IISSN 2181-7812

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI

AXBOROTNOMASI

ВЕСТНИК

ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

№2

2020

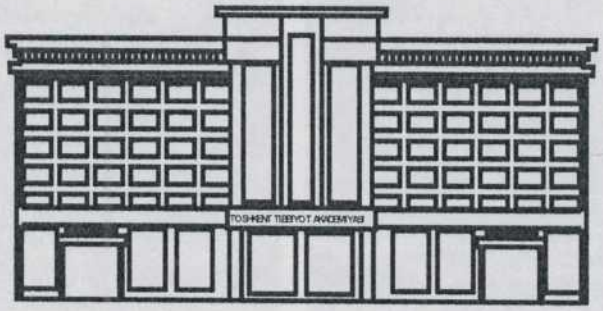
TOSHKENT

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2020 №2

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI AXBOROTNOMASI



ВЕСТНИК

ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

ISSN 2181-7812

Выпуск набран и сверстан на компьютерном издательском комплексе редакционно-издательского отдела Ташкентской медицинской академии

Начальник отдела: М. Н. Аслонов

Редактор русского текста : О.А. Козлова

Редактор узбекского текста: М.Г. Файзиева

Редактор английского текста: А.Х. Жураев

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.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор
проф. Л.Н.Туйчиев
Заместитель главного редактора
проф. О.Р.Тешаев
Ответственный секретарь
проф. Ф.Х.Иноятова

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

акад. Аляви А.Л.
проф. Билалов Э.Н.
проф. Гадаев А.Г.
акад. Даминов Т.А.
акад. Каримов Ш.И.
проф. Комилов Х.П.
акад. Курбанов Р.Д.
проф. Мавлянов И.Р.
акад. Назыров Ф.Г.
проф. Нажмутдинова Д.К.
акад. Соатов Т.С.
проф. Ходжибеков М.Х.
проф. Шайхова Г.И.
проф. Жае Вук Чои

Члены редакционоого совета

проф. Акилов Ф.О. (Ташкент)
проф. Аллаева М.Д. (Ташкент)
проф. Ахмедов Р.М. (Бухара)
проф. Аюпова Ф.М. (Ташкент)
проф. Гиясов З.А. (Ташкент)
проф. Ирискулов Б.У. (Ташкент)
проф. Каримов М.Ш. (Ташкент)
проф. Каюмов У.К. (Ташкент)
проф. Исраилов Р.И. (Ташкент)
проф. Охунов А.О. (Ташкент)
проф. Парпиева Н.Н. (Ташкент)
проф. Рахимбаева Г.С. (Ташкент)
проф. Ризамухамедова М.З. (Ташкент)
проф. Сабиров У.Ю. (Ташкент)
проф. Сабирова Р.А. (Ташкент)
проф. Халиков П.Х. (Ташкент)
проф. Хамраев А.А. (Ташкент)
проф. Холматова Б.Т. (Ташкент)
проф. Шагазатова Б.Х. (Ташкент)
проф. Шомирзаев Н.Х. (Ташкент)

EDITORIAL BOARD

Editor in chief

prof. L.N.Tuychiev

Deputy Chief Editor

prof. O.R.Teshaev

Responsible secretary

prof. F.Kh.Inoyatova

EDITORIAL TEAM

academician Alyavi A.L.
prof. Bilalov E.N.
prof. Gadaev A.G.
academician Daminov T.A.
academician Karimov Sh.I.
prof. Komilov Kh. P.
academician Kurbanov R.D.
prof. Mavlyanov I.R.
academician Nazyrov F.G.
prof. Najmutdinova D.K.
academician Soatov T.C.
prof. Khodjibekov M.X.
prof. Shaykhova G.I.
prof. Jae Wook Choi

EDITORIAL COUNCIL

prof. Akilov F.O. (Tashkent)
prof. Allaeva M.D. (Tashkent)
prof. Akhmedov R.M. (Bukhara)
prof. Ayupova F.M.(Tashkent)
prof.Giyasov Z.A. (Tashkent)
prof. Iriskulov B.U. (Tashkent)
prof. Karimov M.Sh. (Tashkent)
prof. Kayumov U.K. (Tashkent)
prof. Israilov R.I. (Tashkent)
prof. Okhunov A.A. (Tashkent)
prof. Parpieva N.N. (Tashkent)
prof. Rakhimbaeva G.S. (Tashkent)
prof. Rizamukhamedova M.Z. (Tashkent)
prof. Sabirov U.Y. (Tashkent)
prof. Sabirova R.A. (Tashkent)
prof. Khalikov P.Kh. (Tashkent)
prof. Khamraev A.A. (Tashkent)
prof. Kholmatova B.T. (Tashkent)
prof. Shagazatova B.X. (Tashkent)
prof. Shomirzaev N.Kh. (Tashkent)

Journal edited and printed in the computer of Tashkent Medical Academy editorial department

Editorial board of Tashkent Medical Academy

Head of the department: M.N. Aslonov

Russian language editor: O.A. Kozlova

Uzbek language editor: M.G. Fayzieva

English language editor: A.X. Juraev

Corrector: Z.T. Alyusheva

Organizer: Tashkent Medical Academy

Publication registered in editorial and information department of Tashkent city

Registered certificate 02-00128

Journal approved and numbered under the order 201/3 from 30 of December 2013 in Medical Sciences department of supreme attestation comission

COMPLITED MANSCIPTS PLEASE SENd following address:

2-Farobiy street, 4 floor room 444. Administration building of TMA. Tashkent. 100109, Toshkent, ul. Farobi, 2, TMA bosh o'quv binosi, 4-qavat, 444-xona.

Contact number:71- 214 90 64

e-mail: rio-tma@mail.ru, rio@tma.uz

Format 60x84 1/8. Usl. printer. l. 9.75.

Listening means «Cambria».

Circulation 150.

Negotiable price

Printed in TMA editorial and publisher department risograph

2 Farobiy street, Tashkent, 100109.

СОДЕРЖАНИЕ CONTENT

ОБЗОРЫ	REVIEWS	
Билалов Э.Н., Юсупов А.Ф., Нозимов А.Э., Орипов О.И. **ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ПРИ ПТЕРИГИУМЕ**	Bilalov E.N., Yusupov A.F., Nozimov A.E., Oripov O.I. **PREVENTION OF RECURRENT PTERYGIUM**	8
Тешаев О.Р., Жалилова З.Ш., Жалилов Ё.Д. **ПОСЛЕОЖОГОВЫЕ КОНТРАКТУРЫ КОНЕЧНОСТЕЙ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И КОСМЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ**	Teshaev O.R., Jalilova Z. Sh., Jalilov Y.D. **POST-BURNING LIMB CONTRACTURES, FUNCTIONAL AND COSMETIC CORRECTION**	13
Алтиев Ф.Ф., Гафур-Ахунов М.А. **МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**	Altiev F.F., G'ofur-Oxunov M.A. **QALQONSIMON BEZ SARATONI MOLEKULYAR-GENETIK MARKERLARI**	17
Гафур-Ахунов М.А., Юсупова Д.Б., Гафур-Ахунова К.М. **СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНО-ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**	Gafur-Akhunov M.A., Yusupova D.B., Gafur-Akhunova K.M. **A MODERN VIEW OF THE TREATMENT OF PRIMARY DISSEMINATED BREAST CANCER**	23
Израильбекова К., Камышов С.В., Boland P., Vermaeelen K. **МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**	Izrailbekova K., Kamyshov S.V., Boland P., Vermaeelen K. **MOLECULAR GENETIC PROFILING OF PRIMARY MULTIPLE MALIGNANT NEOPLASMS**	30
Миррахимова М.Х., Нишонбоева Н.Ю. **АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ И СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ**	Mirrahimova M.Kh., Nishonboeva N.Yu. **ATOPIC DERMATITIS AND THE STATE OF THE DIGESTIVE SYSTEM IN CHILDREN**	38
Сагдуллаева М.А., Абдуллаева Д.Т., Курбанова Д.Р. **СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПЕРЕНОШЕННОСТИ И ПРОЛОНГИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ**	Sagdullaeva M.A., Abdullaeva D.T., Kurbanova D.R. **A MODERN LOOK AT THE ISSUE OF POSTPONEMENT AND PROLONGED PREGNANCY**	42
Тагайалиева Н.А., Якубова Р.А., Баратов К.Р., Рахмонова Г.Г. **БИОМЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАСЫ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИ**	Tagayalieva N.A., Yakubova R.A., Baratov Q.R., Rahmonova G.G. **BIOMEDICAL CONCEPT OF THE RACE IN PHARMACOTHERAPY**	47
Тилляшайхов М.Н., Адилходжаев А.А., Гильдиева М.С., Садыков Р.Р., Бойко Е.В., Юнусов С.Ш. **ВОЗМОЖНОСТИ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**	Tillyashaikhov M.N., Adilkhodzhaev A.A., Gildieva M.S., Sadykov R.R., Boyko E.V., Yunusov S.Sh. **POSSIBILITIES OF FLUORESCENCE DIAGNOSTICS OF BLADDER TUMORS**	52
Хакимов С.А., Бахриев И.И., Назиров С.Н., Султанов С.Б. **ПОСТАСФИКСИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХАРАКТЕРА И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ТЕЛЕСНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ**	Xakimov S.A., Bakhriyev I.I., Nazirov S.N., Sultanov S.B. **POSTASFIX CONDITION: DETERMINATION OF CHARACTER AND SEVERITY OF BODY INJURIES**	57
Юсупов А.Ф., Муханов Ш.А., Мубаракова К.А. **КАТТАЛАРДА АМБЛИОПИЯ ДАВОСИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**	Yusupov A.F., Mukhanov Sh.A., Mubarakova K.A. **MODERN ASPECTS OF AMBLYOPIA TREATMENT IN ADULTS**	63

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА	EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE	
Насиров К.Е., Мусаева М.К., Хошимов Н.Н., Раимова Г.М., Тураев А.С. **ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ В НОРМЕ И У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**	Nasirov K.E., Musaeva M.K., Khoshimov N.N., Raimova G.M., Turaev A.S. **INFLUENCE OF SOME SULPHATED POLYSACCHARIDES ON THE PLATELET AGGREGATION IN NORMAL AND IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE**	68
Рахматуллаев Э.А. **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЯДА ЗМЕЙ РОДА COLUBER**	Rakhmatullaev E.A. **COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE POISON OF SNAKES OF THE GENUS COLUBER**	74

Шарипова В.Х., Валиханов А.А., Алимов А.Х., Абдуллаев Ж.Г. **КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У КРЫС ПОСЛЕ КРУПНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПОД АНЕСТЕЗИЕЙ КЕТАМИНОМ**	Sharipova V.H., Valihanov A.A., Alimov A.H., Abdullaev J.G. **COGNITIVE IMPAIRMENT IN RATS AFTER MAJOR SURGERY UNDER KETAMINE ANESTHESIA**	78
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	**CLINICAL MEDICINE**	
Аваков В.Е., Ибрагимов Н.К., Муротов ТМ.Н., Кенжаев Л.Т., Жумабаев Р.Р. **ВЛИЯНИЕ МАННИТОЛА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА НАТРИЯ ХЛОРИДА НА ВНУТРИЧЕРЕПНОЕ ДАВЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ**	Avakov V.E., Ibragimov N.K., Murotov TM.N., Kenzhaev L.T., Djumabaev R.R. **INFLUENCE OF MANNITOL AND SODIUM CHLORIDE HYPERTENSION SOLUTION ON INTRACRANIAL PRESSURE IN PATIENTS WITH CRANIAL BRAIN INJURY**	84
Адизова С.Р. **ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ТЯЖЕЛУЮ ПРЕЭКЛАМПСИЮ**	Adizova S.R. **THE COURSE OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN WHO HAVE HAD SEVERE PREECLAMPSIA**	88
Акилов Ф.А., Нуриддинов Х.З., Ходжаев Ш., Усмонов А.И., Наджимитдинов Я.С. **ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ УРЕТЕРОЛИТОТРИПСИИ У ДЕТЕЙ**	Akilov F.A., Nuriddinov H.Z., Hodjaev Sh., Usmonov A.I., Nadjimitdinov Y.S. **EFFICIENCY AND SAFETY OF TRANSURETHRAL URETEROLITHOTRIPSY IN CHILDREN**	91
Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. **КОРТИКОСТЕРОМА: КЛИНИКО-ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ**	Alimoukhamedova G.A., Khalimova Z.Yu. **CORTICOSTEROMA: CLINICAL AGING ASPECTS**	96
Аллаберганов Д.Ш., Исраилов Р.И., Хаитов А.У. **ПАТОМОРФОЛОГИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ**	Allaberganov D.Sh., Israilov R.I., Khaitov A.U. **PATHOMORPHOLOGY OF THE LYMPH NODES IN NEONATAL SEPSIS**	101
Жабборов У.У., Расуль-Заде Ю.Г. **ДОППЛЕРОМЕТРИЯ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ ПЛОДА КАК РАННИЙ ИНДИКАТОР ДИАГНОСТИКИ РЕЗУС-ИММУНИЗАЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ**	Jabborov U.U., Rasul-Zade Yu.G. **DOPPLER METERING FETAL MIDDLE CEREBRAL ARTERY-SUCH AS EARLY DIAGNOSTIC INDICATORIN PREGNANT WOMEN WITH RHESUS- IMMUNIZATION**	107
Жуманов З. Э., Индиаминов С. И. **ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУР ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА В ДИНАМИКЕ РАННЕГО ПОСТМОРТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРИ**	Jumanov Z. E., Indaminov S. I. **FEATURES OF CHANGES IN THE STRUCTURES OF THE MEDULLA OBLONGATA IN THE DYNAMICS OF THE EARLY POST-MORTAL PERIOD**	110
Закирова У.И., Содикова Н.Б., Эмирова А.Р. **КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДЕТЕЙ УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**	Zakirova U.I., Sodikova N.B., Emirova A.R. **CLINICAL AND GENEALOGICAL ANALYSIS OF CHILDREN OF THE UZBEK POPULATION WITH BRONCHIAL ASTHMA**	114
Ихтиярова Г.А., Ахмедова М.Д., Адизова С.Р. **ИММУНОДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ**	Ikhtiyarova G.A., M.D. Akhmedova, Adizova S.R. **IMMUNODIAGNOSTIC PROGNOSIS OF PERINATAL PATHOLOGY IN WOMEN WITH PREECLAMPSIA**	119
Кадырбеков Р.Т., Ташматов Ш.Н. **ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛОБНЫХ ДОЛЕЙ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**	Kadyrbekov R.T., Tashmatov Sh.N. **DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GLIAL TUMORS OF THE FRONTAL LOBES OF THE CEREBRAL HEMISPHERES**	123
Камилова И.А., Пахомова Ж.Е. **ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ЛОКУСА G-A ГЕНА SULTA У ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ**	Kamilova I.A., Pakhomova J.E. **GENETIC POLYMORPHISM OF THE GULT-A LOCUS OF THE SULTA GENE IN PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA**	127
Назыров Ф.Г., Ибадов Р.А., Исмаилов Е.Л., Бабаджанов А.Х., Ирматов С.Х., Ибрагимов С.Х. **ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**	Nazirov F.G., Ibadov R.A., Ismailov E.L., Babadjanov A.Kh., Irmatov S.Kh., Ibragimov S.Kh. **FACTOR ANALYSIS OF THE EXTRACORPOREAL SUPPORT THERAPIES EFFECTIVENESS IN ACUTE DECOMPENSATED LIVER FAILURE**	133

Нарметова М.У. **РОЛЬ ФАКТОРОВ РИСКА В ГЕНЕЗЕ ФОЛИЕВО-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА**	Narmetova M.U. **THE ROLE OF RISK FACTORS IN THE GENESIS OF FOLIC-DEFICIENT ANEMIA IN WOMEN OF FERTILE AGE**	138
Негматуллаева М.Н., Ахмедов Ф.К., Туксанова Д.И. **СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА – ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАРКЕРОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ**	Negmatullaeva M.N., Akhmedov F.Q., Tuksanova D.I. **MODERN DIAGNOSTICS- DETERMINATION OF PREECLAMPSIA MARKERS**	141
Норов А.У., Хазраткулов Р.Б., Ибрагимов А.И. **ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОЯСНИЧНОГО СТЕНОЗА**	Norov A.U., Hazratkulov R.B., Ibragimov A.I. **OPPORTUNITY OF METHODS OF RADIATION DIAGNOSTICS IN THE DEFINITION OF TACTICS FORTHE TREATMENT OF DEGENERATIVE LUMBAR STENOSIS**	144
Рахманова У.У. **СВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА И СЫВОРОТОЧНОГО ФЕРРИТИНА У БОЛЬНЫХ β-ТАЛАССЕМИЕЙ**	Rakhmanova U.U. **RELATIONSHIP OF INDICATORS OF HUMORAL IMMUNITY AND SERUM FERRITIN IN PATIENTS WITH β-THALASSEMIA**	148
Рустамов Ф.Х., Назиров П.Х. **КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ КОКСИТОМ**	Rustamov F.X., Nazirov P.X. **CLINICAL AND RADIOLOGICAL FEATURES OF THE HIP JOINT IN PATIENTS WITH TUBERCULOUS COXITIS**	151
Саркисова Л.В. **КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕСТА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОГО α-МИКРОГЛОБУЛИНА- С ЦЕЛЬЮ ДИАГНОСТИКИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК**	Sarkisova L.V. **CLINICAL AND ECONOMIC EFFICIENCY OF THE TEST FOR DETERMINING THE PLACENTAL α-MICROGLOBULIN- IN ORDER TO DIAGNOSE THE PREMATURE RUPTURE OF FETAL MEMBRANES**	155
Сафарова Ш.М., Халимова З.Ю., Холикова А.О. **ЧАСТОТА ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ В ФЕРГАНСКОЙ ДОЛИНЕ**	Safarova Sh.M., Khalimova Z.Y., Kholikova A.O. **FREQUENCY OF MUSCULOSKELETAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACROMEGALY IN FERGANA VALLEY**	158
Тиляков Х.А. **ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С СОЧЕТАННЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ТАЗА И БЕДРЕННОЙ КОСТИ**	Tilyakov Kh.A. **TACTICS OF SURGICAL TREATMENT FOR INJURIES WITH COMBINED DAMAGES OF THE PELVIC AND FEMORAL BONE**	163
Тухтаева Н.Х., Каримов М.Ш., Сибиркина М.В. **СОСТОЯНИЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ И РЕАКТИВНЫМ АРТРИТАМИ ПО ДАННЫМ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**	Tukhtaeva N.Kh., Karimov M.Sh., Sibirkina M.V. **CONDITION OF THE GASTRODUODENAL ZONE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID AND REACTIVE ARTHRITIS ACCORDING TO THE DATA OF A PROSPECTIVE RESEARCH**	168
Эгамбердиев К.К., Исраилов Р. **ПАТОМОРФОЛОГИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ХОЛЕСТЕРОЗА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ**	Egamberdiev K.K., Israilov R. **PATHOMORPHOLOGY OF VARIOUS FORMS OF GALLBLADDER CHOLESTEROSIS**	173
Эшбаев Э.А., Исроилов Р.И., Хошимов Б.Л., Бобоев Х.Н. **ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАР ЎЛИМИДА ЎТКИР ЁҒЛИ ГЕПАТОЗНИНГ КЛИНИК-МОРФОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**	Eshbaev E.A., Isroilov R.I., Khoshimov B.L., Boboev H.N. **CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PROPERTIES OF ACUTE FATTY HEPATOSIS IN THE DEATH OF PREGNANT WOMEN**	177
Эшонходжаев О.Д., Худайбергенов Ш.Н., Ибадов Р.А., Ёрмухаммедов А.А. **ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ И ПРИЧИН ОСЛОЖНЕНИЙ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТРАХЕОСТОМИИ**	Eshonhodjaev O.D., Khudaybergenov Sh.N., Ibadov R.A., Yormuhammedov A.A. **CONSOLIDATED FACTOR ANALYSIS OF THE FREQUENCY AND CAUSES OF COMPLICATIONS AFTER VARIOUS METHODS OF TRACHEOSTOMY**	180
Юсупова Д.З., Абдуллаев Ш.Ю. **АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РУБЦОВ КОЖИ ЛИЦА**	Yusupova D.Z. Abdullaev Sh.Yu. **ACTUAL ISSUES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATHOLOGICAL FACIAL SKIN SCARS**	189

ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	HYGIENE, SANITATION AND EPIDEMIOLOGY	
Ахмадалиева Н.О., Саломова Ф.И., Шарипова С.А., Болтаева Д.М., Рустамов А.А. **ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ТРУДА, ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ И УЛУЧШЕНИЕ РЕЗЕРВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА ПРОФЕССОРСКО-ПРЕПОДАВАТЕЛЬСКОГО СОСТАВА ВУЗОВ УЗБЕКИСТАНА**	Akhmadalieva N.O., Salomova F.I., Sharipova S.A., Boltaeva D.M., Rustamov A.A. **OPTIMIZATION OF LABOR CONDITIONS, PREVENTION OF DISEASES AND IMPROVEMENT OF RESERVE POSSIBILITIES OF THE PROFESSOR-TEACHING COMPOSITION OF UNIVERSITIES OF UZBEKISTAN**	195
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	**TO HELP A PRACTICAL DOCTOR**	
Бахритдинова Ф.А., Ибрагимов Н.К., Маткаримов А.К. **ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19**	Baxritdinova F.A., Ibragimov N.K., Matkarimov A.K. **OPHTHALMIC MANIFESTATIONS OF A COVID- 19**	199
Қиличев И.А., Матмуродов Р.Ж., Мирзаева Н.С., Мўминов Б.А., Жўраев Р.М. **ЕНГИЛ БОШ МИЯ ЖАРОҲАТИ ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАРНИНГ ҲАЁТ СИФАТИ ВА УНГА ТАЪСИР ҚИЛУВЧИ ХАВФ ОМИЛЛАР**	Qilichev I.A., Matmurodov R.J., Mirzaeva N.S., Muminov B.A. Juraev R.M. **QUALITY OF LIFE OF PATIENTS AFTER SUFFRED PERIOD OF PULMONARY CRANIAL INJURY AND RISK FACTORS AFFECTING ITS OUTCOME**	203

УДК: 617-71-089

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ПРИ ПТЕРИГИУМЕ

Бӣлалов Э.Н., Юсупов А.Ф., Нозимов А.Э., Орипов О.И.

ПТЕРИГИУМ ТАКРОРЛАНИШИНИНГ ПРОФИЛАКТИКАСИ

Билалов Э.Н., Юсупов А.Ф., Нозимов А.Э., Орипов О.И.

PREVENTION OF RECURRENT PTERYGIUM

Bilalov E.N., Yusupov A.F., Nozimov A.E., Oripov O.I.

Ташкентская медицинская академия, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр микрохирургии глаза

Мақолада птеригиум такрорланишининг олдини олиш усулларини тавсифлаш бўйича адабиётлар таҳлили берилган. Мақоланинг асосий йўналиши птеригиумэктомия билан боғлиқ бўлган рецидивнинг олдини олиш усулларига бағишланган. Хирургик амалиётларни бажариш жараёнидаги инобатга олиниши зарур бўлган асосий қоидалар берилган. Қанотсимон парданинг қайта ўсишини олдини олиш учун турли усуллар, жумладан физик ва медикаментоз моддалар таъсирининг самарадорлиги ҳам батафсил тавсифланган. β-нурланиш, аргон лазерли фотокоагуляция, эксимерлазерли фотоабляция, шунингдек, цитостатик дори воситалар ва ангиогенез ингибиторларини таъсирини ўрганиш билан боғлиқ ишларнинг натижалари берилган.

Калит сўзлар: *птеригиум, такрорланувчи птеригиум, хирургик даволаш, такрорланиш профилактикаси.*

This article provides an analysis of literature data on the description of methods for the prevention of pterygium recurrence. The main focus of the article is on relapse prevention methods associated with pterygium surgery itself. The basic principles that should be followed when performing operations are given. Studies of the effectiveness of various methods of physical and drug exposure in order to prevent re-growth of the pterygoid hymen are also described in detail. The results of studies of the effects of β-irradiation, argon laser photocoagulation, excimer laser photoablation, as well as the use of cytostatic agents and angiogenesis inhibitors are presented.

Key words: *pterygium, recurrent pterygium, surgical treatment, prevention of relapses.*

Профилактика рецидива птеригиума является важным аспектом его хирургического лечения. Вследствие высокой частоты рецидивирующего птеригиума офтальмологи на протяжении многих лет пытаются найти новый эффективный способ оперативного лечения с минимальным риском рецидивов [1,5]. В связи с этим для профилактики рецидивов птеригиума в офтальмохирургии предпринималось множество попыток внедрения дополнительных методов лечения с использованием физических факторов или медикаментозных средств.

С целью предупреждения рецидива при хирургическом удалении птеригиума рекомендуются следовать следующим принципам [3,9]:

- полное удаление фиброзной ткани с поверхности роговицы и склеры;
- полная облитерация кровеносных сосудов в зоне роста птеригиума во избежание повторного нарастания на роговицу;
- снижение воздействия этиологических факторов (ветер, пыль, солнце).

Достижение гладкой поверхности роговицы и склеры вследствие выскабливания ткани конъюнктивы является важным моментом в успешном хирургическом лечении птеригиума. Гладкая поверхность роговицы сама по себе предотвращает развитие синдрома «сухого глаза», что в свою очередь предупреждает рецидив птеригиума [4,11]. Для того чтобы достичь этого в хирургии птеригиума применялись специальные алмазные ножи, лезвие, установленное на ротаторе, а также метод радиохирургической вапоризации и абразии поверхности роговицы с помощью набора стоматологических каучуковых боров с алмазной крошкой [1,5,16].

В таблице 1 представлена сравнительная оценка преимуществ и недостатков различных модификаций хирургического лечения птеригиума по R. Nuzzi [23].

Одним из методов птеригиумэктомии является криодеструкция, которая представляет собой бескровное вмешательство, сохраняющее целостность ткани склеры и лимба, облегчающее проведение ламеллярной кератоэктомии и удаление субконъюнктивальных тканей, а также способствующее стимуляции анемизации склеральной области после операции. При использовании этого метода удавалось снизить риск развития рецидивов, уменьшить частоту роговичных помутнений, симблефарона и астигматизма в послеоперационном периоде, но одновременно с этим увеличивалось и количество разрывов склеры [7,9].

Применение β-облучения. Согласно пролиферативной теории патогенеза птеригиума [6], он рассматривался как новообразование, поэтому хирургическое лечение первичного птеригиума предлагалось дополнять дополнительными лучевой или химиотерапией.

β-облучение – наиболее старый способ адъювантной терапии, которая применяется после удаления птеригиума с «обнажением склеры». У специалистов нет единого мнения относительно оптимальной дозы и времени проведения β-облучения. Однако общим стремлением является оптимальное использо-

вание β-облучения для получения максимального эффекта при минимальных осложнениях [15].

S.B. Paryani, W.P. Scott [24] доказали, что у больных, получавших лучевую терапию по поводу первичного птеригиума, рецидивов заболевания не было. Механизм действия при этом направлен на профилактику развития неоваскуляризации, разрушение сформировавшихся капилляров, уменьшение образования фибробластов, которые являются ранними признаками рецидивирующего птеригиума.

Таблица 1

Преимущества и недостатки различных техник оперативного лечения при птеригиуме по R. Nuzzi

Метод	Преимущества	Недостатки
Техника обнажения склеры	Простота, меньшие затраты времени	Высокая частота рецидивов Боль и дискомфорт
Конъюнктивальный лоскут	Низкая частота рецидивов Благоприятный косметический эффект	Длительное время операции Возможны боль и дискомфорт Невозможность выполнения пациентам с измененной конъюнктивой Риск дислокации лоскута Трудности при закрытии больших дефектов
Амниотическая мембрана	Относительная простота выполнения Эффективна при закрытии крупных дефектов Не требует иссечения конъюнктивы для формирования лоскута Относительно меньшие затраты времени Возможность проведения пациентам с измененной конъюнктивой	Более высокая частота рецидивов (относительно конъюнктивального лоскута) Риск потери лоскута Возможны боль и дискомфорт

Лазерная терапия. Аргонлазерная фотокоагуляция с успехом применяется многими офтальмологами для лечения заболеваний переднего отрезка, в частности при васкуляризации роговой оболочки и птеригиуме. В течение 10 лет было выполнено 187 панфотокоагуляций ложа птеригиума, что позволило J.A. Hovanesian, C.E. Starr [17] утверждать, что этот метод является наилучшей профилактикой рецидива птеригиума. Они считают, что для получения хорошего эффекта должна быть произведена птеригиумэктомия с достижением гладкой поверхности роговой оболочки (при необходимости произведена ламеллярная кератопластика), и только после этого должна применяться лазерная фотокоагуляция. Были проведены исследования, в которых проводили аргонлазерную фотокоагуляцию конъюнктивальных сосудов и сосудов ложа птеригиума, без травматизации и ожогов склеры, и роговой оболочки [18,22].

