IX. Оформление литературы. В библиографический список вносится не более 10 работ (за исключением обзорных статей), опубликованных за последние 5 лет. На все работы, включенные в библиографический список, в тексте обязательно приводятся ссылки в квадратных скобках!!! Список литературы составляется в соответствии с ГОСТом «Библиографическое описание документа» и помещается в конце статьи. Библиография составляется строго в алфавитном порядке по фамилии первого автора и в хронологическом, если приводится несколько публикаций одного и того же автора. Названия статей и книг и журналов приводятся на том языке, на котором они были изданы. Перевод на язык представляемой статьи не допускается!!!

X. В списке должны быть приведены: по книгам – фамилия автора (ов) и его инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам, сборникам научных трудов: фамилия автора и его инициалы, название статьи, название журнала или сборника, номер журнала, номер страницы – от и до. В список не включаются диссертации и авторефераты к ним.

Список должен быть тщательно выверен автором.

XI. Направление в редакцию работ уже посланных в другие издания или ранее опубликованных, недопустимо.

XII. Статьи, оформленные не по правилам не рассматриваются.



# Содержание

## Обзоры

<b>ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРОДОНТА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> Асадуллаев Н.С., Сафаров М.Т.....	3
<b>СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА E</b> Мирзаев У.Х., Рахимова В.Ш., Утегенова С.К., Саматова И.Р., Бригида К.С.....	7
<b>СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ БРУЦЕЛЛЕЗА</b> Миррахимова Н.М., Ахмедова Х.Ю., Рузимурадов М.А., Ибрагимов А.А.....	11
<b>ЗНАЧИМОСТЬ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> Нишанов Д.А., Абдуллаходжаева М.С., Абдужаббаров С.Б., Мадалиев А.А., Хамидов С.Ю.....	15
<b>ВРОЖДЕННЫЕ РАСЩЕЛИНЫ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА</b> Шамсиев Ж.А., Шамсиев Р.А.....	20

## Экспериментальная биология и медицина

<b>ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ В ТКАНИ МОЗГА С АКТИВНОСТЬЮ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА В ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТАНОЛОМ</b> Абдуллаева М.И., Иноятова Ф.Х., Сафарова С.Ч.....	27
<b>ДИНАМИКА РАЗВИТИЯ СОСУДОВ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ В УСЛОВИЯХ ТРАВМЫ И НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА</b> Миршарапов У.М., Сагдуллаева М.К., Каттаходжаева Д.У.....	30

## Клиническая медицина

<b>РОЛЬ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ</b> Акилов Х.А., Хаккулов Э.Б., Пайзиев Х.М.....	33
<b>ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЛКА P 53 И БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА BCL2 У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДЕФИЦИТОМ И НЕДОСТАТКОМ ВИТАМИНА Д</b> Алиева Н.Р.....	36
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИКЕ</b> Гафуров Г.А., Ризаев Ж.А.....	39
<b>ИЗМЕНЕНИЯ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОРГАНА ЗРЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ</b> Журабекова А.З., Кангилбаева Г.Э.....	44
<b>НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ У ЛЮДЕЙ ПРИ СМЕРТЕЛЬНОЙ КРОВОПОТЕРЕ</b> Индиаминов С.И.....	48
<b>ПОКАЗАТЕЛИ СИНДРОМА ЦИТОЛИЗА И ХОЛЕСТАЗА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ</b> Иноятова Ф.Х., Хайитов М.С.....	51
<b>ВЛИЯНИЕ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ПОРАЖЕНИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (ПО ДАННЫМ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)</b> Каримов М.Ш., Эшмурзаева А.А., Сибиркина М.В.....	56
<b>СИМУЛЬТАННЫЕ ОПЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ</b> Каримов Ш.И., Беркинов У.Б., Сахибоев Д.П., Ирназаров А.А., Тажиев С.З.....	60