J.A. Hovanesian и соавт. [17], сравнив результаты аргонлазерной фотокоагуляции и β-облучения собственно склеры после птеригиумэктомии, пришли к выводу, что аргонлазерная фотокоагуляция имеет большие преимущества перед β-облучением для профилактики рецидива птеригиума. При использовании лазерной фотокоагуляции склера остается практически интактной, тогда как при β-облучении возможно развитие некроза, истончения склеры, а в дальнейшем развитие помутнения хрусталика, вторичного иридоциклита и атрофия радужки.

W. Allam [9] сообщает о том, что при местной поверхностной лазерной терапии глубоких субконъюнктивальных кровеносных сосудов при первичном и рецидивирующем птеригиуме наблюдается уменьшение васкуляризации птеригиума без проведения хирургического вмешательства. Тем самым достигается задержка дальнейшего роста птеригиума.

Все более широкое применение находит лазерное лечение птеригиума в качестве самостоятельной методики. Е.Н. Семенова, Г.Ф. Гайсина [8] сообщают об использовании аргонового лазера для лечения начальных стадий птеригиума. При это потребность в хирургическом вмешательстве возникает лишь в 4,47% случаев.

Эксимерлазерная фотоабляция. Рецидив птеригиума может быть предупрежден при условии, если реэпителизация роговицы завершится раньше, чем конъюнктива достигнет лимба. Гладкая поверхность роговичной раны является условием быстрой эпителизации роговой оболочки. Эксимерлазерная фотоабляция используется для полировки поверхности роговицы после птеригиумэктомии, в результате чего достигается гладкая поверхность роговичной раны, которая затем быстрее эпителизируется, что предотвращает рецидив птеригиума.

Первое применение эксимерлазерной фотоабляции у 11 больных с рецидивирующим птеригиумом показало, что частота рецидивов была высокой и составляла 91% [13,14]. Исходя из этого, можно сделать вывод, что эксимерлазерная терапия не предотвращает рецидива птеригиума, хотя она быстро восстанавливает роговичную поверхность.

Также был предложен способ удаления птеригиума с помощью устройства для абразивной хирургии и «полировки» роговичного ложа эксимерным лазером с применением аллопланта. При этом в сроки наблюдения до 2-х лет отмечалось уменьше-

ние роговичного астигматизма, увеличение остроты зрения и отсутствие рецидивов [19].

Фотодинамическая терапия. На современном этапе широкое распространение в общеклинической практике получила фотодинамическая терапия (ФТД). ФДТ с применением фотосенсибилизаторов (ФС) чаще всего используется для лечения злокачественных новообразований различной этиологии. В так называемом «неопухолевом» направлении ФДТ следует отметить антимикробную фотодинамическую терапию, противовирусное, противомикотическое действие; применение в лечении нейротрофических нарушений при хронической венозной недостаточности нижних конечностей, терапии заболеваний двенадцатиперстной кишки и т.д. В офтальмологии ФДТ применяется при лечении субретинальной неоваскулярной мембраны, новообразованных сосудов роговицы, миопической макулопатии, эндофтальмита; в офтальмоонкологии – в лечении меланомы хориоидеи, опухолей век и орбиты [2,6].

Метод ФДТ выгодно отличается от традиционных способов: селективным воздействием на патологический очаг, отсутствием риска хирургического вмешательства, возможностью многократного повторения при необходимости лечебного сеанса и сочетанием в одной процедуре флюоресцентной диагностики и лечебного воздействия. Лечение лазером Visulas 690s (Carl Zeiss) с фотосенсибилизатором метиленового синего в комплексном лечении птеригиума впервые проводил Р.А. Жакыбеков в 2009 году. Полученные результаты свидетельствовали о том, что при проведении ФДТ в сочетании с эксимерлазерной шлифовкой поверхностных слоев роговицы количество рецидивов сократились до 5%. Одновременно уменьшается степень прогрессирования крыловидной плевы [1,7].

В зарубежной литературе имеются сообщения о результатах применения ФДТ в лечении птеригиума. В качестве фотосенсибилизатора использовано внутривенное введение визудина, облучение проводилось лазером с длиной волны 689 нм. Окклюзия сосудов птеригиума наблюдалась сразу после проведенной терапии. Через месяц реваскуляризация птеригиума отмечалась в 70% случаев, ФДТ повторяли после трехмесячного интервала. Отмечено, что ФДТ – безопасная процедура, задерживающая рост птеригиума, которая показана при птеригиумах I-II степени [13,16,23].

Антимитотические препараты. В настоящее время во всем мире распространение получил другой вид адъювантной терапии птеригиума – химиотерапия. В литературе первые сообщения о применении препаратов с цитостатическим эффектом появились в 60-х годах XX века. Отмечался хороший терапевтический эффект при комбинированном лечении с использованием препарата Тио-Теф. Тио-Теф (нитролиновая кислота или триэтилен-тиофосфорамид) является алкалоидом с активным антимитотическим действием, который останавливает рост сосудистого эндотелия [7,11,13].

При применении препарата в качестве дополнительного способа профилактики рецидива птеригиума после оперативного вмешательства в виде инстилляций каждые 3 часа в течение 8 недель использовался раствор препарата в концентрации 1:2000. При этом рецидив наблюдался только у 8% больных. Осложнения при использовании препарата были в виде конъюнктивальной инъекции и депигментации верхнего века с назальной стороны у лиц с темной кожей после долгого пребывания на солнце. Данные косметические дефекты ограничили и исключили применение препарата для профилактики рецидива птеригиума [13].

В настоящее время при лечении птеригиума применяют цитостатик митомицин С, являющийся антибиотиком с антинеопластическим действием, полученным из Streptomyces caespitosus. Он обладает антипролиферативной активностью, действуя на быстро размножающиеся клетки, вследствие чего останавливается рост гранулематозной ткани и предупреждается рецидив птеригиума. Препарат выборочно останавливает синтез белковых ДНК и РНК, таким образом, предотвращая деление и жизнедеятельность клеток. Его используют до операции, интраоперационно или в послеоперационном периоде [7,12,20].

Митомицин С для лечения птеригиума применили в своем исследовании F. De la Hoz, J.A. Montero [12]. Авторы пришли к выводу, что использование митомицина С после хирургического лечения птеригиума предупреждает его рецидив. Во время операции после отделения головки птеригиума от роговой оболочки, губку, пропитанную 0,02% митомицином С, помещали под дупликатуру конъюнктивы в течение 3-х минут. Через 35-55 месяцев рецидив возник в 12,5% случаев. Серьезных побочных действий не отмечалось, не учитывая появление точечного поверхностного кератита в раннем послеоперационном периоде у 15,6% больных. G. Koranyi, D. Artzén [20] при сравнительном изучении результатов лечения митомицином С в концентрации 0,02 и 0,04% пришли к заключению, что эффекты одинаковы.

Осложнения митомициновой терапии. F. De la Hoz, J.A. Montero [12] при применении 0,04% митомицина С 4 раза в день в течение 2-х недель у одного пациента наблюдали развитие склеральной язвы. При исследовании также была выявлена конъюнктивальная эпителиальная эрозия размером 2,5-4,0 мм. При интраоперационном введении препарата отмечались такие осложнения как вторичная глаукома, роговичный отек, перфорация роговицы, ирит, катаракта, из побочных эффектов – светобоязнь и боль.

На основании полученных данных не рекомендуются проводить такое лечение пациентам с предрасположением к изъязвлениям, больные с незаживающими ранами, с синдромом Шегрена, кератоконъюнктивитом, с угрями розацеа, атопическим кератоконъюнктивитом, герпетическим кератитом. Митомицин С также ограниченно должен применяться при агрессивных видах птеригиума.

Предпринимались попытки применения 5-фторурацила при лечении птеригиума. Однако при удалении птеригиума по Арльту в сочетании с интраоперационной инфильтрацией 25 мг/мл 5-фторурацилом частота рецидива составила 35,8%. Это указывает на отсутствие эффективности препарата

в указанной дозировке. 5-фторурацил – аналог пиримидина, останавливает рост и размножение фибробластов. Его антипролиферативный эффект является менее выраженным, чем у митомицина-С [20,23]. V.G. Valezi, S.A. Schellini [25] отметили, что 5-фторурацил является более токсичным по отношению к фибробластам, чем к эндотелиальным клеткам сосудов, в то время как митомицин С по отношению к этим видам клеток проявляет одинаковую токсичность [20].

V.G. Valezi, S.A. Schellini [25] изучали эффективность 5-фторурацила при рецидивирующем птеригиуме. После удаления птеригиума они немедленно вводили 5 мг препарата субконъюнктивально, затем в послеоперационном периоде использовали 5-фторурацил в виде глазных капель 4 раза в день в течение 4-х недель. Процент рецидивирующего птеригиума составил 4,16%. Авторы пришли к выводу, что применение 5-фторурацила для профилактики рецидива птеригиума является наиболее дешевым и эффективным методом только в сочетании с другими методами для профилактики рецидива птеригиума (β-облучение, лазерная фотокоагуляция, химиотерапия).

В таблице 2 представлена сравнительная оценка преимуществ и недостатков различных методов профилактики рецидивов птеригиума по R. Nuzzi [23].

Описан также способ применения 5-фторурацила, при котором во время операции после удаления головки птеригиума от роговицы производится 2 разреза на конъюнктиве, тело птеригиума удаляется, а роговицу очищается от остатков ткани. Целлюлозная губка, увлажненная 5-фторурацилом, оставляется на ложе птеригиума на 5 минут, затем удаляется. Участок промывается физиологическим раствором. При этом наблюдаются осложнения в виде раздражение конъюнктивы, поверхностного точечного кератита и истончения склеры. К тому же частота рецидивов после оперативного вмешательства остается высокой в течение 3-9 месяцев [13].

Аппликация 20% этанола к головке и телу птеригиума до иссечения и к склере после иссечения в течение минуты также сокращает частоту рецидивов. Используются обычно кольцевой разметчик оптической зоны и целлюлозная губка Merocel. Заживление роговицы при этом происходит значимо быстрее, чем при использовании митомицина С [7].

Таблица 2

Сравнительный анализ методов профилактики рецидивов при птеригиуме по R. Nuzzi

Метод	Преимущества	Недостатки
Местное введение митомицина С	Значительное снижение числа рецидивов	Малая толерантность к препарату Риск развития токсического эффекта Не может применяться в случаях тонкой склеры или наличия заболеваний роговицы
β-облучение	Значительное уменьшение количества рецидивов	Нет схем дозированного лечения Корнеосклеральная токсичность Возможность развития отдаленных токсических осложнений
Субконъюнктивальное введение анти-VEGF	Значительное снижение числа рецидивов Хорошая толерантность к препаратам Необходимость повторных введений препарата	Высокая стоимость Отсутствие схем терапии Временный эффект
Местное введение 5-фторурацила	Малая токсичность Эффективность при рецидивирующем птеригиуме	Эффективность спорна Ограниченный объем доказательной базы для лечения птеригиума Не может применяться в случаях тонкой склеры или при наличии заболеваний роговицы Недостаточно эффективный метод по сравнению с хирургическим

Интраоперационное или послеоперационное применение ингибиторов ангиогенеза. Учитывая данные о повышенной экспрессии VEGF в ткани птеригиума [21], перспективным кажется применение препаратов с анти-VEGF-активностью. Что касается препаратов-ингибиторов ангиогенеза, их использование обусловлено более высокими уровнями VEGF, обнаруженными в ткани птеригиума, по сравнению с нормальной конъюнктивой.

Ингибируя неоваскуляризацию, глазные капли бевацизумаба (анти-VEGF) могут быть эффективными в предотвращении рецидива после операции птеригиумэктомии. Для предупреждения рецидива птеригиума анти-VEGF, вероятно, может быть более безопасной альтернативой субконъюнктивальным инъекциям митомицина С и 5-фторурацила [10]. Однако исследований, посвященных применению ингибиторов ангиогенеза, не достаточно, необходимы дополнительные работы для оценки эффективности и безопасности использования как этанола, так и анти-VEGF препаратов.

Заключение

Таким образом, оценка эффективности местного воздействия различных физических факторов и медикаментов показала, что среди них нельзя выделить ни

одной методики, обеспечивающей наиболее выраженный эффект при профилактике рецидива птеригиума. Каждый дополнительный метод лечения, направленный на профилактику повторного роста птеригиума, имеет свои недостатки, которые могут быть связаны с осложнениями, местными побочными эффектами или доступностью. Многие из описанных методов профилактики по своей стоимости и трудоемкости превосходят саму операцию по иссечению птеригиума. В этой связи более рациональным для профилактики представляется использование наиболее эффективной техники хирургического вмешательства, которая заключается в иссечении птеригиума и закрытии дефекта конъюнктивы с помощью аутотрансплантата конъюнктивы с этого же глаза, что имеет наименьший риск рецидивов. Следовательно, разработка новых и совершенствование уже имеющихся техник хирургического лечения птеригиума остается актуальной проблемой.

Литература

1. Азнабаев Р.А., Файзуллина Ф.Ф., Сабиров О.К., Зайдуллин И.С. Профилактика повторного роста птеригиума при хирургическом лечении рецидивов // Современные технологии лечения заболеваний переднего и заднего сегментов глаза: Сб. науч. ст. по материалам междунар. науч.-практ. конф. – Уфа, 2008. – С. 636-638.
2. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Ватолин М.Н. Фотодинамическая терапия птеригиума // Современные технологии лечения заболеваний переднего и заднего сегментов глаза: Сб. науч. ст. по материалам междунар. науч.-практ. конф. – Уфа, 2008. – С. 139-144.
3. Дрожжина Г.И., Тройченко Л.Ф., Осташевский В.Л. и др. Ошибки в лечении птеригиума // Офтальмол. журн. – 2019. – №4. – С. 18-22.
4. Маложен С.А., Труфанов С.В., Крахмалева Д.А. Птеригиум: этиология, патогенез, лечение // Вестн. офтальмол. – 2017. – №5. – С. 76-83.
5. Петраевский А.В., Тришкин К.С. Способ хирургического лечения птеригиума // Офтальмохирургия. – 2012. – №4. – С. 28-32.
6. Петраевский А.В., Тришкин К.С. Птеригиум. Этиопатогенез, клиника, лечение // Волгоград: Панорама, 2018. – 96 с.
7. Порядин В.Р., Достовалов С.Н., Сенченко Н.Я., Юрьева Т.Н. Меры профилактики рецидива первичного прогрессирующего птеригиума // Практ. медицина. – 2012. – Т. 59, №4. – С. 115-117.
8. Семенова Е.Н., Гайсина Г.Ф., Сухов Н.А., Абдуллин Л.Л. Результаты комплексного лечения рецидивирующего птеригиума // Актуальные проблемы офтальмологии. Материалы науч.-практ. конф., посв. 70-летию заслуженного деятеля науки РФ и РБ, акад. М.Т. Азнабаева. – Уфа, 2009. – С. 543-545.
9. Allam W. Recurrence and complications of pterygium extended removal followed by extended conjunctival transplant for primary pterygia // Europ. J. Ophthalmol. – 2015. – Vol. 26, №3. – P. 203-208.
10. Banifatemi M., Razeghinejad M.R., Hosseini H., Gholampour A. Bevacizumab and ocular wound healing after primary pterygium excision // J. Ocul. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 27, №1. – P. 17-21.
11. Cornelius C. Recurrence Rate and Complications of Pterygium Extended Removal Followed by Extended Conjunctival Transplant // Cornea. – 2017. – Vol. 36, №1. – P. 101-103.
12. de la Hoz F., Montero J.A., Alio J.L. et al. Efficacy of mitomycin C associated with direct conjunctival closure and sliding conjunctival graft for pterygium surgery // Brit. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 23. – P. 25.
13. Fonseca E.C., Rocha E.M., Arruda G.V. Comparison among adjuvant treatments for primary pterygium: a network meta-analysis // Brit. J. Ophthalmol. – 2018. – Vol. 102, №6. – P. 748-756.
14. Fuest M., Liu Y., Yam G. et al. Femtosecond laser-assisted conjunctival autograft preparation for pterygium surgery // Ocul. Surface. – 2016. – Vol. 2. – P. 8-12.
15. Jürgenliemk-Schulz I.M., Hartman L.J, Roesink J.M. et al. Prevention of pterygium recurrence by postoperative single-dose beta-irradiation: a prospective randomized clinical double-blind trial // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2004. – Vol. 59, №4. – P. 1138-1147.
16. Ha S.W., Park J.H., Shin I.H., Kim H.K. Clinical analysis of risk factors contributing to recurrence of pterygium after excision and graft surgery // Int. J. Ophthalmol. – 2015. – Vol. 8, №3. – P. 522-527.
17. Hovanesian J.A., Starr C.E., Vroman D.T. The ASCRS Cornea Clinical Committee. Surgical techniques and adjuvants for the management of primary and recurrent pterygia // J. Cataract. Refract. Surg. – 2017. – Vol. 43, №3. – P. 405-419.
18. Kaufman S.C., Jacobs D.S., Lee W.B. et al. Options and adjuvants in surgery for pterygium: a report by the American Academy of Ophthalmology // Ophthalmology. – 2013. – Vol. 120, №1. – P. 201-208.
19. Kim K.W., Kim J.C. Current approaches and future directions in the management of pterygium // Int. J. Ophthalmol. – 2018. – Vol. 11, №5. – P. 709-711.
20. Koranyi G., Artzén D., Seregard S., Kopp E.D. Intraoperative mitomycin C versus autologous conjunctival autograft in surgery of primary pterygium with four-year follow-up // Acta Ophthalmol. – 2012. – Vol. 90, №3. – P. 266-270.
21. Livezeanu C., Crăiţoiu M.M., Mănescu R. et al. Angiogenesis in the pathogenesis of pterygium // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2011. – Vol. 52, №3. – P. 837-844.
22. Mohammed I. Treatment of pterygium // Ann. Afr. Med. – 2011. – Vol. 10, №3. – P. 197-203.
23. Nuzzi R., Tridico F. How to minimize pterygium recurrence rates: clinical perspectives // Clin. Ophthalmol. – 2018. – Vol. 12. – P. 2347-2362.
24. Paryani S.B., Scott W.P., Wells J.W. et al. Management of pterygium with surgery and radiation therapy. The North Florida Pterygium Study Group // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1994. – Vol. 28, №1. – P. 101-103.
25. Valezi V.G., Schellini S.A., Hata Viveiros M.M., Padovani C.R. Safety and efficacy of intraoperative 5-fluorouracil infiltration in pterygium treatment // Arq. Bras. Oftalmol. – 2009. – Vol. 72. – P. 169-173.

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ПРИ ПТЕРИГИУМЕ

Билалов Э.Н., Юсупов А.Ф., Нозимов А.Э., Орипов О.И.

Описаны данные литературы, посвященной описанию методов профилактики рецидивирования птеригиума. Основной акцент сделан на методах профилактики рецидивов, связанных с самой хирургией птеригиума. Приведены основные принципы, которыми следует руководствоваться при выполнении операций. Подробно проанализирована эффективность различных методов физического и медикаментозного воздействия с целью предотвращения повторного роста крыловидной плевы. Описаны результаты работ с исследованием действия β-облучения, аргон-лазерной фотокоагуляции, эксимерлазерной фотоабляции, а также применения цитостатических средств и ингибиторов ангиогенеза.

Ключевые слова: *птеригиум, рецидивирующий птеригиум, хирургическое лечение, профилактика рецидивов.*

ПОСЛЕОЖОГОВЫЕ КОНТРАКТУРЫ КОНЕЧНОСТЕЙ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И КОСМЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ

Тешаев О.Р., Жалилова З.Ш., Жалилов Ё.Д.

OYOQ-QO'LLARNING KUYISHDAN KEJINGI KONTRAKTURALARI, ULARNI FUNKCIONAL VA KOSMETIK TUG'RILASH

Teshaev O.R., Jalilova Z. Sh., Jalilov Y.D.

POST-BURNING LIMB CONTRACTURES, FUNCTIONAL AND COSMETIC CORRECTION

Teshaev O.R., Jalilova Z. Sh., Jalilov Y.D.

Ташкентская медицинская академия

Sharh maqolasida kuygan kontrakturalarni tasniflash va davolash bo'yicha 1975-2019 yillarda nashr etilgan ma'lumotlarning meta-tahlil natijalari keltirilgan. Tahlil shuni ko'rsatdiki, oyoq-qo'llarning kuyishdan keyingi chandiq deformatsiyalarining turli xil tasniflari mavjud va ular asosan zararlanish chuqurligi, organning faoliyatini buzilish darajasi va eng maqbul jarrohlik davolash usulini tanlash asosida yaratilgan. Meta-tahlil shuni ko'rsatdiki, agar oyoq-qo'llarning kontrakturalarini tasniflashda adabiyotda aniqliklar mavjud bo'lsa, konservativ va rekonstruktiv operatsiyalar uchun universal davolash algoritmi va shu jumladan, jarohatlardan keyin ulardan qachon foydalanish kerakligi bo'yicha aniqlik yo'q.

Kalit so'zlar: *kuyishdan keyingi kontraktura, deformatsiya, tasniflash, davolash algoritmi.*

The review article presents the results of a meta-analysis of published data in the period 1975-2019 on the classification and treatment of post-burn contractures. The analysis showed that there are various classifications of post-burn scar deformities of the limbs, and they were created mainly on the basis of the depth of the lesion, the degree of impaired function of the affected organ and the choice of the optimal surgical treatment. A meta-analysis showed that if there is clarity with the existing classifications of limb contractures, there is a lack of a universal treatment algorithm for both conservative and reconstructive surgery, including the timing of their use since the lesion.

Key words: *post-burn contracture, deformation, classification, treatment algorithm.*

Ожоговые травмы по-прежнему являются частой причиной травматизма, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода [34]. Пациенты с контрактурами по поводу ожогового рубца часто оказываются в маргинальном положении и испытывают трудности в получении образования и трудоустройстве [25].

Эта проблема особенно остра для пациентов с контрактурой верхней конечности. Рука – высокоспециализированный орган, описанный как третий глаз, с множеством тонких структур [16]. Недостаток каждой структуры в руке вызывает нарушение определенной, присущей именно ей, особенной функции, которая приводит к ухудшению как рутинных приемов, так и профессиональных действий, наработанных годами.

Реабилитация больных с последствиями ожогов остается актуальной и одной из самых сложных проблем реконструктивной и пластической хирургии. Последствия тяжелых контрактур и деформаций в виде нарушения функции конечностей, а также косметические дефекты становятся причиной нарушения психоэмоционального состояния, порождают чувство неуверенности, неполноценности, бесперспективности, уменьшают духовные и трудовые возможности личности, способствуя развитию заболеваний психосоматического происхождения [9,10,26].

Изучение результатов более 80 научных исследований, опубликованных в 1975-2019 гг. в электронной базе данных PubMed, носило характер мета-анализа всех полученных данных во времени и по количеству опубликованных статей.

Как показывает анализ, количество публикаций по указанной проблеме после 2000 года резко увеличилось. Мы постарались выделить наиболее значимые материалы, касающиеся классификации и методов лечения ожоговых контрактур, которые, на наш взгляд, сыграли важное практическое значение как в развитии пластической хирургии, так и в реабилитации пациентов.

Анализ данных литературы показал, что существуют различные классификации послеожоговых рубцовых деформаций. В 1947 году Б.В. Парин [5] классифицировал рубцовые стяжения конечностей, исходя из тяжести нарушения функции, предложив для каждого конкретного случая наиболее оптимальный метод хирургического лечения. К I степени он относил незначительные ограничения функции, вызванные небольшими рубцовыми тяжами, напрягающимися при предельных движениях конечностей. II степень определялась как ограничение движения конечности на 50%. Ш степень – резкое ограничением функции сустава, IV степень – движение в пораженном суставе почти полностью отсутствует в результате срастания двух смежных поверхностей.

Для приводящих контрактур плечевых суставов В.Ю. Мороз и соавт. [4] для правильного выбора метода хирургического вмешательства выделяют: 1) с преимущественным поражением передней и/или задней поверхности, 2) поражение свода купола, или медиальной части поверхности сустава, 3) тотальное поражение всей поверхности кожи вокруг сустава.

R.L. McCauley [22,23] степень тяжести ожоговой контрактуры кисти у детей оценивает от I до IV степе-

ни. Контрактуры I и II степени тяжести можно лечить с помощью обычной терапии, в то время как контрактуры III и IV степени тяжести автор разделил по характеру деформации на сгибательные, разгибательные и смешанные. По мнению автора, тяжелые контрактуры требуют более сложной реконструкции [23].

При контрактурах конечностей D.A. Hudson и соавт. [17] разделили их на легкие и тяжелые типы, исходя из сохранности движения в суставе менее или более 50% на основе их большого опыта в этой области и создали алгоритм лечебной тактики.

T. Zan и соавт. [36] считают необходимым классифицировать послеожоговые деформации кожи лица следующим образом: тип 1 – единичный рубцовый дефект; тип 2 – дефекты, которые затрагивают 2 соседние области; тип 3 – множественные дефекты; тип 4 – субтотальный дефект. Предложенная классификация, по мнению авторов, может помочь хирургу в тактике выбора оперативного пособия отдельно взятой анатомической области.

Мета-анализ данных литературы показывает историческое существование ряда методов лечения для сокращения контрактуры, включая внутриклеточную инъекцию кортикостероидов, применение антигистаминных препаратов, гидротерапию, динамическое или статическое шинирование, лазерную терапию, компрессионную терапию и самый эффективный вариант лечения для освобождения от контрактуры – хирургическое иссечение и реконструкцию [21].

Авторы считают, что дефект следует заменить так, чтобы ткани донора соответствовали текстуре, цвету и податливости ткани реципиента. Кожные лоскуты, в том числе свободные, соответствуют этим критериям для замены рубцовых тканей и восстановления результирующего дефекта после выпуска с подобными утверждениями согласны не все специалисты [29]. Проведенный нами системный мета-анализ литературы по данной проблеме показал, что до сих пор неясно, какие хирургические процедуры является наиболее эффективными. Также среди специалистов отсутствует согласованность по поводу сроков выполнения тех или иных выбранных методов лечения после полученной ожоговой травмы.

Одни авторы считают, что контрактура и гипертрофическое рубцевание увеличиваются до 6 месяцев после ожога, следовательно, за этот период пациенты должны быть под наблюдением [18]. Другие считают, что ограничение по времени не может быть применено, когда дефекты планируется покрыть полной толщиной или лоскутом [12,17,19].

Как описано в ряде статей [19,24], операции на лоскутах предпочтительнее трансплантации кожи с полной толщиной [20,28]. Открытое рандомизированное контролируемое исследование показало, что использование лоскута на основе перфоратора приводило к более эффективному снятию рубцовой контрактуры, чем кожные трансплантаты полной толщины [30,32]. Однако споры об оптимальных сроках и методах проведения пластических операций после ожоговой травмы, необходимых для сокращения времени медицинской реабилитации обожженных, до сих пор продолжаются [6,7,11].

Некоторые авторы считают, что при выборе метода хирургического лечения рубцовых деформаций и контрактур необходимо руководствоваться определенным алгоритмом, включающим в себя оценку функционального и косметического дефекта, определение последовательности (этапов) хирургического лечения, а также выбор оптимального метода оперативного пособия в зависимости от особенностей и локализации рубцового поражения [1,2].

М.И. Гречешников [3] на основании результатов лечения более 1200 пациентов разработал алгоритм, в основе которого лежит систематизация тактики лечения последствий ожоговой травмы, профилактика рецидивов и уменьшение времени реабилитации. Автор пришел к выводам, что 1) при значимых функциональных нарушениях, таких как микростомия, выворот верхних и/или нижних век, контрактура шеи и суставов конечностей, деформации кисти(ей) тяжелой степени, пациенту показано хирургическое лечение независимо от срока после заживления ожоговой раны, что не приводит к увеличению количества осложнений и рецидивов; 2) при отсутствии тяжелых функциональных нарушений, при незрелых рубцах (срок с момента травмы менее 6 мес.) предпочтительно консервативное лечение до момента полного стихания воспалительного процесса и созревания рубцов; 3) первым(и) этапом(ами) проводится хирургическое устранение функциональных дефектов, после их устранения осуществляется коррекция эстетических дефектов.

В литературе имеется также информация о хирургическом применении **«факторов роста»** (это эндогенные сигнальные белки, активно участвующие в заживлении ран) для предотвращения образования рубцов. Об использовании **«искусственной дермы»** в качестве каркаса есть сведения в сообщениях об одностадийной пересадке кожи [13,15]. Этот материал эффективен при дефектах кожи, которые сопровождаются обнажением глубоких структур и более хрупких локальных текстур тканей [8].

Использование **«экспандеров тканей»** для улучшения окончательного эстетического вида и функционального результата для реконструкции контрактуры шеи также приводит к уменьшению дефектов донорских участков [14,27].

Таким образом, существует множество полезных классификаций и алгоритмов, созданных в помощь реконструктивным хирургам в выборе подходящих реконструктивных методов после освобождения от контрактуры ожогового рубца. Эти алгоритмы являются попыткой упростить подход к восстановлению контрактуры. Преимущества и недостатки различных методов должны рассматриваться и сравниваться до принятия решения о лечении.

Анализ литературы по вопросу классификации послеожоговых контрактур показывает, что все они основаны на выборе оптимального метода хирургического лечения рубцовых контрактур, при этом делить их принято по степени функциональной не-

достаточности данного участка. Разница же в классификациях зависит от локализации пораженного участка тела. Вопрос классификации послеожоговых контрактур еще остается открытым, так как в зависимости от результатов применения и внедрения тех или иных инновационных методов лечения и их эффективности могут появиться другие виды классификации.

Среди специалистов нет единого мнения о том, какую терапию следует выбрать для какой контрактуры, когда следует начинать лечение и как долго оно должно продолжаться и как часто проводиться.

Анализ методик хирургического лечения последствий ожогов показал, что до сих пор нет точного ответа о сроках выполнения пластических операций. Наряду с множеством вариантов устранения различных рубцовых деформаций и контрактур, кожно-пластических способов закрытия ран, модификаций и комбинаций различных методик, нет универсального алгоритма, позволяющего четко определить последовательность этапов реконструктивно-восстановительных и лечебных процедур для ликвидации контрактуры конкретного участка тела.

По нашему мнению, в контексте проблем лечения ожоговых контрактур не может быть создан универсальный алгоритм лечения для всех пациентов. В данном случае мы должны придерживаться законов персонализированной медицины. То есть для каждого пациента, в каждом конкретном случае должен быть разработан индивидуальный алгоритм лечения с учетом локализации, глубины процесса и нарушения функции конкретного. Очень важно отметить, что все это требует от пластического хирурга не только высокого профессионализма в плане умения выполнять те или иные оперативные вмешательства, так как в персонализированной медицине этого качества недостаточно для излечения пациента. В успешности излечения пациентов огромное значение будет иметь многолетний стаж и опыт работы, включая владение глубокими медицинскими и научными знаниями, знакомство с историческими (удачными и неудачными) результатами в этой области, а также быть в курсе инновационных методов лечения любых заболеваний, что может оказаться применимым и в реконструктивной пластической хирургии.

Литература

1. Азолов В.В., Дмитриев Г.И. Хирургическое лечение последствий ожогов. – Н. Новгород, 1995. – 106 с.
2. Азолов В.В., Пономарева Н.А. Система реабилитации обожженных во всех периодах ожоговой болезни: Метод. указания. – Н. Новгород, 2001. – 28 с.
3. Грешников М.И. Алгоритм хирургического лечения больных с последствиями ожоговой травмы: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2015. – 110 с.
4. Мороз В.Ю., Шаробаро В.И., Старков Ю.Г., Юденич А.А. Новые подходы к баллонному растяжению тканей // Анналы хир. – 2003. – №3. – С. 69-70.
5. Парин Б.В. Оперативное лечение рубцовых контрактур. – М., 1962. – 336 с.
6. Шаробаро В.И. Этапность лечения послеожоговых рубцовых деформаций и контрактур // Проблемы микрохирургии: Тез. докл. 2-й междунар. симп. и Пленума пробл. комиссии микрохирургии межведомст. науч. совета по хирургии МЗ и СР и РАМН. М., 2004. – С. 102.
7. Шаробаро В.И., Мороз В.Ю., Отвагин И.В. и др. Сроки выполнения пластических операций после ожогов // Пластическая хирургия: Материалы Нац. конгресса. – М., 2011. – С. 31.
8. Akita S., Tanaka K., Hirano A. Lower extremity reconstruction after necrotising fasciitis and necrotic skin lesions using a porcine-derived skin substitute // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. – 2006. – Vol. 59. – P. 759-763.
9. Bai S.P.L., Gunasekaran R. Post burn flexion contracture of hand: a prospective study // Int. Surg. J. – 2019. – Vol. 6, №8. – P. 2823-2827.
10. Baryza M.J., Hinson M., Conway J., Ryan C.M. Five Year Experience with Burns from Glass Fireplace Doors in the Pediatric Population // J. Burn Care Res. – 2013. – Vol. 34, №6. – P. 607-611.
11. Costagliola M. General principles of burn reconstruction // Ann. Chir. Plast. Esthet. – 2011. – Vol. 56, №5. – P. 354-357.
12. De Lorenzi F., van den Hulst R., Boeckx W. Free flaps in burn recosntruction // Burns. – 2001. – Vol. 27. – P. 603-612.
13. Demircan M., Cicek T., Yetis M.I. Preliminary results in single-step wound closure procedure of full-thickness facial burns in children by using the collagen-elastin matrix and review of pediatric facial burns. // Burns. – 2015. – Vol. 41. – P. 1268-1274.
14. Gao J.H., Ogawa R., Hyakusoku H. et al. Reconstruction of the face and neck scar contractures using staged transfer of expanded "super-thin flaps" // Burns. – 2007. – Vol. 33. – P. 760.
15. Hamuy R., Kinoshita N., Yoshimoto H. et al. One-stage, simultaneous skin grafting with artificial dermis and basic fibroblast growth factor successfully improves elasticity with maturation of scar formation // Wound RepairRegen. – 2013. – Vol. 21. – P. 141-154.
16. Hariharan N.C., Sridhar R., Sankari B. et al. Reconstruction of postburn crippled hands: A study of functional outcome // Indian J. Burns. – 2018. – Vol. 26. – P. 9-14.
17. Hudson D.A., Renshaw A. An algorithm for the release of burn contractures of the extremities // Burns. – 2006. – Vol. 32. – P. 663-668.
18. Jordan R.B., Daher J., Wasil K. Splints and scar management for acute and reconstructive burn care // Clin. Plast. Surg. – 2000. – Vol. 27. – P. 71-85.
19. Kim D.Y., Jeong E.C., Kim K.S. Thinning of the thoracodorsal perforator-based cutaneous flap for axillary burn scar contracture // Plast. Reconstr. Surg. – 2002. – Vol. 109. – P. 1372-1377.
20. Kimura N. A microdissected thin tensor fasciae latae perforator flap // Plast. Reconstr. Surg. – 2002. – Vol. 109. – P. 69-77.
21. Lille S.T., Engrav L.H., Caps M.T. et al. Full-thickness grafting of acute eyelid burns should not be considered taboo // Plast. Reconstr. Surg. – 1999. – Vol. 104. – P. 603-645.
22. McCauley R.L. Reconstruction of the pediatric burned hand // Hand Clin. – 2009. – Vol. 25, №4. – P. 543-550.
23. McCauley R.L. Reconstruction of the pediatric burned hand // Hand Clin. – 2000. – Vol. 16, №2. – P. 249-259.
24. Nisanci M., Er E., Isik S. Treatment modalities for postburn axillary contractures and the versatility of the scapular flap // Burns. – 2002. – Vol. 28. – P. 177-180.
25. Peck M., Molnar J., Swart D. A global plan for burn prevention and care // Bull. Wld Health Organ. – 2009. – Vol. 87. – P. 802-803.
26. Scott J.R., Costa B.A., Gibran N.S. et al. Pediatric palm contact burns: a ten-year review // J. Burn Care Res. – 2008. – Vol. 29, №4. – P. 614-618.
27. Song B., Xiao B., Liu C. et al. Neck burn reconstruction with pre-expanded scapular free flaps // Burns. – 2015. – Vol. 41. – P. 624-630
28. Stekelenburg C.M., Jaspers M.E., Jongen S.J. et al. Perforator-based interposition flaps perform better than full-

thickness grafts for the release of burn scar contractures: a multicenter randomized controlled trial // Plast. Reconstr. Surg. – 2017. – Vol. 139. – P. 501e-509e.

29. Stekelenburg C.M., Marck R.E., Tuinebreijer W.E. et al. A systematic review on burn scar contracture treatment: searching for evidence // J. Burn Care Res. – 2015. – Vol. 36. – P. e153-161.

30. Teven C.M., Mhlaba J., O'connor A., Gottlieb L.J. The utility and versatility of perforator-based propellar flaps in burn care // J. Burn Care Res. – 2017. – Vol. 38. – P. 20-27.

31. Tsai F.C., Mardini S., Chen D.J. et al. The classification and treatment algorithm for post-burn cervical contractures reconstructed with free flaps // Burns. – 2006. – Vol. 32. – P. 626-633.

32. Waterston S.W., Quaba O., Quaba A.A. The ad hoc perforator flap for contracture release // J. Plast. Reconstr. Aesthet Surg. – 2008. – Vol. 61. – P. 55-60.

33. Woo S.H., Seul J.G. Optimizing the correction of severe postburn hand deformities by using aggressive contracture releases and fasciocutaneous free-tissue transfers // Plast. Reconstr. Surg. – 2001. – Vol. 107. – P. 1-8.

34. World Health Organization. Burns fact sheet. Available at: http://www.who. int/midiacentre/factsheets/fs365/en/.

35. Yang J.Y., Tsai F.C., Chana J.S. Use of free thin anterolateral thigh flaps combined with cervicoplasty for reconstruction of post burn anterior cervical contractures // Plast. Reconstr. Surg. – 2002. – Vol. 110. – P. 39-46.

36. Zan T., Li H., Gu B. et al. Surgical treatment of facial soft-tissue deformities in postburn patients: a proposed classification based on a retrospective study. // Plast. Reconstr. Surg. – 2013. – Vol. 66, N 6. – P.239-245.

ПОСЛЕОЖОГОВЫЕ КОНТРАКТУРЫ КОНЕЧНОСТЕЙ, ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И КОСМЕТИЧЕСКАЯ ИХ КОРРЕКЦИЯ

Тешаев О.Р., Жалилова З.Ш., Жалилов Ё.Д.

Приводятся результаты мета-анализа данных литературы, опубликованной в 1975-2019 гг., посвященной классификации и методам лечения послеожоговых контрактур. Проведенный анализ показал, что существуют различные классификаций послеожоговых рубцовых деформаций конечностей, которые учитывают преимущественно глубину поражения, степень нарушения функции пораженного органа и выбор оптимального хирургического лечения. В то же время при наличии ясности с существующими классификациями контрактур конечностей универсальный алгоритм лечения, как консервативного, так и реконструктивной хирургии, включая сроки его проведения, отсутствует.

Ключевые слова: *послеожоговая контрактура, деформация, классификация, алгоритм лечения.*

УДК: 616.441-006.6:577.21-036.22 (575.1)

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Алтиев Ф.Ф., Гафур-Ахунов М.А.

QALQONSIMON BEZ SARATONI MOLEKULYAR-GENETIK MARKERLARI

Altiev F.F., G'ofur-Oxunov M.A.

MOLECULAR GENETIC MARKERS OF THYROID CANCER

Altiev F.F., Gafur-Axunov M.A.

Бухарский филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, Ташкентский институт усовершенствования врачей

Qalqonsimon bez saratoni (QBS) - endokrin organlarning eng keng tarqalgan yomon sifatli o'smasi. Barcha lokalizatsiyali yomon sifatli o'smalari orasida QBS ulushi 1-1,5% tashkil qiladi. Dunyoning turli mamlakatlarida QBS kasalligining yillik o'sishi 2 dan 12% gacha o'zgarib turadi Rossiya Federatsiyasida so'nggi yillarda QBS yillik o'sish sur'ati yiliga o'rtacha 3,5% Shunday qilib, 1998 yilda Rossiya Federatsiyasida 6,5 ming birlamchi QBS aniqlangan bo'lsa, 2007 yilda-8,5 ming kishini tashkil qiladi. Rossiyada QBS uchrash chastotasi yiliga 100 ming aholi boshiga 6,1% tashkil qiladi.

Kalit so'zlar: *qalqonsimon bez saratoni, molekulyar-genetik markerlar, diagnostika.*

Thyroid cancer (TC) is the most common malignant tumor of the endocrine organ. The share of TC among malignant tumors of all localities is 1-1. The annual increase in the incidence of TC in various countries of the world varies from 2 to 12%. In the Russian Federation, in recent years, the incidence of TC has been leading in terms of annual growth rates, which has recently averaged 3.5% per year. For example, in 1998, about 6.5 thousand cases of thyroid cancer were registered in the Russian Federation for the first time, and in 2007 - 8.5 thousand. The incidence of TC in the Russian Federation is 6.1 cases per 100 thousand population per year. According to various authors, the peak incidence of thyroid cancer occurs at the age of 41-45 years, but there are frequent cases of diagnosis of malignant tumors of the thyroid gland (thyroid) in young, adolescent and even childhood. Thyroid cancer is much more common in women (female: male ratio = 3:1), which is explained by the peculiarities of the hormonal status.

Key words: *thyroid cancer, diagnosis and treatment, gene mutations.*

Рак щитовидной железы (РЩЖ) – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль эндокринных органов (Чиссов В.И., Румянцев П.О., 2005; Davies, Welch, 2006). Доля РЩЖ среди злокачественных опухолей всех локализаций составляет 1-1,5% (Давыдов М., Аксель Е.М., 2007; Kilfoy et al., 2008). Ежегодный прирост заболеваемости РЩЖ в различных странах мира варьирует от 2 до 12% (Netea-Maier R.T. et al., 2008; Sprague B.L. et al., 2008). В Российской Федерации (РФ) в последние годы заболеваемость РЩЖ лидирует по ежегодным темпам прироста, который составляет в среднем 3,5% в год (Чиссов В.И., Румянцев П.О., 2007). Так, в 1998 году в РФ было зарегистрировано около 6,5 тысяч впервые выявленных случаев РЩЖ, а в 2007 году – 8,5 тысяч. Заболеваемость РЩЖ в РФ составляет 6,1 случая на 100 тыс. населения в год (Чиссов В.И., 2007). Пик заболеваемости РЩЖ, по разным данным, приходится на возраст 41-45 лет, но нередки случаи диагностики злокачественных опухолей щитовидной железы (ЩЖ) в молодом, юношеском и даже детском возрасте. Рак щитовидной железы значительно чаще встречается у женщин (соотношение женщин и мужчин 3:1), что объясняется особенностями гормонального статуса.

Поиск генетических аномалий, обусловливающих наследственную предрасположенность к развитию РЩЖ, является клинически востребованным направлением фундаментальной медицины. В результате таких исследований выявлено, что в этиологии медуллярного рака ЩЖ часто играют роль наследуемые (терминальные) мутации в протоонкогене RET (Machens et al., 2001; Dotto, 2008; Nose, 2011). Мутация V600E в гене B-RAF в большинстве случаев обнаружена и преобладает в папиллярных карциномах, она также выявляется в анапластических и слабодифференцированных формах РЩЖ (Xing M., 2007).

Очевидно, что без изучения молекулярных и генетических причин и механизмов канцерогенеза рака ЩЖ нельзя ожидать значительного прогресса в диагностике и лечении больных РЩЖ. Речь идет, прежде всего, об исследовании мутаций в специфичных для РЩЖ онкогенах (RET, BRAF), а также инактивации генов онкосупрессоров (RBI, pl6/CDKN2a, pl5/CDKN2b, pl4/ARF, CDH1 и др.).

В последние годы наметилось еще одно направление в ранней диагностике онкологических заболеваний. Это связано с недавним открытием в геноме человека генов, кодирующих регуляторные молекулы – микроРНК, которые негативно регулируют экспрессию многих генов. Показано, что микроРНК участвуют почти во всех биологических процессах в клетке в норме и при разных патологических состояниях. Согласно современным представлениям, нарушение экспрессии отдельных микроРНК, регулирующих онкогены и раковые супрессорные гены, является одним из механизмов канцерогенеза. Более того, сами микроРНК могут выступать в роли как онкогенов, так и супрессоров опухолевого роста (Krutovskikh, Herceg, 2010).

Большинство видов рака ЩЖ происходят из фолликулярного эпителия, при этом наиболее рас-

пространенной является папиллярная карцинома (~80%), за ней следует фолликулярная карцинома (~15%) [4]. Анапластический рак – наиболее редкая, агрессивная форма рака ЩЖ, которая характеризуется наличием недифференцированных клеток с высоким уровнем митоза. Характерна для старшей возрастной группы, часто возникает в результате накопления мутаций при длительном течении дифференцированных форм [5].

За исключением семейных форм медуллярного рака ЩЖ, в большинстве случаев причиной рака ЩЖ являются спорадические мутации. На сегодняшний день ТАБ узла является наиболее быстрым, точным, экономически доступным и достаточно безопасным методом цитологической диагностики природы узловых образований ЩЖ на дооперационном этапе. С целью унификации результатов цитологического исследования в 2009 г. представлена система Bethesda Thyroid Classification для оценки результатов цитологического исследования ЩЖ [6]. Система Bethesda выделяет шесть стандартных диагностических категорий с оценкой риска развития рака ЩЖ в каждой категории. Однако приблизительно в 25% случаев ТАБ не позволяет исключить рак ЩЖ, относя результаты цитологического исследования к одной из трех категорий заключений: атипия неопределенного значения (III категория); фолликулярная неоплазия (IV категория) или подозрение на злокачественную опухоль (V категория) [7]. Такие пациенты подвергаются повторным пункциям и диагностической тиреоидэктомии, которые сопряжены не только с экономическими тратами, но и с риском серьезных хирургических осложнений в 2-10% случаев, а большинству из них требуется назначение пожизненной заместительной терапии левотироксином натрия. Эти данные, безусловно, подтверждают острую необходимость улучшения предоперационного диагностического обследования пациентов с узловым зобом, особенно с «неопределенным» цитологическим диагнозом.

Ряд исследований показал возможность использования молекулярно-генетического исследования для диагностики рака ЩЖ при неопределенных и сомнительных результатах ТАБ [2-6]. Последние клинические рекомендации Американской тиреоидологической ассоциации (ATA) 2016 г. рекомендуют исследовать панель из семи мутаций генов (BRAF, NRAS, HRAS, KRAS, RET/PTC1, RET/PTC3, PAX8/PPARγ) в качестве дополнительного метода для стратификации риска малигнизации узлового образования в случае неопределенного заключения цитологического исследования [8]. Исследования последних лет завершились разработкой с помощью технологии секвенирования следующего поколения (NGS) новых диагностических панелей, таких как AFIRMA и ThyroSeq v3. Панель AFIRMA включает исследование экспрессии мРНК 167 генов, а ThyroSeq v3 – ДНК и РНК 112 генов на различные мутации. Данные панели показали высокую чувствительность и специфичность для диагностики рака у больных с узловыми образованиями ЩЖ, которые имели «неопределенный» цитологический диагноз [9]. На сегодняшний день наиболее изученными мутациями при папиллярном раке ЩЖ являются точечные мутации генов BRAF и RAS, а также перестановки генов RET/PTC.

BRAF – точечные мутации гена BRAF выявляются в 40-45% случаев папиллярного рака ЩЖ. Это наиболее распространенное молекулярно-генетическое изменение для данной злокачественной опухоли [10]. BRAF представляет собой серин/треонин киназу семейства белков RAF – один из участников сигнального пути Ras-Raf-MAPK. Точечные мутации BRAF обычно включают нуклеотид 1799, что приводит к замене валина на глутамин в остатке 600 (V600E) [11]. Мутация V600E активирует BRAF-киназу, что приводит к продолжительной стимуляции MAPK-пути и в конечном итоге туморогенезу [12]. Впервые мутация гена BRAF описана для меланомы, а позже и для других раков, в том числе ЩЖ. Мутация BRAF V600E, как правило, представлена в классическом варианте папиллярной карциномы и высококлеточном варианте; редко – в фолликулярной карциноме [11]. Эта мутация встречается также в низкодифференцированных и анапластических карциномах ЩЖ [13]. Определение точечных мутаций BRAF в высокодифференцированных и низкодифференцированных опухолях может свидетельствовать о том, что данная мутация происходит на начальных этапах онкогенеза. Мутация BRAF V600E не идентифицирована в фолликулярных карциномах и доброкачественных образованиях ЩЖ, что может свидетельствовать о том, что данная мутация является специфическим маркером папиллярного рака и связанных с ними типов опухолей [11].

Другие мутации BRAF, в том числе точечная мутация K601E, небольшие вставки в рамке или делеции вокруг кодона 600 и AKAP9/BRAF перестройки встречаются в редких случаях папиллярных карцином (1-2%) [14]. Мутация K601E выявлена в одном случае в фолликулярной аденоме [15].

Мутация BRAF V600E также может иметь прогностическое значение в диагностике карцином ЩЖ. Хотя ассоциация BRAF V600E с агрессивным течением и плохим прогнозом при папиллярном раке ЩЖ на сегодняшний день является предметом обсуждения. Ряд исследований показал ассоциацию данного генетического маркера с агрессивным течением опухоли, в том числе с экстратиреоидным распространением, поздней стадией на момент постановки диагноза, метастазированием в лимфатические узлы и отдаленными метастазами [16]. BRAF V600E может быть независимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода лечения и рецидивов опухоли, даже на первых стадиях заболевания [17], а также независимым высокого риска смерти, связанной с опухолью [18].

В исследовании G.M. Howell и соавт., включавшем 219 пациентов с папиллярным раком ЩЖ, показана ассоциация BRAF мутации с рецидивом в группе пациентов пожилого возраста (>65 лет). C.J. O'Neill (2010) показал большой риск повторных хирургических вмешательств у пациентов с BRAF V600E-

позитивными опухолями [19]. По данным L. Yip (2009), BRAF-положительные пациенты чаще нуждались в повторной операции по поводу рецидива/персистенции заболевания, в отличие от BRAF-отрицательных пациентов, в связи с чем высказано предположение, что дооперационное определение мутации BRAF V600E может быть показанием к расширению первоначального плана хирургического лечения, послеоперационной радиойодтерапии в более высокой дозировке, супрессивной терапии, более тщательного наблюдения [20,21]. Показано прогностическое значение определения точечных мутаций BRAF при T1-папиллярных карциномах, карциномах диаметром ≤2 см, в том числе при папиллярных микрокарциномах.

Мутация BRAF V600E ассоциирована с экстратиреоидным распространением и метастазированием в лимфатические узлы при T1-папиллярных карциномах [16], есть сообщения о подобной корреляции при микрокарциномах [22]. В систематическом обзоре и мета-анализе 14 публикаций, включавших 2470 пациентов с папиллярным раком ЩЖ из 9 разных стран, показано, что пациенты с BRAF V600E-позитивными опухолями чаще имели ассоциацию с высоким риском рецидивов по сравнению с пациентами без мутаций (соответственно 24,9 и 12,6%), риск рецидива у пациентов с данной мутацией варьировал от 11 до 40% (в среднем 26,5%), в то время как у пациентов без мутаций – от 2 до 35% (в среднем 9,5%) [23].

RAS-мутации являются второй наиболее распространенной мутацией, обнаруженной в образцах ТАБ узлов ЩЖ. Семейство человеческих генов RAS включает в себя гены HRAS, KRAS и HRAS. Эти гены кодируют внутриклеточные G-белки, проводящие сигналы от клеточного рецептора тирозинкиназы и G-сопряженных рецепторов по MAPK, PI3K/AKT и другим сигнальным путям. Активирующие точечные мутации в генах RAS распространены в опухолях человека: мутации KRAS в кодонах 12/13 преобладают в большинстве видов рака, в то время как мутации NRAS в кодоне 61 и HRAS в кодоне 61 мутации чаще выявляются в опухолях ЩЖ. При этом мутации генов RAS имеют место при всех типах злокачественных опухолей ЩЖ эпителиального происхождения. Мутации RAS выявляются как в злокачественных, так и в доброкачественных новообразованиях ЩЖ, представлены в 40-50% фолликулярных карцином и 20-40% фолликулярных аденом [24]. Реже мутации RAS выявляются в онкоцитарных вариантах фолликулярных поражений. Эти мутации чаще встречаются при фолликулярном раке и фолликулярном варианте папиллярного рака. Мутации RAS встречаются в 10-20% папиллярных карцином ЩЖ, практически все из которых относятся к фолликулярному варианту [25,26].

Ряд исследователей показали более высокую частоту мутации RAS в низкодифференцированном и недифференцированном папиллярном раке ЩЖ, чем в высокодифференцированном, однако небольшая выборка пациентов в этих исследованиях не позволяет установить прогностическую роль. Тем не менее, по некоторым данным ,мутация гена RAS может предрасполагать, к дедифференцировке и агрессивному поведению высокодифференцированного рака, оправдывая хирургическое удаление RAS-положительных фолликулярных аденом [25,26].

RET/PTC-положительные папиллярные карциномы, как правило, обнаруживаются в более молодом возрасте, имеют классическое папиллярное гистологическое строение и часто метастазируют в лимфатические узлы [26]. RET протоонкоген кодирует клеточную мембрану рецептора тирозинкиназы и хорошо экспрессируется в парафолликулярных или С-клетках ЩЖ. В фолликулярных клетках RET может быть активирован с помощью хромосомной перестройки RET/PTC, что способствует активации MAPK-сигнального пути. Из 11 известных RET/PTC-перестроек наиболее часто в тиреоидных карциномах встречаются RET/PTC1 и RET/ PTC3. RET/PTC1 встречается в 60-70% всех случаев RET/PTC-положительных карцином, RET/PTC3 присутствует в 20-30% случаев, на остальные перегруппировки приходится около 5% [21].

Данные о распространенности RET/PTC в опухолях ЩЖ сильно варьируют. Это несоответствие может быть связано с неоднородным распределением RET/PTC-перестроек внутри опухоли, различной чувствительности методик обнаружения, а также разными географическими и этническими группами [23]. RET/PTC1 наиболее часто встречается при классическом гистологическом варианте папиллярного рака ЩЖ, в то время как RET/PTC3-перестройка – при солидном варианте, характеризующемся более агрессивным течением при манифестации [21]. RET/PTC-перестройки часто встречаются при раке ЩЖ после радиационного воздействия (50-80%), а также у детей и лиц молодого возраста (40-70%). В частности, RET/PTC3 часто встречался в случаях детского папиллярного рака ЩЖ после аварии на Чернобыльской АЭС [23]. Перестройки RET/PTC также определялись в фолликулярном варианте папиллярного и фолликулярного рака ЩЖ.

Прогностическая роль RET/PTC до конца не изучена, однако опухоли, несущие перестройки RET/PTC, редко прогрессируют до низкодифференцированного и недифференцированного рака ЩЖ. По некоторым данным, обнаружение RET/PTC1 связано с благоприятным поведением папиллярного рака [23]. В отличие от BRAF- и RAS-мутаций, RET/PTC1-перегруппировки связаны с очень низкой вероятностью дедифференцировки в папиллярных карциномах [26], однако RET/PTC3-перегруппировка может предрасполагать к дедифференцировке и более агрессивному течению [34]. Корреляция между RET/PTC-перегруппировкой и прогнозом папиллярного рака ЩЖ требует дальнейшего уточнения.