<b>ПЕРВЫЙ ОПЫТ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ЛИКВИДАЦИИ ДИАСТАЗА ПРЯМЫХ МЫШЦ ЖИВОТА В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН</b>	
Каримов Ш.И., Хакимов М.Ш., Беркинов У.Б., Саттаров О.Т., Холматов Ш.Т. ....	63
<b>СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ПАЛЛАДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ КОНЪЮНКТИВИТОВ</b>	
Кодирова Ш.Р., Нарзикулова К.И., Исламова Ф.К. ....	66
<b>КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ</b>	
Мавлянова Ш.З., Тешабаева Д.А., Боймирзаев Н.И. ....	69
<b>ИНФОРМАТИВНОСТЬ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО СПОНДИЛИТА, СОЧЕТАННОГО С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И ОСЛОЖНЕННОГО НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ</b>	
Махмудова З.П. ....	72
<b>СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЛЕВОКСИМЕД И ТОБРАМИЦИН В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭКСТРАКАПСУЛЯРНОЙ ЭКСТРАКЦИИ КАТАРАКТЫ</b>	
Миррахимова С.Ш., Нигматжанова Н.Б. ....	75
<b>КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ПНЕВМОНИИ В СОЧЕТАНИИ С ОРОФАРЕНГИАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ</b>	
Мустафаева Д.А., Атабеков Н.С., Аслонов М.Н. ....	78
<b>ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИРАГЛУТИДА (ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА</b>	
Нажмутдинова Д.К., Урунбаева Д.А., Содыкова Н.Ф., Нуралиев И.И., Рахимбердиева З.А., Худойберганаева Ш.Б. ....	81
<b>ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВА КРОВОТЕЧЕНИЙ ПОРТАЛЬНОГО ГЕНЕЗА</b>	
Назыров Ф.Г., Девятов А.В., Бабаджанов А.Х., Джуманиязов Д.А. ....	84
<b>ПРИЧИНЫ ГЕНЕРАЛИЗАЦИИ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА</b>	
Охунов А.О., Бабаджанов Б.Д., Пулатов У.И., Косимов У.К., Султанов Н.Х. ....	89
<b>АТОПИК ДЕРМАТИТИ БОЛАЛАРДАГИ СУРУНКАЛИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТДА ИММУНОПАТОЛОГИК СИЛЖИШЛАР ХУСУСИЯТИ</b>	
Рахманова Л.К., Каримова У.Н., Рахманов А.М. ....	94
<b>ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ КИШЕЧНОГО БИОЦЕНОЗА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ КОЛОСТАЗОМ</b>	
Саидов Ф.Х., Акилов Х.А., Мухамеджанова Н.Н. ....	97
<b>ВЛИЯНИЕ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ (СУЛОДЕКСИД «VESSEL DUE F») НА ТЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ НА СТАДИИ МИКРОАЛЬБУМИУРИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА</b>	
Салихова И.С., Муродова С.М. ....	101
<b>РАЦИОНАЛЬНОЕ ДОЗИРОВАНИЕ И МОНИТОРИНГ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ</b>	
Самадов Ф.Н. ....	104
<b>РЕЗУЛЬТАТЫ ВИДЕОЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ АДРЕНАЛЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ</b>	
Сахибоев Д.П. ....	108
<b>СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ ВО ВРЕМЯ СПИНАЛЬНОЙ И ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ У ПАЦИЕНТОК С ПОВЫШЕННЫМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА ПРИ АБДОМИНАЛЬНОМ РОДОРАЗРЕШЕНИИ</b>	
Семенихин А.А., Матлубов М.М., Ким Е.Д., Абидов А.К. ....	111

**ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ  
ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ У БОЛЬНЫХ С ОТВИСЛЫМ ЖИВОТОМ**

Тешаев О.Р., Хайитов И.Б., Мавлянов О.Р.....114

**АЛЬЦГЕЙМЕР КАСАЛЛИГИНИ (АК) ЭРТА ТАШХИСОТИДА  
ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН-СУЛЬФАТ РОЛИНИ АНИҚЛАШ**

Толибов Д.С., Махмудов А.Т .....118

**КАРТИНА ГЕМОСТАЗА В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ДЕТЕЙ**

Туляганова Н.М., Саидазизова Ш.Х., Назарова С.О.....120

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ  
ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ**

Файзуллаева Д.Б., Тилляшайхов М.Н., Хахимов М.А.....124

**АНАЛИЗ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

Шагазатова Б.Х., Кенжаева Д.И., Мирахмедова С.А.....128

**Гигиена, санитария и эпидемиология**

**АҲОЛИ ЁШ ГУРУҲЛАРИ ТАРКИБИ ЎЗГАРИШИНING ДЕМОГРАФИК,  
ТИББИЙ-ИЖТИМОЙ ВА ИҚТИСОДИЙ ОҚИБАТЛАРИ**

Исоқов Э.З., Мамаризаев Х.О.....130

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ – ПОБЕГОВ МАША «MUNGOLTIN»**

Шайхова Г.И., Акназарова Д.Б., Турсунова Н.А., Шайхова М.А., Муминджанова Г.Т.....133

**В помощь практическому врачу**

**ПРИМЕНЕНИЕ ТРОМБОЛИЗИСА ПРИ ИНСУЛЬТЕ**

Акбарходжаева З.А., Рахимбаева Г.С.....137

**Трибуна молодых**

**ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ВНЕГОНАДНЫХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ СРЕДОСТЕНИЯ**

Мадиев Б.Т.....141

**БЕЗОПАСНЫЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД КОНТРАЦЕПЦИИ ЖЕНЩИН  
С ПРОЛАПСОМ ГЕНИТАЛИЙ**

Насимова Н.Р.....145

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ТРОМБОФИЛИИ  
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

Турсунов Д.Х., Эргашова Ш.К., Икрамов А.Ш.....148

**ASSESSMENT OF HEMODYNAMIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE**

Saipova D.S., Ruzmetova I.A., Egamberdieva D.A.....152



# ВЕСТНИК ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

## IV

## 2016

Выпуск набран и сверстан на компьютерном издательском комплексе редакционно-издательского отдела Ташкентской медицинской академии

Начальник отдела: М. Н. Аслонов

Редактор русского текста : О.А. Козлова

Редактор узбекского языка: М.Ф. Файзиева

Редактор английского текста: Х.А.Расулова

Редактор-дизайнер: Ш.П. Аширова

С. Э. Тураева

Компьютерная корректура: З.Т. Алюшева

Учредитель: **Ташкентская медицинская академия**

**Издание зарегистрировано в Ташкентском Городском управлении печати и информации**

**Регистрационное свидетельство 02-00128**

**Журнал внесен в список, утвержденный приказом № 201/3 от 30 декабря 2013года реестром ВАК в раздел медицинских наук**

Рукописи, оформленные в соответствии с прилагаемыми правилами, просим направлять по адресу:

100109, Ташкент, ул. Фароби, 2, Главный учебный корпус ТМА, 4-й этаж, комната 444.

Контактный телефон: 214 90 64

e-mail: rio-tma@mail.ru

rio@tma.uz

Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 9,75.

Гарнитура «Cambria».

Тираж 150.

Цена договорная.

Отпечатано на ризографе редакционно-издательского отдела ТМА.

100109, Ташкент, ул. Фароби, 2.