Pax8/PPARγ-перегруппировка происходит в результате транслокации t (2; 3) (Q13, P25), что приводит к слиянию гена Pax8 и рецептора гена – активатора пролиферации пероксисом (PPARγ) [15]. Эта перегруппировка идентифицируется в 30-40% случаев обычных фолликулярных карцином и реже в онкоцитарных вариантах. Pax8/PPARγ-положительные фолликулярные карциномы чаще выявляются в бо-

лее молодом возрасте, имеют небольшой размер и чаще дают сосудистую инвазию [16,17]. Pax8/PPARγ-перегруппировка также присутствует в небольшом проценте случаев фолликулярного варианта папиллярных карцином [17] и фолликулярных аденом [16]. Pax8/PPARγ-положительные фолликулярные аденомы обычно имеют толстую капсулу и иммунофенотипическую характеристику злокачественных новообразований ЩЖ; предполагают, что эти опухоли представляют собой рак in situ или ранее не диагностированную фолликулярную карциному [16]. Pax8/PPARγ и RAS точечные мутации являются непересекающимися мутациями в фолликулярных карциномах; это говорит о том, что такие злокачественные опухоли возникают по двум различным молекулярным путям, каждый из которых инициирован либо Pax8/PPARγ-перегруппировкой, либо мутацией RAS [17].

В некоторых исследованиях перегруппировка ассоциировалась с мультифокальным течением и сосудистой инвазией, однако нет достаточных данных о прогностической роли Pax8/PPARγ при высокодифференцированном раке [18].

TERT – впервые эта мутация описана в 2013 году при различных вариантах рака ЩЖ [19]. Частота точечных мутаций TERT C228T и C250T при дифференцированном раке ЩЖ, по разным данным, достигает 7,5-25%, эта частота выше при низкодифференцированных и недифференцированных карциномах, что может указывать на агрессивное течение опухоли. Исследование T. Liu и соавт. [14] показало отсутствие мутации C228T в доброкачественных опухолях и при медуллярном раке ЩЖ. При этом мутация C228T определялась в 11,7% папиллярных карцином, 11,4% фолликуллярных карцином, в 37,5% низкодифференцированных раков и в 42,6% анапластических карцином. Мутация C250T встречается намного реже [19]. В крупном исследовании показано, что сосуществование BRAF V600E- и TERT-мутаций связано с агрессивным течением рака ЩЖ и плохими клиническими исходами папиллярного рака ЩЖ [20].

В американской и китайской когортах пациентов отмечалась связь мутации промотора TERT и мутации BRAF V600E с папиллярным раком ЩЖ, кроме того, выявлено частое сосуществование в опухолях обеих мутаций [11,22]. Аналогичная картина зафиксирована в португальской популяции [23]. Однако в ряд исследований обнаружена обратная зависимость между мутациями промотора TERT и BRAF V600E, а сосуществование TERT- и BRAF V600E-мутаций не ассоциировалось с повышенной агрессивностью или худшими исходами по сравнению с наличием только мутации TERT [24].

Геномная и опухолевая (соматическая) ДНК сравниваются по специфическим хромосомным локусам на наличие или потерю одного аллеля в паре. Затем предполагается, что утраченный сегмент хромосомы может содержать опухоль супрессорный ген. Примером может служить ген множественной эндокринной неоплазии типа 1 (MEN-1) и недавно идентифицированный ген PTEN. Большинство мутаций, обнаруживаемых в опухолях щитовидной железы, происходят в соматической (выделенной из опухоли) ДНК. Наследуемые мутации, напротив, характерны для наследственных заболеваний, таких, как синдром множественной эндокринной неоплазии тип II (MEN-II). На рост опухолей щитовидной железы также оказывают влияние (H, Ki и N ñ RAS) 21 kД протеины (p21) с нуклеотид связывающей активностью, участвующие в процессе передачи информации от поверхности клетки к ядру. Все эти гены онкогенно активируются в результате замены 1 аминокислоты в кодонах 12, 61 и реже в кодонах 13 или 59 [2].

Активация RAS онкогенов в результате точечной мутации, по данным разных лабораторий, присутствует приблизительно в 30% спонтанных эпителиальных опухолей щитовидной железы, являясь наиболее частым генетическим изменением при этом типе опухолей. Мутации, которые в спонтанных опухолях щитовидной железы являются транзициями и трансверсиями, распределены между 3 RAS генами с одинаковой частотой (11-15%). Мутации RAS встречаются в фолликулярных аденомах, папиллярных и фолликулярных карциномах с приблизительно одинаковой частотой.

Щитовидная железа так же, как и толстая кишка, является тканью, в которой мутации RAS наблюдаются и в доброкачественных опухолях [3]. В отличие от других исследователей, H.G. Suarez и соавт. нашли более высокую частоту RAS мутаций в спонтанных папиллярных карциномах. Это объясняется различным потреблением йода в разных странах мира. Изучение опухолей щитовидной железы у пациентов после лучевой терапии показало, что активирующие мутации генов RAS встречаются в 30% случаев, и они сходны с наблюдаемыми мутациями в спонтанных доброкачественных или злокачественных опухолях. Challeton и соавт. показали, что все три RAS-гена мутируют с одинаковой частотой в злокачественных радиационно-обусловленных опухолях так же, как и в случае спонтанных опухолей. Между тем механизм, в результате которого происходит мутация RAS, по- видимому, различен между спонтанными и радиационно-обусловленными опухолями. Также доказано, что продукт мутантного гена RAS, ras протеин, стимулирует рост и ингибирует дифференциацию эпителиальных клеток щитовидной железы [1,8,10]. Протоонкоген RET локализован в сегменте хромосомы 10q11.2 и кодирует протеин, структурно относящийся к трансмембранным рецепторам с тирозинкиназной активностью [14,15].

Недавно было показано, что его лигандом является нейротрофный фактор (GDNF) и неуртурин (neurturine) [16]. В эпителиальных опухолях щитовидной железы было выявлено восемь форм онкогенной активации RET протоонкогена, которые были обозначены как RET/PTC1 до RET/PTC8 [17]. Все эти активированные формы протоонкогена появляются в результате специфических онкогенных перестроек, соединяющих тирозинкиназный домен ret с 5′ доменом различных генов. 5′ домен чужеродных генов, действуя как промотер, постоянно активирует тирозинкиназную активность RET, в

нормальных условиях не регистрируемую в фолликулярных клетках щитовидной железы.

Недавно было описано 2 новых активирующих гена, ELKS и PCM-1, участвующих в перестройках RET/PTC [18,19]. Исследования опухолей щитовидной железы у лиц, пострадавших после аварии на Чернобыльской АЭС, выявили RET/PTC перестройки в 55-85% опухолей, все они были папиллярными карциномами [21,22,23]. RET/ PTC3 был наиболее частым химерным геном во всех исследованиях, большинство остальных генных перестроек были RET/ PTC1 и RET/ PTC2. В спонтанных папиллярных карциномах частота RET/PTC1 и RET/PTC3 была приблизительно одинаковой (соответственно 48 и 45%).

При исследовании 19 карцином и 20 аденом от пациентов, получавших лучевую терапию в анамнезе, общая частота RET/PTC перестроек не отличалась значительно от наблюдаемой в постчернобыльских опухолях (около 64%). Между тем, наиболее часто выявляемым химерным геном был RET/PTC1 (78%), а не RET/ PTC3. Более того, 45% радиационно обусловленных (в результате лучевой терапии) фолликулярных аденом содержали RET/PTC1 ген. Онкоген MET Ген MET кодирует трансмембранный белок с тирозинкиназной активностью, являющийся рецептором фактора роста гепатоцитов (HGF), который обладает сильным митогенным действием. Гиперэкспрессия рецепторного белка met-HGF обнаруживается в 70% случаев папиллярного рака щитовидной железы, возможно, обусловливая рост и метастазирование опухоли [12-15].

Мутации антионкогена TP53, кодирующего протеин p53, достаточно часто встречаются в опухолях человека. Роль протеина p53 заключается в остановке клеточного цикла деления в фазе G1, что позволяет репарировать поврежденную ДНК. В случае невосстановимых, больших повреждений генома запускается процесс апоптоза клетки. Протеин p53 является фактором транскрипции и наиболее частыми мутациями, которые связаны с развитием рака, касаются домена, который связывается с ДНК. Потеря одного аллеля с точечной мутацией в остающемся аллеле наиболее характерна для инактивации p53. При опухолях щитовидной железы инактивация p53 играет роль в процессе потери дифференциации или трансформации в анапластический фенотип. Мутации TP53 при папиллярном раке щитовидной железы выявляются с частотой от 0 до 75%. Мутации TP53 часто встречаются при недифференцированных и низкодифференциированных карциномах [12-14], в культурах клеток рака щитовидной железы [14,15], но редко (менее 10%) в дифференциированных карциномах [16]. Поэтому мутации TP53 связывают с плохим прогнозом заболевания, и их выявление при раке щитовидной железы должно стать основанием для более радикального лечения.

Отмечено также, что мутации гена TP53 могут вызываться наружным облучением и выявляются более часто в папиллярном раке щитовидной железы у пациентов, которые пострадали в результате Чернобыльской катастрофы [17,18]. Антионкогены p16 (INK4a, MTS1) и p15 (INK4b, MTS2) являются регуляторами клеточного цикла, которые вовлечены в процесс канцерогенеза щитовидной железы. В то же время их повреждение более характерно для культуры клеток рака ЩЖ и менее характерно для опухолей щитовидной железы [19]. Специфический для щитовидной железы ген натрий йод симпортера (SIS) был недавно клонирован, и есть данные о его роли в развитии зоба и дифференцированного рака щитовидной железы. Сниженная экспрессия SIS иРНК (информационной РНК) была выявлена при раке щитовидной железы, но мутации в гене SIS пока не были обнаружены [22,23]. Поэтому проводятся дальнейшие исследования по выявлению причин низкой экспрессии протеина SIS при раке щитовидной железы.

Таким образом, развитие рака щитовидной железы представляет собой сложный многостадийный процесс, в котором принимает участие большое количество механизмов дисрегуляции жизнедеятельности клеток щитовидной железы под влиянием наружных и внутренних факторов. Мутации генов RAS, RET, TRK играют ведущую роль в развитии как спонтанного, так и радиационо-обусловленного рака щитовидной железы.

Литература

1. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению (много) узлового зоба у взрослых (2015 г.) // Эндокрин. хирургия. – 2016. – №1 (10). – С. 5-12.
2. Agrawal N., Akbani R., Aksoy B.A. et al. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma // Cell. – 2014. – Vol. 159, №3. – P. 676-690.
3. Amacher A.M., Goyal B., Lewis J.S. et al. Prevalence of a hobnail pattern in papillary, poorly differentiated, and anaplastic thyroid carcinoma // Amer. J. Surg. Pathol. – 2015. – Vol. 39, №2. – P. 260-265.
4. Asioli S., Erickson L.A., Sebo T.J. et al. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, iImmunohistochemical, and molecular study of eight cases // Amer. J. Surg. Pathol. – 2010. – Vol. 34, №1. – P. 44-52.
5. Chen J.H., Faquin W.C., Lloyd R.V., Nosé V. Clinicopathological and molecular characterization of nine cases of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma // Mod. Pathol. – 2011. – Vol. 24, №5. – P. 739-749.
6. Cibas E.S., Ali S.Z. NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology // Amer. J. Clin. Pathol. – 2009. – Vol. 132, №5. – P. 658-665.
7. Fukushima M., Ito Y., Hirokawa M. et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma in Japan: an 18-year experience at a single institution // Wld J. Surg. – 2009. – Vol. 33, №5. – P. 958-962.
8. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // Thyroid. – 2016. – Vol. 26, №1. – P. 1-133.
9. Jiang C., Cheng T., Zheng X. et al. Clinical behaviors of rare variants of papillary thyroid carcinoma is associated with survival: a population-level analysis // Cancer Manag. Res. – 2018. – Vol. 10. – P. 465-472.
10. Kimura E.T., Nikiforova M.N., Zhu Z. et al. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for con-

stitutive activation of the RET/PTC – RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63, №7. – P. 1454-1457.

11. Knauf J.A., Ma X., Smith E.P. et al. Targeted expression of BRAFV600E in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation // Cancer Res. – 2005. – Vol. 65, №10. – P. 4238-4245.

12. Lee Y.S., Kim Y., Jeon S. et al. Cytologic, clinicopathologic, and molecular features of papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: 10 case reports and systematic literature review // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2015. – Vol. 8, №7. – P. 7988-7997.

13. Lino-Silva L.S., Domínguez-Malagón H.R., Caro-Sánchez C.H., Salcedo-Hernández R.A. Thyroid gland papillary carcinomas with «micropapillary pattern», a recently recognized poor prognostic finding: clinicopathologic and survival analysis of 7 cases // Hum. Pathol. – 2012. – Vol. 43, №10. – P. 1596-1600.

14. Liu X., Bishop J., Shan Y. et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers // Endocrinol. Relat. Cancer. – 2013. – Vol. 20, №4. – P. 603-610.

15. Lubitz C.C., Economopoulos K.P., Pawlak A.C. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: an institutional case series and molecular profile // Thyroid. – 2014. – Vol. 24, №6. – P. 958-965.

16. Michels J.J., Jacques M., Henry-Amar M., Bardet S. Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma // Hum. Pathol. – 2007. – Vol. 38, №2. – P. 212-219.

17. Miki H., Oshimo K., Inoue H. et al. Diagnosis and surgical treatment of small papillary carcinomas of the thyroid gland // J. Surg. Oncol. – 1993. – Vol. 54, №2. – P. 78-80.

18. Namba H., Nakashima M., Hayashi T. et al. Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88, №9. – P. 4393-4397.

19. Nikiforov Y.E., Ohori N.P., Hodak S.P. et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96. – P. 3390-3397.

20. Nikiforova M.N., Mercurio S., Wald A.I. et al. Analytical Performance of the ThyroSeq v3 Genomic Classifier for Cancer Diagnosis in Thyroid Nodules // Cancer. – 2018.

21. Nikiforova M.N., Nikiforov Y.E. Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer // Thyroid. – 2009/ – Vol. 19, №12. – P. 1351-1361.

22. Noone A.M., Cronin K.A., Altekruse S.F. et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013 // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2017 – Vol. 26, №4. – P. 632-6341.

23. Pillai S., Gopalan V., Smith R.A., Lam A.K. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma – an update of its clinicopathological features and molecular biology // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2015. – Vol. 94, №1. – P. 64-73.

24. Teng L., Deng W., Lu J. et al. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: molecular profiling and comparison to classical papillary thyroid carcinoma, poorly differentiated thyroid carcinoma and anaplastic thyroid carcinoma // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, №13. – P. 22023-22033.

25. Vuong H.G. Kondo T., Pham T.Q. et al. Prognostic significance of diffuse sclerosing variant papillary thyroid carcinoma: a systematic review and metaanalysis // Europ. J. Endocrinol. – 2017. – Vol. 176, №4. – P. 431-439.

26. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer // Endocrinol. Relat. Cancer. – 2005. – Vol. 12, №2. – P. 245-262.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Алтиев Ф.Ф., Гафур-Ахунов М.А.

Развитие рака щитовидной железы представляет собой сложный многостадийный процесс, в котором принимает участие большое количество механизмов дисрегуляции жизнедеятельности клеток щитовидной железы под влиянием наружных и внутренних факторов. Мутации генов RAS, RET, TRK играют ведущую роль в развитии как спонтанного, так и радиационно-обусловленного рака щитовидной железы. Очевидно, что без изучения молекулярных и генетических причин и механизмов канцерогенеза рака щитовидной железы нельзя ожидать значительного прогресса в диагностике и лечении больных.

Ключевые слова: *рак щитовидной железы, диагностика и лечение, мутации генов.*

УДК: 618.19-006.6-037

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНО-ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гафур-Ахунов М.А., Юсупова Д.Б., Гафур-Ахунова К.М.

СУТ БЕЗИ САРАТОНИНИНГ БИРЛАМЧИ ТАРҚАЛГАН ТУРЛАРИНИ ДАВОЛАШДА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВ

Гафур-Ахунов М.А., Юсупова Д.Б., Гафур-Ахунова К.М.

A MODERN VIEW OF THE TREATMENT OF PRIMARY DISSEMINATED BREAST CANCER

Gafur-Akhunov M.A., Yusupova D.B., Gafur-Akhunova K.M.

Ташкентский институт усовершенствования врачей, Ташкентский областной филиал РС-НПМЦОиР

Мақолада бирламчи-тарқалган сут бези саратонида даволашга замонавий ёндошув баён қилинган. Келтирилган статистик маълумотларга кўра, дунёнинг турли давлатларида ўртача 10%миқдорида сут бези саратонининг бирламчи – тарқалган тури аниқланади (IV босқичда). Аксарият холатларда бу T3-4N1-3M1 босқичда ва регионар лимфатик тугунларда метастазлар аниқланган беморлардир. Бирламчи – тарқалган сут бези саратонида аксарият холатларда метастазлар суякларда, ўпкада, жигарда ва бир неча аьзоларни зарарланиши билан кечади. Ҳозирги кунга қадар даволаш стандартлари ишлаб чиқилмаган ҳамда бу йўналишда даволаш тактикасини аниқлашда ҳар ҳил фикрлар билдирилади. Мақолада Халқаро кўплаб марказлараро илмий текшириш – тадқиқотлар натижалари ва клиник таклифлар сут бези саратонини бирламчи –тарқалган турида қандай бўлиши ва уларни натижалари келтирилган, бунда катта эътибор ўсмани биологик табиатига қаратилган.

Калит сўзлар: *сут бези саратонини бирламчи – тарқалган тури, суяклар, ўпкага, жигарга метастазлар, умумий яшовчанлик, прогрессиясиз ўтган давр,радикал мастэктомия, сут бези резекцияси, кимётерапия, гормонотерапия.*

The article deals with the treatment of primary disseminated breast cancer. Statistics are presented that in various countries around 10% of patients treat stage IV disease. In most cases, these are patients with T3-4 and multiple metastases in the lymph nodes. Metastases are most often detected in bones, lungs, and liver, and several organs are also affected. Standards have not yet been developed and therefore there are disagreements regarding the tactics of treating patients in this category. The article presents data from multicenter scientific research and clinical recommendations for the treatment of patients with primary disseminated breast cancer, taking into account the biological characteristics of the tumor.

Key words: *primary disseminated breast cancer, bone metastases, lungmetastases, livermetastases, general survival, time without progression, radical mastectomy, chemotherapy, breast resection, hormone therapy.*

Рак молочной железы (РМЖ) относится к наиболее распространённым формам злокачественных новообразований в мире. Если в мире (по данным ВОЗ, 2018) ежегодно регистрируется 18 млн новых случаев различных форм злокачественных новообразований, то 2,03 млн (11,3%) – это случаи РМЖ. К сожалению, число больных с этим заболеванием увеличивается с каждым годом, и по прогнозам ВОЗ к 2030 году число ежегодно регистрируемых больных может увеличиться до 2,5 млн. И это происходит, несмотря на то, что во многих странах мира широко проводятся скрининговые исследования [5].

Пятилетняя выживаемость больных раком молочной железы зависит от стадии. При I стадии этот показатель составляет 84-100%, II стадии – 65-80%, III стадии – 45-50%, IV стадии – 15-20% (ESMO, 2009) [3].

У 9% пациенток, страдающих РМЖ, уже на ранней стадии (опухоль 0,5 см) выявляются отдаленные метастазы. Метастазирование происходит еще до клинического проявления опухоли и определяется скоростью ее роста [10]. В России в 2015 году РМЖ занимал 1-е место в структуре онкологической заболеваемости у женщин (20,9%). В структуре смертности от злокачественных новообразований у женщин наибольший удельный вес также принадлежит РМЖ (16,7%).

По данным В.М. Мерабишвили, у значительного числа больных в России (11,5%) РМЖ выявляется на IV стадии.

На основании полученных отчетов установлено, что в динамике отмечается рост заболеваемости больных РМЖ в Узбекистане. Если в 2009 году были зарегистрированы 2105 больных РМЖ, то в 2018 году их число увеличилось до 2932. За 10 лет выявлены 20809 первичных больных РМЖ. К 2018 году на диспансерном учете состояли 18598 больных РМЖ. В 2009 году IV стадия диагностирована у 9% больных, в 2018 году этот показатель составил 11%. Изучение 5-летней выживаемости в динамике показало, что в 2009 году она составила 46%, в 2018 г. – 45%. За 10 лет показатель 5-летней выживаемости не повысился.

По разным источникам, около 11% больных на момент установления диагноза имеют метастатическую болезнь. Медиана выживаемости больных с метастатическим процессом составляет около 20 месяцев (от 18 до 24 месяцев) [12]. По данным многих авторов, местно-распространённый рак является основной причиной ранней диссеминации опухоле-

вого процесса. Прогрессирование опухолевого процесса в 30% случаев наблюдается при N0 процессе, а при наличии N1 – в 70% случаев. При наличии микрометастазов они реализуются в среднем на 19-21 месяц быстрее, чем при раннем раке молочной железы – в среднем через 37-42 месяца. В отличие от узловой формы при отечно-инфильтративной форме наблюдается ранняя диссеминация опухоли. При этом отмечается диффузное распространение опухоли по тканям молочной железы и раннее метастазирование, неблагоприятный исход заболевания [28].

Существенное влияние на первичную генерализацию опухоли оказывает количество метастазов в регионарных лимфатических узлах.

10-летняя безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы с отсутствием метастазов в лимфоузлах составляет 55%, с поражением 1-3 узлов – 40%, с поражением 4-10 узлов – 20%, с поражением более 10 узлов – 8%.

При планировании лечения больных этой категории преимущество отдается системной терапии, и на момент установления диагноза больным удалять первичную опухоль обычно рекомендуется, но в некоторых случаях (распад, кровотечение) выполняются санационные операции. Операции на первичном очаге направлены на ликвидацию осложнений или их предупреждение [7,16].

В последние годы было показано, что оперативное вмешательство на первичном очаге при первично-диссеминированном (ПДРМЖ) достоверно увеличивают общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) [17,18,22].

Несколько десятилетий назад диагноз диссеминированного РМЖ был практически приговором, средняя продолжительность жизни не превышала 15 месяцев, более 3-х лет удавалось прожить 15% больным, а более 5 лет – лишь 10%. Теперь средняя продолжительность жизни больных ПДРМЖ составляет 51 месяц, а 3- и 5-летняя общая выживаемость при некоторых формах (метастазирование в кости, мягкие ткани) достигает соответственно 61 и 40% [24,27].

Изучение влияния операций на первичном очаге на выживаемость у больных с ПДРМЖ показал, что медиана общей выживаемости пациентов с резекцией молочной железы и лимфодиссекцией (n=29) равна 76 месяцам, с мастэктомией и лимфодиссекцией (n=62) – 42 месяцам. Медиана ВБП – соответственно 43 и 26 месяцев (p=0,353). По некоторым данным, объём операции на первичном очаге не влияет на показатели выживаемости [19,20].

Е.В. Черновой [12] на основании результатов многофакторного анализа были определены наиболее значимые критерии, влияющие на прогноз и продолжительность жизни. По мнению автора, оптимальным можно считать удаление первичной опухоли у больных ПДРМЖ с исходным статусом по ECOG 0-1:

- с неосложненным РМЖ: размеры первичного очага 2-5 см: РЭ (+) и и/или РП (+) 6 с метастатическим поражением только одного органа: с 1-3 отдалёнными метастазами суммарно; получивших на первом этапе системное противоопухолевое лечение; достигших объективного эффекта (ПР+ЧР) на фоне I линии химиотерапии. Удаление первичной опухоли на пике комбинированного и комплексного лечения у больных ПДРМЖ имеет практическую значимость, увеличивает продолжительность жизни у определённых категорий пациенток.

Удаление первичной опухоли при поражении одного органа достоверно увеличивает ОВ и ВБП. Медиана ОВ оперированных и не оперированных равна соответственно 85 и 38 месяцам (p=0,026), ВБП – 61 и 11 месяцам (p=0,009). При поражении двух и более органов статистических различий в ОВ и ВБП в зависимости от операции не выявлено.

Удаление первичной опухоли целесообразно выполнять после системного лечения: медиана ОВ у больных ПДРМЖ, оперированных на первом этапе лечения, равна 34 месяцам, после системной терапии – 82 месяцам, медиана ВБП достигла соответственно 26 и 76 месяцев [21,22].

Больных после неоадъювантной химиотерапии и лучевой терапии с хорошим клиническим эффектом (ПР+ЧР) после I линии химиотерапии ОВ и ВБП значительно больше, чем без клинического эффекта.

Хирургическое лечение больных ПДРМЖ с метастазами в кости коррелирует с увеличением ВБП, с метастазами в печень – с увеличением ОВ в сравнении с не оперированными пациентами.

По данным И.С. Давиденко [2], для повышения эффективности лечения раннего метастатического рака молочной железы необходимо учитывать медико-биологические особенности опухолевого процесса, что позволит своевременно обосновать целесообразность применения таргетной терапии в комплексном лечении.

В алгоритм комплексного лечения больных раком молочной железы T1N1-3M1 целесообразно включать при высоких показателях HER2/или 1+, 2+, 3+ и VEGF в неоадъювантном и адъювантном режиме полихимиотерапии (TAD,FAC) в сочетании с герцептином, авастином [2].

Метастазы в кожу более чувствительны к химиотерапии по схеме TAD, а в кости по схеме FAC.

По некоторым данным [5], при запущенном раке молочной железы химиотерапия и гормонотерапия являются основными методами лечения, позволяющими значительно продлить жизнь больной и улучшить ее качество. У 10-25% женщин с диссеминированным раком молочной железы возможно достижение полной регрессии опухоли с длительным безрецидивным периодом. Наиболее эффективной схемой лечения I линии являются антрациклины или таксаны. При гиперэкспрессии HER2/neu назначение герцептина повышает эффективность лечения на 42-60%.

По данным Р.В. Орловой [8], лечение больных диссеминированным раком молочной железы представляет собой одну из наиболее сложных проблем клинической онкологии.

Средняя продолжительность жизни больных с момента выявления метастазов по-прежнему не превышает 3-х лет. При этом более 5 лет живут 25-30%, более 10 лет – 10% больных. Медиана выжива-

емости больных, получивших современное лечение при ПДРМЖ, на 3-4 месяца больше, чем нелеченых больных.

Концепция неизлечимости диссеминированного рака молочной железы определяется выбором методов лечения, основной целью которого является максимальное продление жизни и облегчение симптомов заболевания. В связи с этим лечение должно быть этапным, рациональным, последовательным, адекватным, перспективным, своевременным и комплексным.

Основным принципом лечения ПДРМЖ является системный подход, то есть проведение изначально химиотерапии, но нельзя забывать и о локальном подходе к лечению (лучевая терапия, циторедуктивное хирургическое лечение), который улучшит качество жизни больной и увеличить её продолжительность [2,4].

Во многих публикациях доказана целесообразность хирургического лечения у определенной части больных метастатическим РМЖ. Более 25% пациенток после такой терапии живут 15 лет и более. Однако сегодня нет четкого представления о значимости циторедуктивных операций при диссеминированном РМЖ.

Существует несколько патофизиологических обоснований целесообразности удаления первичнойопухоли при ПРРМЖ. Одно из них базируется на наблюдениях об обратной корреляции выживаемости и количества метастазов, а также пораженных органов и систем. Известны результаты целенаправленных иммунологических исследований об активации иммунной системы и улучшении соматического статуса после удаления первичной опухоли. Установлено, что некоторые опухоли, в том числе РМЖ, способны индуцировать иммуносупрессию и за счет секреции цитокинов ускорять прогрессирование болезни. Выявлена прямая корреляция между степеню иммуносупрессии и количеством циркулирующих микрометастазов опухоли [13,14].

В 2015 году R. Badwe и соавт. опубликовали результаты исследования NCT00193778, проведенного в Мумбае в 2005-2013 гг., в которое были включены 350 пациенток с ПРРМЖ. В группе up-front выполнялось оперативное лечение, за исключением случаев, когда опухоль была нерезектабельна. Таким пациенткам на I этапе проводили 6-8 циклов химиотерапии, при регрессе опухоли больную включали в исследование.

При среднем периоде наблюдения 23 месяца достоверных различий в показателях выживаемости в группах не получено: средняя продолжительность жизни составила 19,2 месяца в группе оперированных больных и 20,5 месяца – в контрольной группе (p=0,79).

Авторы не рекомендуют удаление первичной опухоли при ПРРМЖ в качестве рутинной практики, в том числе у больных, ответивших на проведенную front-line химиотерапию. Однако следует отметить, что продолжительность наблюдения за пациентками недостаточна для окончательных выводов.

Второе рандомизированное исследование, в которое включены 274 больных ПРРМЖ, проведено в Турции как многоцентровое в 2007-2013 гг. Результаты были представлены в 2016 г. на ASCO. В этом исследовании после оперативного лечения зарегистрировано статистически достоверное увеличение медианы выживаемости с 37 до 46 месяцев (p=0,01).

Наиболее значимые улучшения показателей выживаемости после операции наблюдались у больных с РЭ+ и/или РП+, HER-2/neu – статусом опухоли, а также при метастатическом поражении только опорно-двигательного аппарата [1]. Значимыми оказались биологические характеристики опухоли, число отдаленных метастазов и «чистота» краев резекции.

После удаления первичной опухоли относительный риск смерти снижался на 39%, 3-летняя выживаемость – 35% у пациенток после хирургического лечения с «чистыми» краями резекции, 26% – в группе с признаками опухолевого роста в краях резекции и 17,3% – среди не оперированных больных (p=0,0001).

Было отмечено, что даже при изолированном поражении костей и наличии менее 3-х метастатических очагов оперативное вмешательство уменьшает продолжительность жизни, а также способствует дальнейшему развитию отдаленных метастазов (медиана продолжительности жизни 11,3 мес. у оперированных и 19,8 мес. у не оперированных (ОР 1,42; 95% ДИ 1,08-1,85; p=0,012)).

Отмечено также, что общая выживаемость на 34% была выше в 1-й группе (ОР 0,66; 95% ДИ 0,49-0,88, p=0,005).

За 5летний период наблюдения результаты существенно отличались и составили соответственно 41,6% у оперированных и 24,4% у не оперированных пациенток (медианы общей продолжительности жизни – соответственно 46 и 37 мес.) [25,26].

При анализе результатов выявлено значительное увеличение общей выживаемости в группе хирургического лечения при положительных РЭ, РП (ОР 0,64, 0,46–0,91, p=0,01), отрицательном HER2 (95% ДИ 0,38–0,86; p=0,006), единичных метастазах в костях (ОР 0,47, 95% ДИ 0,23–0,98; p=0,04), а также у больных моложе 55 лет. По мнению авторов, именно такие пациентки являются наилучшими кандидатами для удаления первичной опухоли.

Все больные были разделены на группы в зависимости от лечения: гормональная терапия, химиотерапия, лучевая терапия, хирургическое лечение и сочетание нескольких методов.

Медиана продолжительности жизни пациенток, которым было выполнено удаление первичной опухоли, составила 25 месяца, а у 105 (67%) не оперированных больных – 13 месяцев (logrank p=0,06). Медиана времени жизни у 37 женщин, получивших только химиотерапию, составила 21 месяц, у 14 больных, которые получали химиотерапию и лучевую терапию, – 40 месяцев, у 33 пациенток после химиотерапии и хирургического лечения – 22 месяца.

Еще W. Halsted (1905) предположил, что РМЖ – локальная болезнь. Опухолевые клетки, отделяясь от первичного очага, дают начало отдаленным метастазам, что доказывает необходимость его удаления. B.H. Ly, N.P. Nguyen (1998), проанализировав 14 научных работ, посвященных этой проблеме, сообщили, что медиана общей продолжительности жизни увеличи-

вается с 12,6-28,3 месяцев среди пациенток, не получивших хирургического лечения, до 25-42 месяцев у больных, у которых первичный очаг был удален.

В России в 2011 году рак молочной железы IV стадии впервые в жизни выявлен у 9,1% больных. Основной задачей лечения этих пациенток является продление жизни и улучшение ее качества. Приоритет при планировании специальной терапии у больных РМЖ IV стадии принадлежит системному лечению, которое может быть дополнено локальными методами. На момент постановки диагноза удалять первичную опухоль обычно не рекомендуется. Тем не менее, в некоторых случаях выполняются санационные операции. Показаниями к удалению первичного очага являются борьба с местными осложнениями (распад опухоли, кровотечение) и локальный контроль первичной опухоли. Показано, что наряду с системным специальным лечением удаление первичной опухоли достоверно увеличивает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. И только в двух исследованиях отмечено, что операция достоверно не увеличивает выживаемость больных [12,14].

Медиана ОВ больных, которым выполнено удаление первичного очага, с РЭ(+) (n=41) в опухоли равна 67 месяцам, с РЭ(-) (n=40) – 50 месяцам. (p=0,0491). Медиана ВБП у них достигала соответственно 40 и 26 месяцев (p=0,0517). Таким образом, опухоли могут быть не только источником отдаленных метастазов, но и результатом самообсеменения. Необходимо провести хорошо спланированное проспективное исследование, чтобы пересмотреть мнение о целесообразности удаления первичной опухоли в комплексном лечении больных ПДРМЖ [23].

Гематогенное метастазирование рака молочной железы характеризуется многообразием поражения отдаленных органов и тканей: легких (6,3-31,8%), печени (35-40%), костей (5,2-27,6%), реже яичников, кожи. Лечение больных метастатическим раком молочной железы (МРМЖ) представляет собой одну из наиболее сложных проблем клинической онкологии [9,11].

В середине прошлого века считалось, что удаление первичного очага у больных раком молочной железы IV стадии нецелесообразно, так как это не оказывает существенного влияния на общую выживаемость, а, напротив, может стимулировать дальнейший рост метастазов.

Было проведено исследование, доказавшее, что удаление первичной опухоли значительно увеличивает общую выживаемость (5-летняя выживаемость составила 18% против 7% в группе пациенток, у которых хирургическое вмешательство не проводилось) (p<0,001).

Другое исследование включало 9734 больных МРМЖ, наблюдавшихся с 1988 по 2003 г. У пациенток, которым выполнялось хирургическое удаление первичного очага(47%), медиана выживаемости оказалась значительно лучше и составила 36 месяцев по сравнению с 21 месяцем у больных без хирургического лечения (p<0,001) [18,19].

Изучалась общая выживаемость, преимущества хирургического удаления первичного очага и состояние краев резекции. Пятилетняя выживаемость у группы женщин, подвергнутых хирургическому вмешательству, при отсутствии опухолевых клеток в краях резекции составила 27%, при их наличии – 16%, у женщин с неизвестным статусом краев резекции – 12%, у не оперированных пациенток – 12% (p=0,0002) [2,28].

По мнению Н.А. Климова [7], имеется возможность хирургического лечения метастатического рака молочной железы. При выполнении паллиативной операции на первичном очаге у больных ПДРМЖ 3-летняя выживаемость повышается на 24%, 5-летняя выживаемость на 31%.

У больных, подвергнутых операции на первичном очаге при ПДРМЖ, прогностическими факторами являются количество отдаленных метастазов, их локализация, экспрессия РЭ/РП, HER2/neu, молекулярный тип опухоли, ответ на предоперационную системную терапию (полный/частичный регресс), вид системного лечения, «чистота» краев резекции при выполнении мастэктомии. Наибольший эффект получен при метастазах в мягкие ткани и кости, РЭ/РП «+», отсутствии экспрессии HER2/neu, хорошим ответом на предоперационное лечение и «чистыми» краями резекции.

Операции на отдаленных метастазах в кости целесообразны только при одиночном костном очаге и возможности его радикального удаления и абляции. У этих больных выживаемость на 23 месяца больше, чем у лиц контрольной группы. Основным критерием отбора больных для лечения являются «чистые» края резекции при удалении первичной опухоли, положительные рецепторы (РЭ/РП+), люминальный тип А и использование новых схем системной терапии, которые увеличивают медиану выживаемости до 46 месяцев против 19 месяцев при использовании только системной терапии. При остеометастатическом РМЖ целесообразно выполнение мастэктомии и метастазэктомии (факторы: репродуктивный возраст, хороший ответ на лечение, одиночный метастаз, люминальный подтип А) [6,20].

Выполнение хирургического лечения на метастазах в легких увеличивает ОВ и ВБП на 23 месяца по сравнению с контролем. Автор утверждает, что удаление первичной опухоли целесообразно после проведенной предоперационной системной терапии.

Лечение метастазов опухоли в кости должно проводиться (операции) только при одиночных поражениях или при наличии осложнения (в позвоночнике, патологических переломах трубчатых костей).

Е.А. Ивановой [6] изучена клинико-биологическая характеристика рецидивно-диссеминированного РМЖ. В исследование включены 739 больных, имевших рецидив и диссеминации опухоли после лечения первичной опухоли T0-4N0-2M0. При этом иммуногистохимическое исследование проведено 189 больным. Больные разделены на 4 группы. У больных с тройным негативным типом чаще, чем у больных с люминальным А типом встречалось поражение легких (33,3±7,3% и 17,2±5,0%), а в группе с амплицирующим типом достоверно реже отмечалось поражение кожи (0 и 20±6,81%), а также периферических лимфоузлов (10,3±9,0 и 28,6±7,6%).

Местный рецидив при люминальном В типе выявлялся чаще, чем при люминальном А типе (45,8±6,5 и 25,8±5,2%).

При первичной диагностике РМЖ диссеминация обнаруживается у 6% пациенток, а среди оперированных по поводу ранних стадий РМЖ – у 30-50%. Эффективность лекарственного лечения составляет – 15%. По данным А.М. Гарина (1999), до настоящего времени нет общепринятых стандартов лечения этой патологии.

79,5% больных, имевших положительные результаты РЭ и РП, переживали 3-летний период, 63,6% – 5-летний период, в 34,1% – 10-летний период. При отрицательных значениях 25 и 10% больных не переживали 10- и 15-летний период. При положительных рецепторах РЭ/РП+ показатель ВБП был самым длительным – 96,6±15,2 месяца, при отрицательном рецепторном статусе – 38,4±6,7 месяца.

ОВ и ВБП были значительно снижены у HER2/neu положительных по сравнению с HER2/new отрицательными пациентками.

При ПДРМЖ высокий уровень HER2/neu сочетался с высокой степенью злокачественности.

Частота и сроки диссеминации опухолевого процесса у больных РМЖ коррелирует с размерами первичной опухоли и наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы, а также степенью выраженности клинического эффекта предоперационной химиотерапии. Количество курсов химиотерапии должны быть не менее 4-х.

Н.Ю. Добровольской [4] изучена эффективность лекарственной и лучевой терапии в лечении местно-распространенного и диссеминированного рака молочной железы.

При метастазах в печени оптимальным режимом химиотерапии является комбинация доксорубицина+таксотера. Эффект отмечается у 73,9% больных (полный у 39,1%).

При проведении индуцированной химиотерапии только у HER2-отрицательных пациенток была достигнута III и IV степени лекарственного патоморфоза.

При метастатическом плеврите эффективным препаратом оказался вепезид, эффект получен у 91,7% больных (полный у 42,8%), длительность ремиссии составила 9,6±2,0 месяца, при частичном эффекте – 4,8±0,65 месяца. При геморрагическом плеврите эффективность оказалась ниже – 84,6%, чем при серозном – 95% [4,8].

При лечении метастазов в печень РМЖ предлагается использовать в качестве I линии комбинации доксорубицина и таксотера, фарморубицина, вепезида и циклофосфана, а также комбинации навельбина и доксорубицина. При метастатическом плеврите рекомендуется 60 мг/м^2 вепезида внутриплеврально.

При литических метастазах в костях, осложненных болевым синдромом и гиперкальциемией, показана бисфосфонатотерапия.

Гормонотерапия показана при всех формах ПДРМЖ, особенно при люминальном А и В типах. Гормонотерапия назначается после химиотерапии длительно. Одновременное назначение гормоно- и химиотерапии не рекомендуется.

При сохранении функции яичников рекомендуется выключение их функции, в этих случаях показаны оваръектомия + гормонотерапия, (тамоксифен 20 мг/сут) или препараты ингибиторов ароматазы (летразол 2,5 мг/сут или анастразол 1 мг/сут, препараты Са+вит. Д).

При менопаузе рекомендуются ингибиторы ароматазы, фульвестран 500 мг 1 раз в месяц или тамоксифен 20 мг/сут. Гормонотерапию при ПДРМЖ проводят до прогрессирования болезни или появления признаков неприемлемой токсичности. Прогрессирование опухоли после 3-й линии гормонотерапии говорит об отсутствии эффекта, в этих случаях необходимо переходить к химиотерапии.

Химиотерапия показана следующим категориям больных: тройной негативный РМЖ (РЭ (-), РП (-), HER2+ РМЖ; люминальный тип РМЖ, резистентный к гормонотерапии. Стандарта химиотерапии при ПДРМЖ нет. Выбор режима химиотерапии должен быть индивидуальным и учитывать особенности опухоли и больной. Химиотерапию с использованием одной и той же комбинации можно продолжать до прогрессирования болезни. Длительность стабилизации надо расценивать как положительный эффект лечения и не считать основанием для прекращения или смены терапии. Не существует стандартов в назначении 2-й линии химиотерапии. Продолжение химиотерапии обсуждается с больными при удовлетворительном состоянии.

Некоторые авторы при ПДРМЖ рекомендуют применение монотерапии доксорубицина или ингибиторов микротрубочек (паклитаксел, доцетаксел, эрибулин, иксабенилин) или антиметаболиты (гемзар, капецитабин), как 1-й линии химиотерапии [12,15].

Кроме того, рекомендуется комбинированные режимы по схеме CAF,FAC,FEC, AC,EC, APtx, CMF, DtxCap, CapVub, CDtx.

При HER2+ рекомендуется трастузумаб + химиотерапия (часто с TCH, TPtx, TDtx, TVub) 1-й, 8-й и 15-й дни + бевицизубам 10 мг/кг 1-й и 15-й дни внутривенно.

В данных клинических рекомендациях мало внимания уделяется хирургическому лечению первичного очага и метастатических пораженных органов [15].

В клинических рекомендациях под редакцией В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой [15] указано, что при ПДРМЖ используется лечебная химиотерапия. При метастазах в кости применяются антрациклины в сочетании с ингибиторами ароматазы и бисфосфонаты. Возможно локальное облучение пораженных костей скелета с циторедуктивной и аналгезирующей целью. При метастатическом поражении висцеральных органов используются антрациклины, таксаны для 2-й линии – комбинации, включающие винорельбин, цисплатин, митомицин, капецитабин, гемцитабин. При специфических плевритах – внутриплевральное введение тиофосфамида, фторурацила, блеомицина. Показана высокая эффективность трастузумаба при HER2/neu+опухолях. В последние годы в лечении метастатического РМЖ широко используются антиангиогенные препараты в комбинации с химиотерапией. Как показали результа-

ты рандомизированного исследования, проведенного у 722 больных, применение паклитаксела и безацизумаба в лечении ПДРМЖ, в отличие от монотерапии, только паклитакселом увеличивает общую эффективность (соответственно 36,9 и 21,2%), увеличивает медианы времени до прогрессирования (соответственно 11,8 и 5,9 мес.). Авторы рекомендуют сочетание двух препаратов в 1-й линии лечения метастатического РМЖ.

При ПДРМЖ основным методом лечения является химио- и гормонотерапия, а также лучевая терапия. Цель – достижение частичной ремиссии или стабилизации процесса, уменьшения симптомов заболевания. Химиотерапию можно проводить как одним препаратом, так и комбинацией нескольких препаратов. При литических метастазах в кости используются бисфосфонаты для уменьшения числа осложнений (болевой синдром, патологические переломы).

По данным Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой [9], основным методом лечения ПДРМЖ является лекарственная терапия. Лечение паллиативное, направлено на улучшение качества жизни и увеличение её продолжительности. Лекарственная терапия должна проводиться в оптимальных (рекомендованных) дозах и режимах. Схемы химиотерапии должны быть четко обоснованы, а смена режима проводиться при высокой токсичности и неэффективности использованных препаратов. Частая смена схемы лечения приводит к быстрому исчерпанию возможных вариантов лечения и в конечном итоге негативно сказывается на исходе лечения. Выбор варианта лекарственного лечения осуществляется с учётом биологических маркеров, особенностей клинико-морфологической картины и анатомических данных.

При ПДРМЖ химиотерапия показана следующим категориям больных: базальноподобный/трижды негативный РМЖ, HER2+ (не люминальный) РМЖ, люминальный РМЖ, резистентный к гормонотерапии. Выбор режима химиотерапии должен быть индивидуальным и учитывать особенности опухоли и больного. При ПДРМЖ используются все варианты химиотерапии в монорежиме, а также в комбинации антрациклины, таксаны, антиметаболиты, комбинированные режимы (CAF,FAC,FEC, AC,EC, APtx, ADtx, CMF, DtxCap, CapVub, CPtx, CDtx, TCH, TPtx, TDtx, PtxBuc).

Таким образом, анализ данных литературы показывает, что в последние десятилетия получены обнадеживающие результаты лечения больных ПДРМЖ. Полученные результаты говорят об улучшении показателей общей выживаемости, увеличении времени без прогрессирования заболевания и улучшении качества жизни.

Литература

1. Важенина А.А. Динамика молекулярно-генетических преобразований метастатического рака молочной железы до и в процессе лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – С. 9-10.
2. Давиденко И.С. Лечение раннего метастатического рака молочной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Барнаул, 2010. – С. 84.
3. Давыдов М.И. Онкология: Клин. рекомендации. – М., 2015. – С. 308-336.
4. Добровольская Н.Ю. Лекарственная и лучевая терапия в лечении местно-распространенного рака молочной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2017. – 45 с.
5. Загрекова Е.И., Мещеряков А.А. Лекарственное лечение рака молочной железы. Рак молочной железы // Мед. обозрение. – 2019. – №2/1. – С. 51.
6. Иванова Е.А. Клинико-биологическая характеристика рецидивно-диссеминированного рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов н/Д, 2013. – 22 с.
7. Климов Н.А. Возможности хирургического лечения метастатического рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2015.- – С. 5-6.
8. Орлова Р.В. Принципы лекарственного лечения больных диссеминированным раком молочной железы. – СПб, 2013. – С. 23-24.
9. Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – М.: Практ. медицина, 2017. – С. 241-257.
10. Фрай И.В. Эффективность интенсифицированных режимов химиотерапии местно-распространенного и диссеминированного рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 29 с.
11. Фрай И.В., Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. и др. Интенсифицированная неоадъювантная химиотерапия в уплотненном режиме с использованием комбинаций паклитаксел с гемицитабином и доцетаксела с доксорубицином при местно-распространенном раке молочной железы // Опухоли женской репродукт. системы. – 2012. – №АЗ. – С. 28-37.
12. Чернова Е.В. Прогностическое значение резекции и мастэктомии в комплексном лечении больных первично-диссеминированном раке молочной железы: Автореф. дис. ... канд. наук. – М., 2014. – 24 с.
13. Чернова Е.В., Хайленко В.А., Артамонова Е.В. и др. Результаты удаления первично-диссеминированным раком молочной железы с метастазами в кости // Материалы 7-го съезда онкологов и радиологов стран СНГ. – Астана, 2012. – С. 296-297.
14. Чернова Е.В., Хайленко В.А., Артамонова Е.В. и др. Целесообразность удаления первичной опухоли у больных с впервые выявленным диссеминированным раком молочной железы // Рос. онкол. журн. – 2013. – №2. – С. 27-30.
15. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология: Клин. рекомендации. – 2-е изд., испр. и доп. – 2009. – С. 362-416.
16. Andre F., Slimane K., Bachelot T. et al. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22, №16. – P. 3302-3308.
17. Baum M., Demicheni R., Hrushesky W. et al. Does sugery unfavourably perturb the «natural history» of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases? // Europ. J. Cancer. – 2005. – Vol. 41. – P. 508-515.
18. Blanchard D.K., Shetty P.B., Hilsenbeck S.G. et al. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients // Ann. Surg. – 2008. – Vol. 247, №5. – P. 732–738
19. Coffey J.C., Wang J. H., Smith M.J. Excisional surgery for cancer cure. Therapy at a cost // Lancer Oncol. – 2003. – Vol. 4. – P. 760-768.
20. Fields R.C., Jeffe D.B., Trinkaus K. et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site metastasis // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – Vol. 14, №12. – P. 3345-3351
21. Gnerlich J., Jeffe D.B., Deshpande A.D. et al. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – Vol. 14, №8. – P. 2187-2194.
22. Le Scodan R., Stevens D., Brian E. et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27, №9. – P. 137-138.
23. Ly B.H., Vlastos G., Rapiti E. et al. Localregional radiotherapy and surgery is associated with a significant survival advantage in metastatic breast cancer patients // Tumori. – 2010. – Vol. 96, №6. – P. 947-954.
24. Nguyen D.H., Truong P.T., Alexander C. et al. Can locoregion-

al treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnosis? // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2012. – Vol. 84, №1. – P. 39-45.

25. Olson J.A., Marcom P.K. Benefit or bias? The role of surgery to remove the primary tumor in patients with metastatic breast cancer // Ann. Surg. – 2008. – Vol. 247, №5. –P. 739-740.

26. Rapiti E., Verkooijen H.M., Vlastos G. et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24, №18. – P. 2743-2749.

27. Ruiterkamp J., Ernst M.F., van de Poll-Franse L.V. et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis // Europ. J. Surg. Oncol. – 2009. – Vol. 35, №11. – P. 1146-1151.

28. Shien T., Kinoshita T., Shimizu C. et al. Primary tumor resection improves the survival of younger patients with metastatic breast cancer // Oncol. Rep. – 2009. – Vol. 21, №3. – P. 827-832.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНО-ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гафур-Ахунов М.А., Юсупова Д.Б.,
Гафур-Ахунова К.М.

Описаны методы лечения первично-диссеминированного рака молочной железы. Приведены данные статистики о том, что в разных странах мира около 10% больных обращаются с IV стадией заболевании. В большинстве случаев это больные с T3-4N1-3M1 и множественными метастазами в лимфатических узлах. Метастазы наиболее часто выявляются в костях, легких, печени, отмечается также поражение нескольких органов. До сих пор не разработаны стандарты, поэтому имеются разногласия в отношении тактики лечения больных этой категории. Приводятся данные многоцентровых научных исследований и клинические рекомендации по лечению больных с первично-диссеминированным раком молочной железы с учетом биологической особенности опухоли.

Ключевые слова: *первично-диссеминированный рак молочной железы, метастазы в костях, легкие, печень, общая выживаемость, время без прогрессирования, радикальная мастэктомия, резекция молочной железы, химиотерапия, гормонотерапия.*

УДК: 616-006

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Израильбекова К., Камышов С.В., Boland P., Vermaeelen K.

BIRLAMCHI MALIGN NEOPLAZMALARNING MOLEKULYAR-GENETIK PROFILAKTIKASI

Izrailbekova K., Kamyshov S.V., Boland P., Vermaeelen K.

MOLECULAR GENETIC PROFILING OF PRIMARY MULTIPLE MALIGNANT NEOPLASMS

Izrailbekova K., Kamyshov S.V., Boland P., Vermaeelen K.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Department of Medicine Temple School of Philadelphia (PA, USA), Faculty of bioscience engineering, Leven Catolic University (Belgium)

Zamonaviy diagnostika usullari va ginekologik malign neoplazmalar uchun mavjud sarum o'simta belgilari malign neoplazma javob beradigan terapevtik aralashuv to'g'risida etarlicha samarali ma'lumot bermaydi. Molekulyar profillar asosida tasniflangan onkologik kasalliklar genetik darajadagi anormalliklarni aniqlaydi. Bu, o'z navbatida, saraton kasalligiga xos biomarkerlarni topishga olib keldi. Molekulyar profil saratonning ma'lum bir turiga xos bo'lgan genetik va epigenetik imzolarni o'z ichiga oladi. Genetik va epigenetik belgilar yanada sezgir va o'ziga xosdir, ular PMZNni erta tashxislashda samarali bo'lib, ko'plab terapevtik alternativalarga yordam beradi. Kelajakda turli xil biomarkerlarning genomikadan (genlar, mikroRNKlar – miRNKlar, mutatsiyalar, bitta nukleotid polimorfizmlari – SNPlar, proteomikalar – peptidlar, oqsillar, modifikatsiyalar va metabolomikalar – past molekulyar og'irlik oraliqlari, gormonlar, tizim birikmalari) mos keladigan istiqbolli analitik platformani ta'minlaydi. davolash usullari.

Kalit so'zlar: *epigenetika, ginekologik malign neoplazmalar, mutatsiyalar. PMZN, bitta nukleotid polimorfizmi, sarum o'simta markerlari.*

Modern diagnostic methods and existing serum tumor markers for gynecological malignant neoplasms do not provide sufficiently effective information on the therapeutic intervention to which the malignant neoplasm responds. Oncological diseases classified based on molecular profiles determine abnormalities at the genetic level. This, in turn, led to the discovery of cancer-specific biomarkers. Cancer-specific biomarkers are used against target specific gene products or pathways. The molecular profile includes both genetic and epigenetic signatures specific to a particular type of cancer. Genetic and epigenetic markers are more sensitive and specific, which can be effective in the early diagnosis of cancer and helps in numerous therapeutic alternatives. In the future, a combination of various biomarkers from genomics (genes, micro-RNA [miRNA], mutations, single nucleotide polymorphism [SNPs]), proteomics (peptides, proteins, modifications) and metabolomics (low molecular weight intermediates, hormones, and system compounds) will provide a promising analytical platform, which is suitable for specific treatment options.

Key words: *epigenetics, gynecological malignant neoplasms, mutations, single nucleotide polymorphism, serum tumor markers.*

Рак – сложное генетическое и эпигенетическое заболевание, вызываемое различными эндогенными и экзогенными агентами. По количеству смертей среди населения нашей планеты рак занимает второе место после инфаркта миокарда. Нездоровый образ жизни (курение сигарет, потребление алкоголя), принятие современной диеты (с высоким содержанием жиров, низким содержанием клетчатки) и старость – одни из основных причин увеличения заболеваемости раком. Рак является результатом клональной эволюции, приводящей к обнаруживаемому предраковому повреждению, которое может перерасти в полномасштабное злокачественное новообразование.

Одной из основных причин смерти пациента является метастазирование в жизненно важные органы. Хирургическое вмешательство с последующей комбинацией противораковых препаратов (химиотерапевтических средств) с целевой лучевой терапией или без нее – стандартный протокол лечения рака. Большинство химиотерапевтических средств препятствуют синтезу ДНК, тем самым останавливая процесс репликации и, в свою очередь, дифференцировку и пролиферацию клеток. Новые химиотерапевтические препараты нацелены на клеточный цикл, факторы роста и их рецепторы, пути передачи сигнала, механизм репарации ДНК, апоптоз и ангиогенез, которые служат отличительными признаками онкогенеза. На эти пути могут влиять генетические или эпигенетические механизмы, предрасполагающие к раку.

Рак – генетическая болезнь. Рак является вполне оправданным генетическим заболеванием, вызванным измененной экспрессией генов в результате накопления мутаций. Мутации могут быть вызваны эндогенными причинами, такими как ошибки репликации, химическая нестабильность определенных оснований (таутомеризация) или экзогенными агентами, такими как свободные радикалы, ионизирующее излучение, УФ-излучение, химические канцерогены. Протоонкогены – это клеточные гены, участвующие в росте и развитии. Мутантный протоонкоген – это онкоген, который постоянно включен и активирован, что приводит к раку.

Онкогены, как правило, активируются путем перегруппировки хромосом и дупликации генов.

Гены-супрессоры опухолей (TSG) – это нормальные гены, замедляющие деление клеток, восстанавливают ДНК и сигнальные клетки до апоптоза и, следовательно, участвуют в поддержании целостности клетки. Мутации в TSG приводят к неконтролируемому делению клеток, предрасполагающему фактору формирования ракового поражения. Кнудсон предложил гипотезу «двух попаданий», согласно которой для превращения нормальной клетки в злокачественную требуется два дискретных «попадания» или молекулярных события в оба аллеля гена (TSG), участвующих в контроле пролиферации клеток, приводящих к полностью инвазивной рак [31].

Генные мутации. Мутации – это ненормальные изменения в ДНК, изменяющие генетический состав организма. Существенное влияние может оказать даже одно базовое изменение (точечная мутация). Некоторые мутации могут остановить синтез белка (бессмысленные мутации), тогда как другие – изменить состав белка и сделать его неактивным (вставка, делеция), что приведет к заболеванию. Некоторые мутации могут вызывать постоянную активацию гена, приводящую к усиленной продукции белка (амплификация гена), и лишь немногие мутации могут не оказывать заметного эффекта (молчащая мутация). Накопление мутаций – предшествующий фактор рака. Большинство мутаций, ведущих к образованию рака, наследуются, а не приобретаются. Рак, который передается по наследству, как правило, возникает раньше, чем приобретенный. Приобретенный рак в основном возникает из-за длительного воздействия экзогенных агентов.

Мутации происходят ежедневно и, если их не устранить, накапливаются в течение определенного периода времени. Эффективный механизм репарации ДНК выявляет такие ошибки и исправляет их. Если ошибки не могут быть исправлены, клетки сигнализируют об апоптозе. Унаследованная мутация, которая наиболее сильно влияет на функцию генов, приводящую к заметной проблеме, называется мутацией с высокой пенетрантностью. Мутации с высокой пенетрантностью в генах предрасположенности к раку или TSG могут привести к тому, что многие люди в семье получат схожие виды рака – семейный раковый синдром. Например, 1/5 часть молочной железы обусловлена высокой пенетрантностью мутации BRCA1 и BRCA2 генов. Некоторые наследственные мутации, которые не влияют на функцию генов, известны как мутации с низкой пенетрантностью. Эти мутации могут вызывать незначительные воздействия на уровень гормонов, обмен веществ или другие вещи, которые взаимодействуют с факторами риска развития рака.

Рак, эпигенетическая болезнь. Рак является также эпигенетической патологией паттернов измененной экспрессии генов без изменения первичной последовательности ДНК. Эти изменения в раковых клетках происходят чаще, чем в нормальных клетках. Эпигенетические изменения включают как потерю, так и усиление метилирования ДНК (гипо- и гиперметилирование), а также модификации гистонов и небольшие некодирующие РНК [6,44,45]. Гиперметилирование приводит к молчанию генов, в то время как гипометилирование приводит к увеличению транскрипции генов. Идентификация таких генов может привести к открытию новых биомаркеров для идентификации инициации и прогрессирования опухоли [14].

Первично-множественные новообразования (ПМЗН). В нашей работе наибольшее внимание уделено раку молочной железы, поскольку он является одним из наиболее распространенных видов рака, затрагивающих женское население. Рак матки является наиболее распространенным типом рака (приблизительно 52,5 тыс. новых случаев в год), в то время как рак яичников – самый смертоносный из-за диагностики на поздних стадиях. Рак шейки матки практически полностью предотвратим, учитывая наличие вакцины против вируса папилломы человека (ВПЧ) [42].

Рак шейки матки – второй по распространенности рак среди женщин во всем мире. Наиболее распространен в Индии, поражает женщин в возрасте от 30 до 55 лет [29]. Рак шейки матки вызван аномальными изменениями в наружной чешуйчатой клеточной оболочке или железистых клетках, которые выделяют жидкость во время овуляции. Ранняя вакцинация, проводимая в возрасте 11 или 12 лет, наряду с обычными мазками по Папаниколау и ВПЧ, в настоящее время считается лучшим способом профилактики рака шейки матки.

Рак яичников – девятый по распространенности рак среди женщин в мире и второй у женщин в Индии, его обычно объединяют с первичным раком брюшной полости и маточной трубы [21]. Около 85-90% случаев рака яичников имеют эпителиальное происхождение. В настоящее время эффективная методика скрининга недоступна для раннего выявления заболевания и, следовательно, заболевание диагностируется на поздних стадиях. Традиционные методы диагностики включают трансвагинальное УЗИ и анализы крови CA 125, которые неспецифичны. Высокие уровни CA 125 также наблюдаются при незлокачественных состояниях, таких как воспалительные состояния живота, недавние хирургические вмешательства, миома, эндометриоз, внематочная беременность или разрыв кисты, и поэтому они не могут быть использованы в качестве эффективной методики скрининга. Если рак яичников диагностируется на ранней стадии, пятилетняя выживаемость может увеличиться с 50 до более чем 90%. Рак яичников также может быть наследственным из-за мутаций, наблюдаемых в генах с высокой пенетрантностью, таких как гены TP53, BRCA1 и BRCA2.

Рак матки является наиболее распространенным гинекологическим злокачественным новообразованием, а рак эндометрия – наиболее распространенный тип рака матки. Гормональные факторы играют значительную роль в риске развития рака эндометрия: воздействие эстрогена увеличивает риск, а воздействие прогестерона оказывает защитное действие. Более продолжительный менструаль-

ный период в жизни женщины увеличивает риск развития рака эндометрия, тогда как использование противозачаточных таблеток и беременность снижает риск развития рака эндометрия [1]. Рак эндометрия также может быть вызван мутациями генов ограничения скорости.

Первичная карцинома влагалища (PCV) составляет 1-2% от всех гинекологических злокачественных новообразований и преимущественно поражает женщин в постменопаузе [23]. 85-90% вагинальных злокачественных новообразований являются метастатическими поражениями. ВПЧ-ДНК также была обнаружена в ПЦВ только в 50% случаев. PCV может развиваться либо через HPV-индуцированную мутацию, либо через другие не HPV факторы. Методы скрининга рака влагалища включают рутинные обследования органов малого таза и Паптестирование. Рак влагалища также можно предотвратить с помощью вакцинации против ВПЧ.

Рак вульвы встречается очень редко, занимает 20-е место по распространенности, поражает женщин старше 50 лет. Рак вульвы вызывается ростом и распространением аномальных клеток в коже половых губ и промежности. Рак вульвы также связан с ВПЧ-инфекцией, причем около 50% случаев рака вульвы вызывает вирус [2]. Рак вульвы обычно диагностируется на ранних стадиях и чаще всего излечивается хирургическим лечением.

Рак молочной железы обычно можно обнаружить во время скринингового обследования. Когда рак подозревается на основании клинического обследования молочной железы или визуализации молочной железы (маммография), микроскопический анализ ткани молочной железы необходим для точного диагноза и определения степени распространения (in situ или инвазивного) и характеристики характера заболевания. Классическое лечение включает хирургическое вмешательство в сочетании с лучевой терапией, химиотерапией, гормональной терапией и / или таргетной терапией. Около 5-10% случаев рака молочной железы является результатом наследственных мутаций генов BRCA1 и BRCA2 [9].

Наследственный гинекологический рак. Около 5% случаев рака эндометрия, 10% случаев рака яичников и 5-10% случаев рака молочной железы обусловлены наследственными причинами. Наследственный рак матки и яичников обычно связан с синдромом Линча. Внимание к семейному анамнезу и этническому происхождению позволяет лучше понять диагноз наследственного рака. Распознавание семей, предрасположенных к раку яичников в связи с раком молочной железы, известно как синдром наследственного рака молочной железы (HBOC) с мутациями генов BRCA1 и BRCA2 [48]. Интегральная ассоциация карцином эндометрия и яичников в семьях объясняется синдромом Линча II варианта синдрома наследственного неполипозного колоректального рака (HNPCC), в котором были идентифицированы мутации генов репарации несоответствия, а именно MSH2, MLH1, PMS2, MSH3 и MSH6 [36]. Генетические мутации могут быть идентифицированы с помощью анализа ДНК, и если тест положительный, пациентов можно лечить с помощью специальных целевых методов лечения и управления. Если тест отрицательный, можно следовать общепринятому методу скрининга.

Современные сывороточные биомаркеры гинекологического рака шейки матки. Повышение содержания антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) наиболее точный сывороточный маркер, который выявляется почти в 85-90% всех случаев рака шейки матки. Повышенные уровни SCC в сыворотке перед лечением связаны со стадией заболевания, размером опухоли, глубиной инвазии стромы, поражением лимфатического пространства и метастазами в лимфатических узлах. Повышенные уровни SCC также имеют прогностическую ценность для прогноза [38]. Было обнаружено, что маркер CYFRA 21-1 (фрагменты цитокератина 21 в сыворотке крови) повышен в 42-52% случаев плоскоклеточного рака, что сходно с полезностью SCC [46].

Наряду с SCC и CYFRA 21-1, уровень CA 125, CA 19-9 и CEA увеличивался также при аденокарциноме шейки матки [39]. Выявлено, что другой новый маркер – иммуносупрессивный кислый белок (IAP) – возрастает как при SCC, так и при аденокарциноме шейки матки [5]. Более новая сывороточная маркерная панель включает M-SCF, YKL-40, VEGF-C и тимидинкиназу (TK), которые в настоящее время исследуются.

Рак яичников. Обычная УЗИ не обеспечивает высокую чувствительность и удовлетворительные положительные прогностические значения. Повышенные уровни CA 125 в сыворотке на ранних и поздних стадиях рака яичников были обнаружены соответственно в 50 и 92% случаев. Изменения уровня CA 125 коррелируют с регрессией, стабильностью и прогрессированием заболевания [20]. Повышенный уровень CA 19-9 в сыворотке крови наблюдался в 68-83% случаев слизистого рака яичников и только у 28-29% не муцинозных типов. Уровни CA 15-3, CA 72-4 и CEA в сыворотке также были повышены у пациентов с раком яичников [12]. Активно исследуемые сывороточные маркеры рака яичников включают в себя фактор 4 эпididимиса человека (HE4) (продемонстрировал наивысшую чувствительность по сравнению с CA 125), лизофосфатидную кислоту сыворотки (LPA) и sFas.

Рак эндометрия. Используемые в настоящее время сывороточные маркеры включают CA 125, уровень которого, как было установлено, увеличивается в 11-43% случаев рака эндометрия. Показано, что уровни CA 125 перед лечением связаны со стадией заболевания, глубиной инвазии миометрия, цитологией брюшины и метастазами в лимфатические узлы. Другие сывороточные маркеры, обнаруженные повышенными, включают CA 19-9, CA 15-3, CA 72-4, CEA и IAP [34]. Новые сывороточные маркеры включают M-SCF, HE4 и человеческий сывороточный амилоид A (SAA).

Рак молочной железы. Американское общество клинической онкологии (ASCO) рекомендовало во-

семь различных белковых опухолевых маркеров при раке молочной железы: CA 15-13, CA 27-29, CEA, рецептор эстрогена (ER), рецептор прогестерона (PR), рецептор эпидермального фактора роста человека 2 (HER2), урокиназный активатор плазминогена (uPA) и ингибитор активатора плазминогена (PAI) -1.CA 15-13, CA 27-29 и CEA являются биомаркерами для мониторинга; ER, PR и HER2 являются маркерами для планирования лечения; uPA и PAI-1 являются биомаркерами для прогнозирования риска рецидивов. Другие потенциальные маркеры включают p53, катепсин D, циклин E и калликреин 14 [22]. Новая панель маркеров рака молочной железы включает цитокератины 8, 18 и 19, калликреин, остеопонтин, mutp53 и crypto1 [4].

Потребность в генетических маркерах. Комбинация биомаркеров, таких как гены, белки, микроРНК, SNP и мутации, происходящие из тканей, биологических жидкостей (сыворотка, мокрота, слюна, бронхиальная слеза, CSF) и циркулирующих опухолевых клеток в крови, аспирате костного мозга и соска, необходимы для перевода молекулярные подписи в клинической практике. Раковые клетки являются носителями генетических и эпигенетических изменений, ведущих к генетической нестабильности и нарушению молекулярных путей. Когда эти изменения проявляются у большинства пациентов с определенным типом опухоли, они могут быть использованы в качестве генетических биомаркеров для выявления, прогноза и таргетной терапии [7]. Развитие высокопроизводительных технологий, таких как секвенирование ДНК следующего поколения, микрочипы, масс-спектрометрия для профилирования экспрессии генов и белков, увеличило скорость сбора данных о раке. Молекулярный профиль отдельного рака очень специфичен и позволяет клиницистам определять происхождение опухоли, метастатический потенциал, лекарственную отзывчивость и рецидив. Молекулярное профилирование рака преодолевает ограничения патологических и сывороточных маркеров. На генетическом уровне выявляются аномалии, ведущие к открытию специфической таргетной терапии рака [50]. Изменения в митохондриальной ДНК (мтДНК) также были предложены в качестве биомаркеров для многих видов рака [24].

Генетические маркеры гинекологического рака. ВПЧ-инфекция играет важную роль в патогенезе рака шейки матки. ВПЧ может действовать как протоонкоген на инвазивных стадиях заболевания. Обнаружено, что онкоген myc подавляется при раке шейки матки, в то время как p16 был избыточно экспрессирован при дисплазии и инвазивном раке шейки матки [13,43]. Считают, что генные мутации в MELK, ISGI5, STAT1, IL 8, MMP1 и MMP3 играют критическую роль в онкогенном пути и могут быть использованы в качестве потенциальных мишеней для новых методов лечения [47]. Генотипирование ВПЧ и вирусная нагрузка – наиболее подходящий тест для выявления специфической онкогенной инфекции ВПЧ, а также для стратификации риска развития рака. Интенсивность теломеразной активности коррелировала с тяжестью аномалии при биопсии шейки матки и цитологии [49].

Важно также учитывать эпигенетические изменения в вирусном геноме и геноме хозяина. Многочисленные сообщения показывают, что TSG были заглушены из-за аномального гиперметилирования промотора при раке шейки матки.

Фосфорилированные и ацетилированные формы гистона H3 обнаруживают заметную связь с прогрессированием заболевания от CIN I до CIN II и CIN III [3]. Наиболее распространенные сверхэкспрессируемые miRNA при раке шейки матки включают miR-199-s, miR-9, miR-199a *, miR-199a, miR-199b, miR-145, miR-133a, miR-133b, miR-214. miR-127 и репрессированная miRNA включают miR-149 и miR-203 [33]. Эти наблюдения показывают, что как генетические, так и эпигенетические пути являются предшествующими факторами во время канцерогенеза шейки матки.

Рак яичников. Сообщалось о нескольких мутационных исследованиях рака яичников, которые связаны с клиническими исходами. Мутации TP53 очень распространены при серозном раке; мутации KRAS распространены в аденокарциномах; мутации CTNNB1 распространены в эндометриоидных карциномах, но редки в серозных, слизистых и прозрачных клетках карциномы (CCC); мутации PICK3CA наиболее часто встречаются в CCC.

Различные подтипы рака яичников можно различить по специфическим генным мутациям [10]. p53 является независимым маркером плохого прогноза при раке яичников [10]. Мутации в генах KRAS, BRAF, PTEN, p-catenin (CTNNB1) и TGFBR2 были обнаружены в слизистых, эндометриоидных и серозных опухолях низкого качества, а мутации в генах TP53, BRCA1, BRCA2, MLH1 и MSH2 присутствуют в генах с высоким Сорт подтипов рака яичников [32]. Мутации в других генах, таких как RB1, NP1, FAT3, CS1, MD3, GABRA6 и CDK12, также наблюдались при раке яичников.

Эпидемиологические исследования четко установили роль семейного анамнеза как важного фактора риска рака молочной железы и яичников. Мутации зародышевой линии в генах BRCA1 / BRCA2 связаны с 15-40% пожизненным риском развития рака яичников. Было идентифицировано почти 2000 различных мутаций и вариаций последовательности в BRCA1 и BRCA2.

Становится все более очевидным, что эпигенетические события могут приводить к раку так же часто, как мутации или потеря гетерозиготности (LOH). При раке яичников аномально метилированы множественные гены, которые включают p16, RAR-p, H-кадгерин, GSTP1, MGMT, RASSF1A, лейкотропин p4receptor, MTHFR, PR, CDH1, IGSF4, BRCA1, TMS1, ER a, Km23, MLH1, MSH, другие. TSG, регулируемые как генетическими, так и эпигенетическими механизмами, включают PTEN, BRCA1, OPCMC, DIRAS / ARH1, PEG3, TES, MYO18B.TSG, которые подавляются только эпигенетическими изменениями,

включают RASSF1A, DLEC1, ARL11 / ARLTS1, p16, p21, MLH1, DAPK1, CDH1, FBOC 32, TGF и ANGPTL2 [16]. Экспрессия генов также может регулироваться на посттранскрипционном уровне с помощью miRNA. Семейства let-7 / miR-98 могут играть роль как в пути апоптоза, так и в клеточной пролиферации, а семейства miR-141/200 тесно связаны с эпителиально-мезенхимальным переходом (EMT) или хемочувствительностью [18].

Рак эндометрия. Гистологические различия могут быть связаны с различными молекулярно-генетическими изменениями, такими как онкогенная активация и инактивация супрессоров опухолей, что приводит к развитию карцином эндометрия. Онкогены, которые обычно активируются при раке эндометрия, включают K-ras, B-raf, Her2 / neu, p-catenin, AKT и FGFR2. Мутации K-ras обнаруживаются приблизительно в 10-30% эндометриоидных карцином, и усиление функции K-ras может быть ранним событием в онкогенезе, и также может быть связано со злокачественным прогрессированием опухолей.

Мутации B-raf относительно низки при раке эндометрия и коррелируют со снижением экспрессии MLH1. Сверхэкспрессия Her2 / neu была также обнаружена примерно в 10-20% случаев эндометриоидной карциномы, которая характеризует позднюю прогрессию и дифференцировку. Мутация р-катенина приводит к стабилизации устойчивых к деградации белков, что с пособствует накоплению цитоплазматического и ядерного п-катенина. Накопление ядерного п-катенина при гиперплазии эндометрия наблюдается на 31-47% чаще, чем при раке эндометрия, что указывает на его роль в раннем развитии опухоли. Известно также, что эндометриальный рак обладает различными генными изменениями, которые активируют путь PI3K-AKT (сообщается о 28% случаев рака) и FGFR2 (наблюдается у 10% лиц) в образцах первичной опухоли матки. Мутации PTEN (25-83% опухолей) чаще выявляют при эндометриоидных карциномах с микросателлитной нестабильностью (MSI).

Мутация p53 в опухолях без гиперплазии (эстроген не связан) встречается чаще, чем в опухолях с гиперплазией (эстроген связан). Мутации p53 наблюдались в 90% серозных карцином и примерно в 17% карцином эндометриоидного типа. Дефицит несоответствия ДНК (MMR) при MSI является распространенным молекулярным фенотипом при раке эндометриоидов и наблюдается в 28% случаев спорадических раковых заболеваний. Пациенты с HNPCC с раком эндометрия имеют наследственную мутацию зародышевой линии в генах MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2.

Сообщалось, что аберрантное гиперметилирование ДНК влияет на несколько генов при раке эндометрия [37]. Ген MMR, MLH1, как правило, заглушается гиперметилированием ДНК. При раке эндометрия гиперметилирование промотора MLH1 наблюдалось примерно в 40% случаев. Было обнаружено, что оно является ранним событием в онкогенезе. Потеря функции MMR генетически или эпигенетически приводит к MSI, что составляет 20-30% случаев рака эндометрия. Гены, которые эпигенетически молчали, кроме MLH1, включают APC, E-cadherin, CHFR, CASP8, TGF-fiRII, p73, HOXA11, COMT (катехол-О-метилтрансфераза), MGMT среди немногих.

Рак молочной железы. Рак молочной железы представляет собой сложную и гетерогенную неоплазию с четко выраженными патологиями, гистологическими особенностями и клиническим исходом. Классификация подгрупп на основе профилирования экспрессии генов изменила представление о профилировании рака молочной железы. Статус гормональных рецепторов ER, PR и HER2 / neu использовался в качестве прогностических маркеров для выявления фенотипа высокого риска и для выбора наиболее эффективных методов лечения. 70% случаев рака молочной железы имеют положительные рецепторы гормонов. Наиболее агрессивным подтипом является тройной негативный рак молочной железы (TNBC), характеризующийся отсутствием ER, PR и HER-2. Разработка метода лечения TNBC в настоящее время представляет собой актуальную проблему.

Важную роль в формировании онкогенеза в ткани молочной железы играют также мутации. Изменение в гене TP53 наблюдалось у 30% пациенток с раком молочной железы, при этом в разных подгруппах рака молочной железы они значительно варьируют. Примерно 80% случаев семейного рака молочной железы связано с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2. Профили семейной истории могут предсказать мутацию BRCA1 или BRCA2.

Мутации зародышевой линии в других генах с высокой проникающей способностью также связаны с наследственным раком молочной железы, который включает в себя мутации TP53 в синдроме Ли – Фраумени, STK11 (серин/треонинкиназа 11) в синдроме Пейтца – Джегерса и PTEN (гомолог фосфатазы и тензина на хромосоме 10) мутации при синдроме Каудена. Идентифицированы также мутации в низкопроникающих генах, таких как CHEK2 (контрольная киназа 2), ATM (ataxiatel angiectasia mutated), PALB2 (партнер и локализатор BRCA2) и BRIP1 (BRCA1-взаимодействующий белок С-терминальная геликаза 1) [25,27,28,30]. Маркеры, связанные с эпигенетическими изменениями при раке молочной железы, более эффективны в ранней диагностике. Метилирование различных генов, таких как циклин D2, RARp, Twist, GSTP1, p16, p14, RASSF1A и DAPK, наблюдалось в жидкости протокового лаважа и аспирате сосков у больных раком молочной железы. Метилирование специфических генов, таких как RASSF1A и APC, коррелировало с плохим прогнозом у пациенток с раком молочной железы [8].

На гиперметилирование промоторных областей генов BRCA1 и BRCA2 влияют аналогично мутациям при раке молочной железы. Гиперметилирование BRCA1 происходит в 10% всех спорадических форм рака молочной железы и повышает чувствитель-

ность к химиотерапевтическим препаратам и ингибиторам поли (АДФ-рибоза) полимераз (PARP).

Опухоли TNBC можно лечить добавлением ДНК-метилтрансферазы и ингибиторов гистондеацетилазы. Около 800 микроРНК было выявлено у пациенток с раком молочной железы. miR-375 и miR-122 показали сильную корреляцию с клиническими исходами и метастатическим рецидивом. miR-122 действует как супрессор опухолей и играет важную роль в ингибировании онкогенеза путем нацеливания на IGF1R и регуляции пути PI3K / Akt / mTOR / p70S6K. miR-497 отрицательно коррелировал с патологической стадией, лимфатическими метастазами, размером опухоли и HER-2 и не коррелировал с ER, PR и статусом p53. Сверхэкспрессия miR-497 приводит к подавлению Bcl-w (антиапоптотический член семейства Bcl-2), вызывая ингибирование клеточного роста и усиление апоптоза [11,15].

Таким образом, повышенная экспрессия miR-497 может иметь лучший прогноз и может использоваться в качестве прогностического маркера. miRNAs также могут модулировать пути онкогенных или опухолевых супрессоров, включая p53, c-MYC, RAS и BCR-ABL и, следовательно, могут служить новыми диагностическими и прогностическими кандидатами и потенциальными терапевтическими мишенями [19, 26, 40, 41].

Материалом для нашего исследования явились данные медицинской документации о женщинах со злокачественными первично-множественными опухолями с поражением органов репродуктивной системы, выявленными в период с 2015 по 2019 гг., на базе РСНПЦОиР. За это время выявлено 85 случаев ПМЗО молочной железы и репродуктивной системы у женщины. Полученные данные подвергнуты статистической обработке.

Проведен анализ 97 случаев ПМЗО молочной железы и репродуктивной системы, возраст пациенток – от 41 года до 89 лет (средний возраст 66,5 года). Синхронные ПМЗО диагностированы у 19 (19,6%) женщин. Средний возраст пациенток – 63,3 года. Более чем в 75% случаев рак молочной железы синхронно сочетался со злокачественными опухолями матки, второй молочной железы, яичников. В первые пять лет после лечения по поводу рака молочной железы наиболее часто диагностировались злокачественные опухоли матки, кожи, толстой кишки, яичников [17]. У женщин с терминальными мутациями одного из аллелей гена BRCA 1 риск развития в течение жизни рака молочной железы составляет около 85%. Для опухолей яичника такой риск несколько ниже – около 50%. Только 10% случаев рака яичника обусловлены мутациями в гене BRCA 2

Исследование цитогенетического статуса больных ПМЗН проводилось до лечения для изучения биологических особенностей организма и опухолей. Для выявления хромосомных изменений в лимфоцитах периферической крови больных использовался микрометод культивирования лимфоцитов цельной крови для хромосомного анализа. Обследованию подлежали 22 больные с ПМЗН, 6 больных раком молочной железы с метастазами и 30 здоровых женщин. Периферическая кровь забиралась из локтевой вены в количестве 2-3 мл. В стерильных условиях в боксе кровь помещалась во флаконы с питательной средой, фитогемагглютинином и с эмбриональной телячьей сывороткой (фирма ПанЭКО, Москва). Отбор, анализ и регистрацию аберраций хромосом проводили согласно методическим рекомендациям.

Среди больных ПМЗН, проходивших лечение в отделении химиотерапии, метахронный рак встречался чаще, чем синхронный. Чаще всего наблюдался двусторонний рак молочной железы (45,5%) и рак молочной железы в сочетании со злокачественными новообразованиями других органов (50,0%). Двусторонний синхронный рак выявлен у 1 больной. В наших наблюдениях двусторонняя синхронная опухоль в молочной железе была обнаружена клинически с помощью маммографии и цитологически. Был произведен анализ биологического материала (периферическая кровь) у 6 больных раком молочной железы с метастатическими опухолями для сравнительной характеристики цитогенетических особенностей специфических нарушений хромосом, но уровень хромосомной нестабильности в виде фрагментации и делеций хромосом был в 5,9 раза выше, чем у здоровых женщин. У больных с метастатическими опухолями также не были выявлены специфические нарушения хромосом, а хромосомная нестабильность была в виде делеций, малых фрагментов и микроядер, а ее уровень в 1,8 раз ниже, чем у больных с ПМЗН.

Выводы

1. Для ПМЗН репродуктивных органов у женщин в качестве рутинных опухолевых маркеров доступны лишь некоторые ассоциированные с опухолью антигены. Эти маркеры могли бы стать диагностическими инструментами, прогностическим прогностическим маркером и клиническим течением после лечения, но им не хватает чувствительности и специфичности. Биомаркеры, созданные с использованием высокопроизводительных технологий, таких как протеомика и биоинформатика, могут обеспечить более точное обнаружение и ведение гинекологического рака, но в настоящее время им также не хватает чувствительности и специфичности для индивидуального использования в качестве биомаркера. Исследования биомаркеров активно проводятся в развитых странах, и многие эффективные маркеры в настоящее время используются в клинической практике. В развивающихся странах работа над биомаркерами проходит более медленными темпами, и дальнейшие исследования определенно оправданы для создания более полезных опухолевых маркеров.

2. Предстоящие геномные и протеомные технологии являются весьма многообещающими для выявления новых биомаркеров, которые могут значительно повысить эффективность выявления и лечения рака, что может помочь в индивидуализации терапии у пациентов с определенными молекулярными аберрациями, а также в мониторинге терапевтического ответа. Новые биомаркеры меняют

правила традиционных процедур скрининга и лечения гинекологического рака и позволяют разрабатывать рациональные стратегии вмешательства. Будущее противораковой терапии заключается в идентификации биомаркера, который может предсказать возникновение рака еще до его развития. Генетические маркеры, безусловно, помогут в эффективной ранней диагностике и обеспечат правильное направление в нескольких терапевтических альтернативах и, следовательно, безусловно, являются многообещающим вариантом.

3. Цитогенетическая диагностика имеет большое значение для оценки стадии заболевания и эффективности проводимой терапии. Таким образом, информация о кариотипических изменениях может быть полезной для определения возможности наследственной предрасположенности.

Выражаем благодарность за помощь в написании статьи и предоставлении материала Boland P., Vermaeelen K. Department of Medicine Temple School of Philadelphia (PA, USA), Faculty of bioscience engineering, Leven Catolic University (Belgium).

Литература

1. American Cancer Society. – Endometrial cancer. – Atlanta (GA): ACS, 2012.
2. American Cancer Society. Vulvar cancer. – Atlanta (GA): CDC.
3. Anton M., Horky M., Kuchtickova S. et al. Immunohistochemical detection of acetylation and phosphorylation of histone H3 in cervical smears // Ceska Gynekol. – 2004. – Vol. 69. – P. 3-6.
4. Banerjee H.N., Verma M. Use of nanotechnology for the development of novel cancer biomarkers // Exp. Rev. Mol. Diagn. – 2006. – Vol. 6. – P. 679-683.
5. Battaglia F., Scambia G., Panici P.B. et al. Immunosuppressive acidic protein (IAP) and squamous cell carcinoma antigen (SCC) in patients with cervical cancer // Gynecol. Oncol. – 1994. – Vol. 53. – P. 176-182.
6. Carbone R., Botrugno O.A., Ronzoni S. et al. Recruitment of the histone methyltransferase SUV39H1 and its role in the oncogenic properties of the leukemia-associated PML-retinoic acid receptor fusion protein // Mol. Cell Biol. – 2006. – Vol. 26. – P. 1288-1296.
7. Carlson C.S., Eberle M.A., Kruglyak L., Nickerson D.A. Mapping complex disease loci in whole-genome association studies // Nature. – 2004. – Vol. 429. – P. 446-452.
8. Chen R.Z., Pettersson U., Beard C. et al. DNA hypomethylation leads to elevated mutation rates // Nature. – 1998. – Vol. 395. – P. 89-93.
9. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 1329-1333.
10. Cho K.R. Ovarian cancer update: lessons from morphology, molecules, and mice // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2009. – Vol. 133. – P. 1775-1781.
11. Cimmino A., Calin G.A., Fabbri M. et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102. – P. 13944-13949.
12. Clarke-Pearson D.L. Clinical practice: Screening for ovarian cancer // New Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 170-177.
13. Cromme F.V., Snijders P.J., van den Brule A.J. et al. MHC class I expression in HPV 16 positive cervical carcinomas is post-transcriptionally controlled and independent from c-mycover expression // Oncogene. – 1993. – Vol. 8, №11. – P. 2969-2975.
14. Estecio M.R., Gharibyan V., Shen L. et al. LINE-1 hypomethylation in cancer is highly variable and inversely correlated with microsatellite instability // PLoS One. – 2007. – Vol. 2. – P. e399.
15. Fearon E.R., Bommer G.T. Progressing from Gene Mutations to Cancer // Clinical Oncology. – 4th edn. – Philadelphia, PA, Elsevier, 2008.
16. Feinberg A.P., Tycko B. The history of cancer epigenetics // Nat. Rev. Cancer. – 2004. – Vol. 4. – P. 143-153.
17. Feinberg A.P., Gehrke C.W., Kuo K.C., Ehrlich M. Reduced genomic 5-methylcytosine content in human colonic neoplasia // Cancer Res. – 1998. – Vol. 48. – P. 1159-1161.
18. Feng B., Wang R., Chen L.B. Review of miR-200b and cancer chemo sensitivity // Biomed. Pharmacother. – 2012. – Vol. 66. – P. 397-402.
19. Ghildiyal M., Zamore P.D. Small silencing RNAs: an expanding universe // Nat. Rev. Genet. – 2009. – Vol. 10. – P. 94-108.
20. Ginath S., Menczer J., Fintsi Y. et al. Tissue and serum CA125 expression in endometrial cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2002. – Vol. 2. – P. 372-375.
21. GLOBOCAN Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability adjusted life years (DALYs) Worldwide, 2008.
22. Harris L., Fritsche H., Mennel R. et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 5287-5312.
23. Hildesheim A., Han C.-L., Brinton L.A. et al. Sexually transmitted agents and risk of carcinoma of the vagina // Int. J. Gynecol. Cancer. – 1997. – Vol. 7. – P. 251-255.
24. Hsin-Chen L., Kuo-Hung H., Tien-Shun Y., Chin-Wen C. Somatical terations in mitochondrial DNA and mitochondrial dysfunction in gastric cancer progression // Wld J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20. – P. 3950-3959.
25. Illingworth R.S., Bird A.P. CpG islands-'a rough guide // FEBS Lett. – 2009. – Vol. 583. – P. 1713-1720.
26. Inomata M., Tagawa H., Guo Y.M. et al. MicroRNA- 17-92 down-regulates expression of distinct targets indifferent B-cell lymphoma subtypes // Blood 2009. Vol. 113: P. 396-402.
27. Issa J.P. Cancer prevention: epigenetics steps up to the plate // Cancer Prev. Res. (PhilaPa). – 2008. – Vol. 1. – P. 219-222.
28. Issa J.P. Colon cancer: it's CIN or CIMP // Clin. Cancer Res. – 2008. – Vol. 14. – P. 5939-5940.
29. Kaarthigeyan K. Cervical cancer in India and HPV vaccination // Indian J. Med. Paediatr. Oncol. – 2012. – Vol. 33. – P. 7-12.
30. Klose R.J., Bird A.P. Genomic DNA methylation: the mark and itsmediators // Trends Biochem. Sci. – 2006. – Vol. 31. – P. 89-97.
31. Knudson A.G.J. Mutation and cancer: statistical study ofretinoblastoma // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1971. – Vol. 68. – P. 820-823.
32. Kobel M., Kalloger S.E., Boyd N. et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies // PLoS Med. – 2008. – Vol. 5. – P. e232.
33. Lee J.W., Choi C.H., Choi J.J. et al. Altered MicroRNA expression in cervical carcinomas // Clin. Cancer Res. – 2008. – Vol. 14. – P. 2535-2542.
34. Lo S.S., Cheng D.K. et al. Prognostic significance of tumor markers in endometrial cancer // Tumour Biol. – 1997. – Vol. 18. – P. 241-249.
35. Ludwig J.A., John N. Weinstein biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection // Nat. Rev. Cancer. – 2005. – Vol. 5. – P. 845-856.
36. Lynch H.T., Smyrk T., Lynch J. An update of HNPCC (Lynch syndrome) // Cancer Genet. Cytogenet. – 1997. – Vol. 93. – P. 84-99.
37. Martinez-Garcia E., Licht J.D. Deregulation of H3K27 methylation in cancer // Nat. Genet. – 2010. – Vol. 42. – P. 100-101.
38. Micke O., Prott F.J., Schafer U. et al. The impact of squamous cell carcinoma (SCC) antigen in the follow-up after ra-

diotherapy in patients with cervical cancer // Anticancer Res. – 2000. – Vol. 20. – P. 5113-5115.

39. Molina R., Filella X., Auge J.M. et al. CYFRA 21.1in patients with cervical cancer: comparison with SCC and CEA // Anticancer Res. – 2005. – Vol. 25. – P. 1765-1771.

40. Olive V., Jiang I., He L. mir-17-92, a cluster of miRNAs in the midst of the cancer network // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2010. – Vol. 42. – P. 1348-1354.

41. Peter M.E. Let-7 and miR-200 microRNAs: guardians againstpluripotency and cancer progression // Cell Cycle. – 2009. – Vol. 8. – P. 843-852.

42. Rebecca L.S., Kimberly D.M., Ahmedin J. Cancer Statistics // CA Cancer J. Clin. – 2015. – Vol. 65. – P. 5-29.

43. Sano T., Masuda N., Oyama T., Nakajima T. Over expression of p16and p14ARF is associated with human papillomavirus infection in cervical squamous cell carcinoma and dysplasia // Pathol. Int. – 2002. – Vol. 52. – P. 375-383.

44. Seligson D.B., Hovath S., Shi T. et al. Global histonemodification patterns predict risk of prostate cancer recurrence // Nature. – 2005. – Vol. 435. – P. 1262-1266.

45. Strahl B.D., Allis C.D. The language of covalent histone modifications // Nature. – 2000. – Vol. 403. – P. 41-45.

46. Takeda M., Sakuragi N., Okamoto K. et al. Preoperative serum SCC, CA125, and CA19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2002. – Vol. 81. – P. 451-457.

47. Thangarajan R., Kesavan S., Neelakantan V. et al. Identification and validation of genes involved in cervical tumouri genesis // BMC Cancer. – 2011. – Vol. 11. – P. 80.

48. Turnbull C., Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future // Annu. Rev. Genomics. Hum. Genet. – 2008. – Vol. 9. – P. 321-345.

49. Weinrich S.L., Pruzan R., Ma L. et al. Reconstitution of human telomerase with the template RNA component TR and the catalytic protein subunit hTRT // Nature Genet. – 1997. – Vol. 17. – P. 498-502.

50. Yuya N., Kouji B., Iori K. et al. Current status of molecular-targeted drugs for endometrial cancer (Review) // Mol. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 1. – P. 799-804.

51. Молекулярно-генетическое профилирование первично-множественных злокачественных новообразований

Израильбекова К., Камышов С.В.,
Boland P., Vermaeelen K.

Современные диагностические методы и существующие сывороточные опухолевые маркеры для гинекологических злокачественных новообразований не дают достаточно эффективной информации о терапевтическом вмешательстве, на которое реагирует злокачественное новообразование. Онкологические заболевания, классифицированные на основе молекулярного профиля, определяют аномалии на генетическом уровне. Это, в свою очередь, привело к открытию специфичных для рака биомаркеров. Молекулярный профиль включает как генетические, так и эпигенетические сигнатуры, специфичные для определенного типа рака. Генетические и эпигенетические маркеры более чувствительны и специфичны, что может быть эффективным при ранней диагностике ПМЗН и помогает в многочисленных терапевтических альтернативах. В будущем комбинация различных биомаркеров из геномики (гены, микро-РНК – miRNA, мутации, однонуклеотидный полиморфизм – SNPs, протеомики – пептиды, белки, модификации и метаболомики – низкомолекулярные интермедиаты, гормоны, системные соединения) обеспечит многообещающую аналитическую платформу, которая подходит для конкретных вариантов лечения.

Ключевые слова: *эпигенетика, гинекологические злокачественные новообразования, мутации, ПМЗН, однонуклеотидный полиморфизм, сывороточные опухолевые маркеры.*

УДК: 616-056.43-0

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ И СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Миррахимова М.Х., Нишонбоева Н.Ю.

БОЛАЛАРДА АТОПИК ДЕРМАТИТ ВА ОВҚАТ ҲАЗМ ҚИЛИШ ОРГАНЛАРНИНГ ҲОЛАТИ

Миррахимова М. Х., Нишонбоева Н. Ю.

ATOPIC DERMATITIS AND THE STATE OF THE DIGESTIVE SYSTEM IN CHILDREN

Mirrahimova M.Kh., Nishonboeva N.Yu.

Ташкентская медицинская академия

Мақолада атопик дерматит ва ошқозон-ичак тизимидаги ўзгаришлар ҳақида маълумотлар берилган. Охириги йилларда атопик дерматитнинг кечишига ошқозон-ичак тизими касалликларини алоқаси борлиги исботланган. Атопик дерматитли болаларнинг кўпчилигида сурункали гастрит, гастродуоденит, ичқотиши, дизбактериоз, жигар ва ўт пуфаги касалликлари аниқланган. Бундай беморларни даволашда асосий терапияга фермент ва био-препаратларни қўшиш яхши самара беради.

Калит сўзлар: *атопик дерматит, ошқозон-ичак тракти, болалар, ичак микрофлораси, ичак дисбиози.*

In recent years, it has been proven that the occurrence of atopic dermatitis is associated with diseases of the gastrointestinal tract. Most children with atopic dermatitis show chronic gastritis, gastroduodenitis, constipation, dysbiosis, liver and gall bladder diseases. In the treatment of such patients, enzymes and biological products in combination with the main treatment have a good effect.

Key words: *atopic dermatitis, gastrointestinal tract, children, intestinal microflora, intestinal dysbiosis.*

Атопический дерматит – хроническое аллергическое воспаление кожи, возникающее в результате готовности иммунной системы к развитию аллергической реакции, способной быть запущенной как атопическими, так и неатопическими механизмами. Сопровождается кожным зудом и частым инфицированием. Атопический дерматит – самое первое проявление атопии, а у части детей – начало «аллергического марша». Его манифестация в 50% случаев происходит в возрасте до 1-го года, в 30% случаев – от 1-го года до 3-х лет, в 20% – старше 5 лет [4,12,14,15]. Распространенность данной патологии за последние три десятилетия возросла и встречается в 13-25% случаев [7,8,10,13].

Атопический дерматит в большинстве случаев развивается у лиц с наследственной предрасположенностью (если больны оба родителя – у 81% детей; если болен только один родитель – у 56%), определяется воздействием генетических и средовых факторов, способствующих формированию атопического фенотипа [1,6,15].

В последние годы доказана связь атопического дерматита (АД) с болезнями органов пищеварения. Установлено, что большинство больных, страдающих АД, имеют хронический гастрит, гастродуоденит, синдром раздраженного кишечника с запорами, заболевания печени и желчного пузыря, нарушение микрофлоры кишечника и др. Нередко существование этих сопутствующих болезней становится пусковым фактором атопического дерматита как у детей, так и у взрослых.

Так, в последние десятилетия в возникновении заболеваний желудка доказана роль специфического микроорганизма – Helicobacter pylori (HP), повреждающего слизистую оболочку желудка [5,11,15]. Его наличие способствует активному поступлению токсинов и аллергенов в организм, развитию хронического воспаления слизистой желудка. У 90% больных атопическим дерматитом при проведении эндоскопического исследования желудка выявляется хронический гастрит, у 82,5% он ассоциируется с Helicobacter pylori. Обнаружена связь между степенью обсеменения бактериями слизистой желудка, активностью хронического гастрита и степенью тяжести АД, что явилось обоснованием для включения в план обследования больных АД на хеликобактериоз и проведения антихеликобактерной терапии. Клинически гастриты у большей части больных АД протекают бессимптомно. Эрадикация хеликобактера приводит к разрешению заболевания почти у трети больных АД, к улучшению течения АД у остальных пациентов и, самое главное, к удлинению периода ремиссии при АД и переходу непрерывного течения заболевания в рецидивирующее. Обязательным условием профилактики АД у больных хроническим гастритом, ассоциированным с HP, учитывая оральный путь инфицирования, является исследование на хеликобактериоз контактных лиц в семье и вне ее [2,4,7,9].

Здоровье невозможно без нормального функционирования кишечника, которому принадлежит большая роль в детоксикации и иммунологических процессах, протекающих в организме человека. Слизистая кишечника представляет собой место контакта организма с окружающей средой. Для сравнения: поверхность кожи составляет около 2 м^2, площадь же слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта – около 400 м^2. Поэтому слизистую кишечника считают самой большой частью защитной системы организма. Для надежной защиты от внешнего вмешательства в пищеварительном тракте важнейшим является микробиологический барьер [3,10,16].

Защитная микрофлора кишечника наиболее многочисленная (95%) и представлена в основном бифидобактериями, лактобактериями и кишечной

палочкой. Эти микроорганизмы выделяют молочную и уксусную кислоты и другие вещества, обладающие антимикробным действием и препятствующие проникновению и закреплению на слизистой кишечника вредных микроорганизмов, не свойственны хчеловеку. Они стимулируют иммунную систему организма человека, являются сорбентами, способными накапливать значительное количество тяжелых металлов и других токсических веществ.

Сапрофитная микрофлора кишечника представлена стафилококками, энтерококками и другими микроорганизмами, основная роль которых – утилизация конечных продуктов обмена организма человека. Оппортунистическую микрофлору представляют различные микроорганизмы (стрептококки, золотистый стафилококк, грамотрицательные энтерококки, грибы рода Кандида и др.), которые при определенных условиях вызывают патологический процесс [2,8,9].

Для человеческого организма исключительно важно поддержание требуемого состава и количества кишечных бактерий. Оптимальные условия могут быть нарушены вследствие неправильного питания, возбудителями диареи (бактерии и паразиты); дополнительными отрицательными факторами могут быть токсические вещества, поступающие из окружающей среды, например, тяжелые вещества – кадмий, свинец, ртуть, а также путешествия в другие страны с иными микроорганизмами. Отрицательным действием на флору обладают многие лекарственные средства и методы лечения, непереносимость продуктов питания, вредно одностороннее и несбалансированное питание, недостаточность пищеварительных ферментов.

Многие кожные болезни, в том числе и атопический дерматит, сопровождаются дисбактериозом, и при этом считается, что отягощающим фактором при АД является недостаточное количество лактобактерий. Именно лактобактерии в значительной степени снижают всасывание аллергенов в кишечнике и стимулируют образование иммуноглобулинов класса А, которые, особенно в раннем возрасте, являются основными антителами против пищевых аллергенов [3,5,12].

В настоящее время считают, что возникновение кожных заболеваний в определенной мере связано с нарушением микроэкологического баланса кишечника. У 80-95% больных атопическим дерматитом отмечается дисбактериоз кишечника, при этом, наряду с дефицитом лактобактерий и бифидобактерий, наблюдается избыточный рост золотистого стафилококка, кишечной палочки с измененными свойствами, грибов роста Кандида, выделяющих токсины.

Эти нарушения требуют санации кишечника от вредных бактерий, проведения детоксикационной терапии (энтеросорбции) и создания условий для развития собственной микрофлоры пациента, регуляции работы кишечника (борьба с запорами). Энтеросорбция – неинвазивный метод детоксикации, направлена на выведение из организма различных эндогенных и экзогенных аллергенов, токсинов, условно-патогенных микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности. Одним из самых эффективных сорбентов являются природные органические на основе пищевых волокон, таких как лигнин, который не усваивается в пищеварительной системе и обладает высокой сорбционной активностью.

Новое направление лечения АД представляет собой применение пребиотиков (лактулоза), полученных из естественных источников и выступающих в качестве питательной среды для развития своей собственной нормальной флоры кишечника. Сочетание сорбента и пребиотика представлено в препарате Лактофильтрум, который производится из компонентов природного происхождения в таблетированной форме, прост в употреблении – по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3-4-х недель.

В клинической практике выявлена корреляция между степенью выраженности дисбактериоза и проявлениями АД. Кроме прямого влияния дисбактериоза на сенсибилизацию организма при АД, в настоящее время доказано опосредованное влияние на состав аутомикрофлоры кожи у больного атопическим дерматитом.

Образование токсических веществ в кишечнике в дальнейшем действует не только на иммунную систему, но и нарушает детоксикационную функцию печени, образование и выделение желчи из печени, желчевыводящих путей и желчного пузыря. При обследовании больных, страдающих атопическим дерматитом, у 60% из них определяется дискинезия желчевыводящих путей, у взрослых по гипотоническому типу, то есть желчный пузырь плохо сокращается, и не выводятся токсические вещества из организма.

У 31% пациентов в желчном пузыре определяется густая желчь с хлопьями или мягкими конкрементами, что свидетельствует о нарушении качественного состава желчи, продуцируемой печенью. Таким образом, нарушается еще одна функция органов пищеварения, осуществляющая детоксикационную функцию организма. При этом в комплекс лечения больных АД добавляют желчегонные препараты (желчегонные сборы трав, хофитол, Гепабене, настой шиповника или холосас, холит и др.), а также назначаются препараты, улучшающие функцию печени и качество желчи, продуцируемой печенью (урсофальк, урсосан, уролесан), препараты расторопши, гептрал, гепатосан и др., проводятся гуманные тюбажи желчного пузыря (с растительными маслами, медом, минеральной водой).

Клинический опыт показывает, что улучшение состояния микрофлоры кишечника, регуляция работы кишечника без запоров и улучшение работы печени и желчевыводящей системы и желчного пузыря способствует более эффективному лечению больных атопическим дерматитом.

В большом числе случаев АД сопровождается нарушениями функций органов пищеварения, которые могут способствовать прогрессированию основного заболевания. Так, по данным R. Rokaitė, L. Labanauskas, боли в животе наблюдаются у 72% детей с АД, диарея – у 57%, метеоризм – у 49%, рвота – у 37%, запор – у 26%, тошнота – у 22 [7,10,13].

Н.Г. Соболева и соавт., которые обследовали значительную группу детей с атопическим дерматитом, наследственную отягощенность по гастроэнтерологиче-

ской патологии выявили у 74,8% детей с АД, чаще по линии матери. Отягощенность по аллергическим заболеваниям у этих больных составила 65,7%, а по обоим факторам – 50,4%. Признаки поражения пищеварительной системы и мели место у 81,5% обследованных. Изолированный болевой абдоминальный синдром наблюдался у 2,4% детей, боли в животе в сочетании с диспепсическими жалобами – у 30,6%, сочетание болей с диспепсическим синдромом и нарушениями стула – у 68,4%. Также авторы отмечают снижение аппетита (41,5%), тошноту (37,8%) и отрыжку (23,1%). У большинства обследованных детей гастроинтестинальные симптомы появлялись уже на первом году жизни, а одним из наиболее частых проявлений были запоры. Манифестация гастроинтестинальных симптомов у этих детей часто наблюдалась на фоне раннего введения прикорма и нерационального вскармливания. Очевидно, что причиной развития указанных явлений стало несоответствие характера питания функциональным возможностям органов пищеварения ребенка. Нередко у детей с АД на первом году жизни наблюдались срыгивания (28%), часто связанные с введением в питание аллергенов, включая продукты, содержащие белок коровьего молока. У 75% детей со срыгиваниями на первом году жизни проявления гастроэзофагеального рефлюкса сохранились в старшем возрасте.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что у детей с пищевой аллергией и с АД наблюдаются нарушения моторики органов пищеварения, формирующиеся на первом году жизни и усугубляющиеся в дальнейшем. Что касается аллергического процесса, то на первом году жизни сенсибилизация к коровьему молоку и куриному яйцу наблюдалась соответственно у 88,2 и 83,0% детей [9,12,15]. Одним из хорошо и давно известных феноменов, связанных с поражением ЖКТ при АД, является повышение проницаемости эпителиального барьера ЖКТ [5,11,16]. Предполагается, что это повышение связано с аллергическим воспалением в кишечнике, как проявление атопического процесса, при котором не только кожа, но и кишечник становится органом-мишенью [9,15,16]. Следствием повышения проницаемости кишечного барьера является еще большее поступление антигенов из кишечника в организм больного.

Слизистая оболочка ЖКТ является важным барьером, защищающим организм от антигенов окружающей среды, поступающих в пищеварительный тракт [4,6,9,13]. Помимо собственно эпителиальных клеток и межклеточных контактов в состав этого барьера входят также слизь, пищеварительные секреты, кишечная флора и иммунная система слизистой оболочки. Повышенная чувствительность детей раннего возраста к пищевым антигенам обусловлена, в частности, относительной незрелостью барьерных функций слизистых оболочек и кожи.

Повышенная проницаемость слизистых оболочек ЖКТ является ключевым фактором развития аллергических заболевания, в том числе атопического дерматита. Повышенная проницаемость, обусловленная незрелостью данного барьера и в ряде случаев, воспалением, повышает поток антигенов и способствует сенсибилизации [1,2,5,10].

Так, по данным Л.В. Масленниковой и соавт., в группе из 30 детей в возрасте 8-14 лет с АД у 40% была выявлена симпатикотония, а по данным клиноортостатической пробы, у 81,1% детей имела место асимпатикотоническая вегетативная реактивность. Также авторы отметили высокую частоту психоэмоциональных нарушений, в частности нарушения сна были у 64,7% детей, повышенная тревожность – у 53% [1,8,15].

А.С. Боткина, Е.В. Неудахин, обследовав 82 ребенка с АД (в возрасте до 3 лет – 28, 4-7 лет – 54) с применением кардиоинтервалографии, выявили достоверное уменьшение индекса напряжения, указывающее на преобладающую ваготонию. Она же находила свое выражение клинически в виде повышенного потоотделения, склонности к гиперемии кожных покровов, красного дермографизма, брадикардии. Кроме того, у детей часто отмечались боли в животе.

Авторы показали, что, наряду с повышением тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, происходит снижение активности отдела симпатического. Это наблюдение можно трактовать как повышение уровня автономного и снижение центрального контура регуляции функционирования организма, приводящее к снижению способности к адаптации и устойчивости к стрессам. При этом у большинства детей наблюдалась гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность, более выраженная в старшей возрастной группе. В младшей возрастной группе часто наблюдалась нормальная реактивность. В стадии ремиссии атопического дерматита отмечалась тенденция к нормализации указанных показателей и восстановлению вегетативного баланса [1,3,11,12,14].

В итоге замыкается порочный патогенетический круг. Аллергический процесс сопровождается повреждением кишечного эпителия и повышением проницаемости слизистой оболочки кишечника, что приводит к нарастанию потока антигенов, поступающих в системный кровоток, усугубляющий течение основного заболевания. Обусловленные атопическим процессом нарушения кишечного переваривания и всасывания в еще большей степени повышают антигенную нагрузку, тем самым усиливая атопию. Таким образом, аллергия вызывает развитие мальабсорбции, которая в свою очередь усугубляет аллергические процессы. Разорвать этот порочный круг возможно проводя коррекцию функции органов пищеварения, параллельно с базисным лечением.

Литература

1. Балаболкин И.И., Садикова Т.Е. Клинико-иммунологические варианты атопического дерматита у детей и подростков и эффективность патогенетической терапии // Педиатрия. – 2013. – №3. – С. 6-13.

2. Булатова Е.М. Кишечная микрофлора – один из факторов формирования здоровья человека // Мед. совет. – 2013. – №1. – С. 30-33.

3. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Гамаюнов Б.Н. Новые возможности наружной терапии тяжело протекающих

форм атопического дерматита у детей // Педиатр. фармакол. – 2011. – №8 (6). – С. 96-102.

4. Кочергин Н.Г., Черникова Е.А., Билалова У.Г. Атопический дерматит открытых участков и малассезиозная инфекция // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2015. – №2. – С. 31-33.

5. Ларькова И.А., Ксензова Л.Д. Тактика наружной противовоспалительной терапии атопического дерматита у детей и подростков // Consilium Medicum. – 2014. – №3. – С. 4-8.

6. Максимова О.В. Микробиота кишечника и аллергические заболевания // Журн. микробиол. – 2014. – №3. – С. 49-60.

7. Манина И.В., Сергеев А.Ю., Григорьева И.Н., Кудрявцева Е.В. Иммунопатология и биохимические основы терапии атопических состояний // Леч. врач. – 2019. – №4. – С. 6-10.

8. Мачарадзе Д.Ш. Роль пищевой аллергии при атопическом дерматите у детей // Педиатрия. – 2014. – №4. – С. 64-71.

9. Олисова О.Ю., Александрова Н.М. Биомиметические технологии в контроле состоятельности эпидермального барьера // Практ. медицина. – 2013. – Т. 73, №1-4. – С. 3-7.

10. Сакенова М.Н. и др. Сравнительный анализ качественного и количественного состава лактобактерий у детей с отягощенным аллергоанамнезом и у здоровых детей // Тюменский мед. журн. – 2016. – Т. 18, №1. – С. 47-51.

11. Cau L., Mechin M.C., Simon M. Peptidylargininedeiminases and deiminated proteins at the epidermal barrier // Exp. Dermatol. – 2018. – Vol. 6. – P. 852-858.

12. Chalmers J.R., Thomas K.S., Apfelbacher C. et al. Report from the fifth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials // Brit. J. Dermatol. – 2018. – Vol. 178. – P. 332-341.

13. Francino M.P. Early development of the gut microbiota and immune health // Pathog. (Basel, Switzerland). – 2017. – Vol. 3. – P. 769-790.

14. Katoh N., Ohya Y., Ikeda M. et al. Japanese guideline for atopic dermatitis // Jpn J. Dermatol. – 2018. – Vol. 128. – P. 2431-2502.

15. Metz M., Wahn U., Stock P. et al. Chronic pruritus associated with dermatologic disease in infancy and childhood: update from interdisciplinary group of dermatologist and pediatricians // Pediatr. Allergy Immunol. – 2013. – Vol. 24. – P. 527-539.

16. Song H. et al. Faecali bacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immunol. – 2015. – Vol. 137. – P. 852-860.

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ И СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Миррахимова М.Х., Нишонбоева Н.Ю.

В последние годы было доказано, что возникновение атопического дерматита связано с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. У большинства детей с атопическим дерматитом выявляются хронический гастрит, гастродуоденит, запор, дисбактериоз, заболевания печени и желчного пузыря. При лечении таких больных хороший эффект оказывают ферменты и биопрепараты в комплексе с основным лечением.

Ключевые слова: *атопический дерматит, желудочно-кишечный тракт, дети, микрофлора кишечника, дисбактериоз кишечника.*

УДК: 618.3-06+618.398 (312)

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПЕРЕНОШЕННОСТИ И ПРОЛОНГИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Сагдуллаева М.А., Абдуллаева Д.Т., Курбанова Д.Р.

МЎДДАТИДАН ЎТИБ ТУҒИЛГАН ВА МУДДАТИДАН ОШГАН ХОМИЛАДОРЛИК МУАММОСИГА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВ

Сагдуллаев М.А., Абдуллаева Д.Т., Қурбанова Д.Р.

A MODERN LOOK AT THE ISSUE OF POSTPONEMENT AND PROLONGED PREGNANCY

Sagdullaeva M.A., Abdullaeva D.T., Kurbanova D.R.

Ташкентская медицинская академия

Ушбу мақола акушерлик, перинатология ва неонатологиянинг долзарб муаммосига бағишланган. Адабиётлар шарҳида кечиктирилган хомиладорлик ва муддатидан ўтиб туғилган болаларни сабаб-оқибат, хавф омиллари ўрганилган.

Калит сўзлар: *кечиктирилган ва узоқ муддатли ҳомиладорлик, хавф омиллари, асоратлар.*

The article is devoted to the urgent problem of obstetrics, perinatology and neonatology. In a review of the literature, causal risk factors for the development of postponed and delayed births are studied.

Key words: *long-term and prolonged pregnancy, risk factors, complications.*

Переношенная беременность (ПБ) или запоздалые роды остаются актуальной проблемой, так как могут привести к сложному биологическому процессу. Очень часто в этих случаях в родах наблюдаются различные осложнения, которые заканчивается различными перинатальными заболеваниями и смертью как новорожденного, так и роженицы. Переношенная беременность и запоздалые роды тесно связаны с такими факторами как пролонгированная беременность, механизм начала и течения родов, внутриутробное состояние плода и фетоплацентарной системы. Важность этой проблемы объясняется значительными изменениями в физиологии сложной биологической системы мать-плацента-плод, которые приводят к различным осложнениям течения запоздалых родов, а также к высокой неонатальной заболеваемости и перинатальной смертности переношенных детей [1-3].

Многие авторы включают переношенную беременность в группу высокого риска для матери и особенно для плода и новорожденного вследствие достаточно высокого числа родовых травм, ближайших и отдаленных осложнений у детей.

По данным литературы, частота ПБ в среднем колеблется в пределах 3,5-13,5% от общего количества родов, составляя 8-10% [1]. В структуре заболеваемости в перинатальной патологии среди переношенных новорожденных занимает ведущее место поражение ЦНС [2,3].

Согласно общепринятым данным, переношенная беременность – это беременность, которая продолжается более 287-290 дней, сопровождается внутриутробным страданием плода и заканчивается рождением ребенка с признаками биологической перезрелости, с высоким риском анте- и интранатального дистресс-синдрома и затрудненной неонатальной адаптацией [7,8].

Переношенной следует считать беременность, которая продолжается более 42 недель (294 дня) от первого дня последнего нормального менструального цикла. Деление на переношенную и пролонгированную беременность не осуществляется. Роды, произошедшие после 42 полных недель беременности (на 294 сутки или позже), называются запоздалыми родами. По данным литературы, перинатальная смертность при ПБ достигает 19‰, а неонатальная заболеваемость – 29‰, что в 6 раз выше, чем при доношенной беременности [4,5].

Дети, рожденные в 38 недель, имеют наименьший риск перинатальной смерти, риск ее резко возрастает после 42-х недель гестации [6].

Термин «post dates pregnancy» означает, что роды начались после ожидаемого срока, «post termp regnancy» – указывает на удлинение беременности, «postmature» – на специфические изменения у плода. Что касается новорожденного, то при биологически переношенной беременности его называют «foetus hypermaturus», а при хронологически удлиненной – «foetus postmaturus». Если беременность пролонгируется более 294 дней, ребенок рождается с признаками перезрелости, жизнь его находится в опасности «fetal distress», что и определяет высокий риск формирования у него анте- и интранатального дистресс-синдрома и нарушения неонатальной адаптации [7-9].

При ПБ ребенок рождается с признаками перезрелости только в 20-30% запоздалых родов. Пролонгированная (хронологическая) беременность продолжается более 294 суток и заканчивается рождением доношенного ребенка без признаков перезрелости [9,10].

Говоря о продолжительности беременности, следует различать два понятия: биологический срок и акушерский срок. Срок от момента оплодотворения считается биологическим (истинным), и наступает в середине цикла, при этом продолжительность беременности составляет 266 дней (38 недель). Продолжительность беременности в данном случае на 2 недели дольше биологического срока и в среднем составляет 280 дней (40 недель). Следует помнить, что 40 недель – это средняя продолжительность доношенной беременности у женщины. Есть такое понятие как индивидуальная продол-

жительность беременности, которая колеблется от 37 до 42 недель, при этом беременность заканчивается срочными родами, то есть рождением доношенного плода без признаков перезрелости [6,15]. Промежуточное состояние между доношенной и действительно переношенной беременностью считается пролонгированной беременностью, которая длится более 290-294 дней и заканчивается рождением доношенного ребенка без признаков перезрелости. Физиологическое течение пролонгированной беременности предполагается как физиологическое состояние, направленное на созревание плода, а истинная ПБ продолжается более 10-14 дней после ожидаемого срока родов и заканчивается рождением ребенка с признаками биологической перезрелости. Выявлена прямая корреляционная зависимость между показателями перинатальной смертности и продолжительностью перенашивания [7,16].

Перенашивание беременности является хронологическим понятием, тогда как перезрелость плода – понятие биологическое. Известно, что плод рождается с признаками перезрелости лишь в 1/3-1/5 случаев запоздалых родов. Многие авторы относят хронологическое перенашивание к патологическим состояниям [8,9], в то же время другие исследователи считают пролонгированную беременность вариантом нормы [10,11].

В 1902 г. впервые J. Ballantyne, а затем H. Runge (1948) описали признаки перезрелости у новорожденного, в связи с чем этот синдром получил название синдрома Беллентайна – Рунге [12,13].

При классическом синдроме Беллентайна – Рунге отмечаются повышенная плотность костей черепа плода, узкие швы и роднички, отсутствие конфигурации головки, длинные ногти и волосы, отсутствие казеозной смазки, сухая кожа, мацерация ладоней и ступней, «старческий вид»: кожа дряблая, тургор ее снижен, окрашивание кожи (при мекониальных водах), при этом новорожденный может иметь нормальную массу, быть крупным или гипотрофичным. Плод считается перезрелым при наличии 2-3-х из перечисленных признаков.

Перезрелость плода с ее неблагоприятными последствиями определяется как крупный плод, плотные кости черепа, отсутствие конфигурации головки в родах, дистресс плода после 41 недели и т.д., имеет место также высокая частота аномалий родовой деятельности. Определяется высокий рост частоты кесарева сечения – до 33,3% [5,6], что само по себе повышает риск акушерских осложнений.

До сих пор нет достаточно четких антенатальных критериев диагностики пролонгированной и ПБ, что приводит к слиянию этих понятий.

Следует считать, что беременные с пролонгированной беременностью и их новорожденные дети относятся к группе относительного риска. Кроме того, особого внимания заслуживают истинно ПБ и новорожденные с признаками перенашивания. Данная категория детей относится к группе высокого риска и требует особого наблюдения педиатром в течение первого года жизни [11].

По данным литературы, частота аномалий развития у детей при ПБ составляет 9,2%, при пролонгированной гестации – 4,8%, при доношенной – 3,3%. Пороки развития головного мозга (анэнцефалия, гидроцефалия), болезнь Дауна, поликистоз почек – встречаются только при истинно ПБ [10].

В структуре заболеваемости в перинатальной патологии поражение ЦНС занимает ведущее место, при этом 80% составляют заболевания нервной системы в детском возрасте [2,3].

Этиология и патогенез. В настоящее время ПБ изучены недостаточно, однако перенашивание не может рассматриваться как случайная вариация нормальной беременности, поэтому ее следует трактовать как патологическое состояние, обусловленное состоянием организма как матери, так и плода. О риске ПБ следует думать при наличии у беременной запоздалых родов и хронических воспалительных заболеваний в анамнезе, эндокринных заболеваний, нарушений менструального цикла, «незрелой» или «недостаточно зрелой» шейки матки при сроке беременности свыше 41 недели, гипоплазии плаценты и маловодии. Для ранней диагностики и профилактики перинатальных осложнений важно выделение группы беременных с высоким риском развития перенашивания [5,8-10,12]. Переношенную беременность правильно рассматривать как патологическое состояние, которое обусловлено влиянием различного вида факторов. Этиологическим фактором могут быть перенесенные детские инфекционные заболевания (ветряная оспа, корь, краснуха и т. д.), инфантилизм, различные экстрагенитальные заболевания, нарушения менструальной функции, эндокринные заболевания, психические травмы, гестозы (поздние), неправильные положения плода и вставления головки, нарушения гипофизарно-надпочечниковой системы плода, пороки развития плода.

Многие авторы считают, что перенашивание беременности связано с нарушением механизма возникновения родов [2]. В возникновении переношенной беременности важную роль играют перенесенные аборты, воспалительные заболевания внутренних половых органов, которые вызывают изменения в нервно-мышечном аппарате матки, а также различные эндокринные заболевания [3]. Гистологические и гистохимические исследования, свидетельствуют о нарушении жизнедеятельности плода при переношенной беременности, связанные с изменениями в плаценте [5].

Наиболее частыми перинатальными осложнениями переношенной беременности являются мертворождение, асфиксия и родовая травма. Неонатальная заболеваемость при переношенной беременности достигает 29%, а перинатальная смертность – 19%, что выше, чем при доношенной беременности [17]. Причем при сроке беременности 43 недели и более эти показатели продолжают увеличиваться. Все эти нарушения связаны с низкой устойчивостью плода к гипоксии вследствие большей зрелости головного мозга и уменьшением поступления к нему кислорода из-за морфологических изменений в плаценте.

Из-за этого увеличивается частота синдрома мекониальной аспирации и дистресс-синдрома плода в родах, которые и обусловливают высокую перинатальную заболеваемость и смертность. Часто смертность при мекониальной аспирации достигает 60%, а перенесенная гипоксия приводит к перинатальным поражениям центральной нервной системы, которые составляют 60-80% всех заболеваний нервной системы детского возраста. При диагностике и профилактике перинатальных осложнений важно выделение группы беременных с высоким риском развития перенашивания [18]. Таким образом, этиология переношенной беременности требует уточнения и дальнейшего изучения.

За последнее время большое внимание уделяется нарушению функции плаценты при ПВ, которым объясняется такое явление как дистресс плода. Наблюдаемые изменения в плаценте при ПБ являются вторичными, однако в дальнейшем они могут играть важную роль в стероидогенезе, состоянии плода и развития родовой деятельности. Можно сделать заключение, что при ПБ нарушается равновесие в гормональных и гуморальных системах организма женщины, которые влияют на формирование родовой доминанты и своевременное наступление родов [19,20].

Срок беременности определяют по дате последней нормальной менструации, оплодотворения, первого визита в женскую консультацию, ощущения первых движений плода; результатов УЗИ копчико-теменного размера эмбриона в I триместре беременности и фетометрии. При отсутствии патогномоничных признаков, характерных только для ПБ, особого внимания заслуживает антенатальная дифференциальная диагностика переношенной и пролонгированной беременности, а окончательный диагноз ПБ можно установить только после рождения ребенка при наличии признаков перезрелости [16].

В настоящее время этиологические факторы ПБ изучены недостаточно. Основными предпосылками к развитию перенашивания беременности являются возраст беременной старше 30 лет, ожирение, перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза, аборты, эндокринные нарушения, наследственные факторы, нарушение становления менархе, плацентарная дисфункция, пороки развития плода (ЦНС, гипофизарно-надпочечниковой системы) [12,16].

Тщательное изучение патогенеза ПБ имеет большое значение для успешного решения вопросов профилактики и лечения. На сегодняшний день существует ряд теорий возникновения ПБ. Авторы одних теорий исходят из особенностей развития оплодотворенного яйца, другие за основу принимают нейрогенные и гормональные расстройства. В основном все трудности, прежде всего, связаны с изучением механизмов наступления срочных родов. Переношенная беременность – это несвоевременное (запоздалое) возникновение родовой деятельности, поэтому патогенез перенашивания непосредственно связан с механизмом возникновения родов и формированием родовой доминанты. Основными патогенетическими факторами, обусловливающими перенашивание, являются функциональные изменения в центральной нервной системе, вегетативные и эндокринные нарушения [7,10].

Многие исследователи считают, что главная роль в патогенезе перенашивания принадлежит нарушениям процессов биосинтеза эстрогенных гормонов[6,7,18]. Важная роль состоит в том, что при ПБ, в отличие от доношенной беременности, наблюдается снижение суммарных эстрогенов в 3-4 раза, тогда как при пролонгированной их содержание лишь незначительно превышает норму. Значительная роль эстрогенов, обеспечивающих рост элементов мышечной и соединительной тканей миометрия, повышают чувствительность матки к окситоцину, поддерживают интенсивный кровоток в матке, повышают синтез простагландинов. Доказано, что синтез эстрогенов осуществляется в фетоплацентарной системе. Поэтому причина перенашивания беременности нередко связана с плодом и плацентой, а не с первичной инертностью матки [14,19].

Проведенные в последние годы исследования о нарушении обмена микроэлементов в условиях ПБ. Значительное снижение в сыворотке крови уровня меди, цинка, марганца отрицательно влияет на развитие сократительной деятельности матки [20].

Особого внимания заслуживают наблюдения, авторы которых для дифференциации вида перенашивания определяли в периферической крови беременных уровень прогестерона, эстрадиола и их соотношение, а также фракции фосфолипидов [3,13].

Как видно из литературы, во время беременности содержание кортикостероидов в крови и моче значительно возрастает, достигая максимума непосредственно перед родами, что связано с увеличением их синтеза надпочечниками матери, плода и плацентой. Поэтому у беременных с перенашиванием имеет место снижение адаптационных возможностей организма матери, о чем свидетельствует снижение содержания 17-ОКС и серотонина в крови, а также 17-КС в моче после 37 недель беременности. Некоторые авторы считают, что снижение уровня сывороточного эстрадиола и кортизола в 1,5 раза, повышение концентрации прогестерона в 1,7 раза, а также недостаточная продукция цитокинов, ответственных за иммунологическую перестройку в репродуктивной сфере, имеют для перенашивания прогностическое значение [14,15].

На сегодняшний день для правильной и своевременной диагностики переношенной и пролонгированной беременности проводится комплексное обследование, включающее определение срока беременности по данным анамнеза и формулам Негеле, Жорданиа, календарю беременности; внешнее и внутреннее акушерское обследование; кардиотокографию; допплерометрию, ультразвуковое сканирование, определение уровня эстрогенов и прогестерона в крови; по показаниям – амниоцентез с последующим исследованием амниотической жидкости [1,10].

Для объективного исследования ПБ характерны уменьшение окружности живота, маловодие, большие размеры плода и ограничение его подвижности, увеличение плотности костей черепа, снижение тургора кожи, выделение молока вместо молозива, наличие незрелой шейки матки [6,16].

Для антенатальной диагностики ПБ рекомендуют параклинические объективные методы обследования, которые в некоторых случаях помогают превратить вероятный диагноз в достоверный. Особое значение для дифференциальной диагностики пролонгированной и ПБ имеют данные, полученные с помощью ультразвукового исследования. При диагностике состояния плода и околоплодной среды при ПБ принципиальное значение имеет выбор срока и методов родоразрешения, которые приведут к улучшению перинатальных исходов. К настоящему времени накоплен большой опыт ультразвуковой диагностики ПБ, которая позволяет с высокой степенью вероятности диагностировать данную патологию.

К эхоскопическим признакам ПБ относят структурные изменения в плаценте (петрификаты, кисты), нарастающее маловодие, отсутствие прироста биометрических параметров плода; утолщение костей черепа плода и признаки хронического дистресса плода.

Достоверным признаком оценки роста плода и определения срока беременности является бипариетальный размер головки плода. При ПБ не будет наблюдаться выраженное увеличение размера головки после 40-й недели беременности, тогда как при пролонгированной беременности отмечается прогрессивное его увеличение. По данным эхографии головки у переношенного плода отмечается утолщение костей черепа, тогда как этот признак отсутствует при пролонгировании беременности. При ПБ, в отличие от пролонгированной беременности, масса плода после 42-й недели беременности не увеличивается, что обусловлено дисфункцией плаценты. По данным литературы, при перенашивании беременности плацента чаще локализуется в области дна матки [18,19].

Одним из особенных признаков ПБ, определяемых при ультразвуковой диагностике, является прогрессивное уменьшение толщины плаценты, что свидетельствует о плацентарной дисфункции. Поэтому при плацентографии можно оценить структуру и степень зрелости плаценты, определить количество и качество околоплодных вод. Так, по данным многих авторов, для ПБ характерны такие признаки, как III степень зрелости плаценты с наличием петрификатов, маловодие и повышенная эхогенность околоплодных вод [9,15,20].

При эхографическом исследовании наиболее точно диагностируется маловодие, которое определяется путем подсчета амниотического индекса, в норме не превышающего 8. Активная акушерская тактика особенно нужна при снижении уровня амниотической жидкости в конце беременности. Выраженность маловодия коррелирует с негативными перинатальными последствиями. Наиболее ранний симптом ПБ – небольшое количество околоплодных вод. Окрашивание амниотической жидкости в зеленый или желтый цвет свидетельствует, главным образом, о дистрессе плода и необходимости срочного вмешательства [11,13].

Информативными являются определение кровотока в системе «мать-плацента-плод», пуповинной и среднемозговой артериях плода при допплерометрическом исследовании.

По некоторым данным, наличие при сонографии маловодия, кальциноза плаценты и высокорезистентного кровотока на периферии плацентарного ложа матки у женщин после 41-й недели беременности требует активной акушерской тактики [12,14].

Доказано, что из всех известных признаков, выявляемых при ПБ, не существует специфических признаков, характерных только для перенашивания. Все это значительно снижает диагностическую ценность этих методов, поскольку выявленные признаки могут иметь место и при других видах акушерской патологии. Однако попытки определения патогномоничных ультразвуковых признаков ПБ встречаются. Многие авторы считают, что появление при УЗИ в проксимальном эпифизе плечевой кости плода эхопозитивного образования размером 2-3,5 мм в диаметре, которое представляет собой вторичное ядро окостенения, является патогномоничным для ПБ [15].

Учитывая тот факт, что при биохимическом, гормональном, функциональном, морфологическом, цитологическом и других исследованиях при доношенной и пролонгированной беременности статистически достоверной разницы многих показателей не получено, есть основания рассматривать пролонгирование беременности как своеобразное физиологическое состояние [10]. Следует отметить, что патогномоничных признаков переношенного плода нет, а есть синдром, на основании которого можно диагностировать ПБ. Поэтому все перечисленные методы исследования с разной степенью достоверности позволяют оценить степень зрелости плода, его функциональное состояние, функцию маточно-плацентарной системы, на основе которых, учитывая хронологическое перенашивание, можно поставить диагноз переношенной или пролонгированной беременности [10,16].

Можно прийти к выводу, что на современном этапе особое значение приобретает антенатальная дифференциальная диагностика переношенной и пролонгированной беременности, при которых и тактика должна быть разной: в первом случае – активная тактика подготовки и ведения родов, во втором – выжидательная (консервативное ведение таких женщин) [10,12,16]. По данным Кокрановского руководства, индукция родовой деятельности после 41-й недели беременности или на более позднем сроке ассоциировалась с меньшим количеством перинатальных смертей по сравнению с выжидательной тактикой спонтанных родов [13].

В заключение следует отметить, что актуальность этой проблемы обусловлена значительными изменениями в физиологии сложной биологической системы мать-плацента-плод. На сегодняшний день нет четких рекомендаций по проведению эффективных лечебно-профилактических мероприятий у женщин с перенашиванием беременности, что связано с многофакторностью причин возникновения этой патологии [4,5].

Таким образом, на сегодняшний день нет единой точки зрения на пролонгированную и переношенную беременность. Продолжается дискуссия о характере анте- и интранатальных факторов риска перинатальной патологии. Существуют определенные трудности в осуществлении дифференциальной диагностики пролонгированной беременности и настоящего ее перенашивания.

Несмотря на большое количество научных работ, посвященных изучению патогенетических, диагностических и прогностических механизмов развития ПБ, существующие данные противоречивы и не позволяют выбрать адекватную тактику ведения беременных, поэтому проведение современного комплексного исследования этиопатогенетических факторов перенашивания и пролонгирования беременности является актуальным и перспективным. Также следует отметить, что проблема перенашивания беременности в нашей республике нуждается в более тщательном изучение, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Литература

1. Акушерство: Нац. руководство; Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1200 с.
2. Большакова Е.Е. Прогнозирование перинатальных исходов и акушерская тактика при переношенной беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1998. – 31 с.
3. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. – СПб: Грааль, 2002. – 448 с.
4. Железнов Б.И., Чернуха Е.А., Ежова Л.С. Структурные изменения и особенности некоторых обменных процессов в плаценте при перенашивании беременности // Акуш. и гин. – 1975. – №11. – С. 5-10.
5. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ 10). – Т. 1 (ч. 2). – Женева, 1995. – 690 с.
6. Милованов А.П. Патология системы мать – плацента – плод: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1999. – 465 с.
7. Стрижаков А.Н. Современные методы оценки состояния матери и плода при беременности высокого риска // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2009. – Т. 9, №2. – С. 5-15.
8. Стрижаков А.Н. и др. Переношенная беременность. – М.: Династия, 2006. – 96 с.
9. Чернуха Е.А. Переношенная и пролонгированная беременность. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 208 с.
10. Alexander J.M., McIntire D.D., Leveno K.J. Prolonged pregnancy: Induction of labor and cesarean births // Ibid. – 2001. – Vol. 97. – P. 911.
11. Benirschke K., Kaufmann P. Pathology of the human placenta. – 2nd ed. – N. Y.: Springer-Verlag, 1990. – 878 p.
12. Bogomazova I.M. et al. Neonatal meconium aspiration: risk factors and adaptation by the newborns // Obstet. Gynecol. Reprod. – 2019. – Vol. 12, №4. – C. 5-14.
13. Burkitova A.M., Prokhorova V.S., Bolotskikh V.M. Actual diagnostic and clinical problems in post-term pregnancy in modern obstetrics // J. Obstet. Women's Dis. – 2017. – Vol. 66, №2. – C. 93-103.
14. Clifford S.H. Postmaturity with placental dysfunction // J. Pediat. – 1954. – Vol. 44. – P. 11.
15. Fierson W.M. et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity // Pediatrics. – 2018. – Vol. 142, №6. – C. e20183061.
16. Fox H. Pathology of the placenta. – L.: Saunders, 1978. – 491 p.
17. Ryumina I.I., Zubkov V.V. Assessment of the condition of a newborn at the first patronage: what a pediatrician should know // Med. Council. – 2017. – №1.
18. Seregina D.S., Nikolaenkov I.P. Features of the course of childbirth during post-term pregnancy // J. Obstet. Women's Dis. – 2017. – Vol. 66, spec. issue.
19. Shilkin V. et al.; Eds. Newborn baby. Basics of assessing health status and recommendations for the prevention and correction of its disorders. A guide for primary care physicians. – Litres, 2018.
20. Trawl T.G. et al. Morphological characteristics of the placenta during postponement pregnancy // Med. Theory and Practice. – 2019. – Vol. 4, №4. – P. 31.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ПЕРЕНОШЕННОСТИ И ПРОЛОНГИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Сагдуллаева М.А., Абдуллаева Д.Т., Курбанова Д.Р.

Статья посвящена актуальной проблеме акушерства, перинатологии и неонатологии. В обзоре литературы проанализированы причинно-следственные факторы риска развития переношенных и запоздалых родов.

Ключевые слова: *переношенная и пролонгированная беременность, факторы риска, осложнения.*

УДК: 615.015.4

БИОМЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАСЫ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Тагайалиева Н.А., Якубова Р.А., Баратов К.Р., Рахмонова Г.Г.

ФАРМАКОТЕРАПИЯДА ИРҚНИНГ БИОТИББИЙ АҲАМИЯТИ

Тагайалиева Н.А., Якубова Р.А., Баратов К.Р., Рахмонова Г.Г.

BIOMEDICAL CONCEPT OF THE RACE IN PHARMACOTHERAPY

Tagayalieva N.A., Yakubova R.A., Baratov Q.R., Rahmonova G.G.

Институт биоорганической химии АН РУз

Ҳозирги кунда организмининг фармакотерапияга жавобига одам генетик муҳити таъсирини ўрганувчи фармакогеномика тушунчаси тез-тез қўлланилмоқда. Фармакогеномика йўналишларидан бири дори воситаларининг қўлланилишида уларнинг асосий биотрансформация ферментлари генларидаги полиморфизми частотаси билан боғлиқ ирқлар орасидаги фарқни тадқиқ қилишдир. Бу фарқлар препаратларнинг қўлланилиш дозаси; уларнинг фармакокинетик параметрлари, фойдаланиш самарадорлиги ва хавфсизлигига тегишлидир. Бу омиллар фармакологик назоратни кучайтиришни талаб этади, булар: жойларда дори препаратлари постмаркетинг мониторингининг самарадорлиги ва уларнинг хавфсизлигидир.

Калит сўзлар: *фармакотерапия, фармакогеномика, ирқ, фармаконадзор, дори воситалари хавфсизлиги.*

Nowadays, the concept of pharmacogenomics, which studies the effect of a human genetics on his response to pharmacotherapy, has been increasingly used. One of the areas of pharmacogenomics is the study of differences between racial groups in the drug use, due to the frequencies of polymorphisms in the genes of the main enzymes of drugs biotransformation. These differences relate to the dose of drugs; their pharmacokinetic parameters, efficacy and safety of use. These factors require the need to strengthen the pharmacovigilance system: post-marketing monitoring of the effectiveness and safety of drugs.

Key words: *pharmacotherapy, pharmacogenomics, races, pharmacovigilance, drug safety.*

События во всех областях генетики и генетических технологий в первой половине 20-го века послужили платформой для последующих интенсивных разработок. Во второй половине 20-го века молекулярный фон генетики стал более понятным, быстрые технологические достижения, апогеем которых явился проект «Геном человека», внесли большой вклад в познание генетических факторов и их влияния на жизнь и болезни человека. В настоящее время идентифицировано более 1800 генов болезней, доступно более 2 тыс. генетических тестов, в связи с этим на рынок выпущено не менее 350 биотехнологических продуктов [9].

Геном человека, состоящий из 3 млрд пар оснований, кодирующих более 30 тыс. белков, несет в себе изменения генетического кода, называемые полиморфизмами, что в значительной степени способствует фенотипическим различиям среди людей. Замены пары нуклеотидных оснований (так называемые однонуклеотидные полиморфизмы, или SNPs) происходят в среднем с частотой 1 замена на 1000 пар оснований. Несмотря на эти изменения, люди как вид *Homo sapiens* на 99,6-99,8% генетически идентичны, и только 0,2-0,4% изменений присутствуют в геноме человека в виде 10 млн SNP [23]. Эти изменения в свою очередь определяют различия каждого человека в его ответе на лекарственное средство и исследуются фармакогеномикой – новой отраслью фармацевтики и фармакологии.

Фармакогеномика. Биомедицинское значение расы включает группу людей, имеющих общие биологические, генетически детерминированные характеристики, отличающие их от других групп. Используется также понятие «этническая принадлежность», что относится к социальной группе с общими историей, происхождением, наследием, культурными корнями и территориальной идентичностью, возникающими, несмотря на расовые различия [11]. В биомедицинских исследованиях как расу выделяют в основном европейцев (EUR), африканцев (AFR), жителей Восточной Азии (EAS), жителей Южной Азии (SAS) и смешанных американцев (AMR), а также более специфические подгруппы. Основные исследования в областях генетики и генетических технологий были направлены на понимание вклада генетического фона, в том числе и расы, на риск развития различных заболеваний; реактивность человека/популяции на патогенные факторы [9].

Несмотря на использование передовых статистических и кластерных методов для определения континентального происхождения, в отношении концепции расы как фактора риска ученые сходятся во мнении, что фактическая полезность расовой категоризации в клинических исследованиях может быть объяснена пространственно-временными параметрами, социально-культурными факторами и эволюционными силами, влияющими на причинность заболевания [16].

Однако раса является важным понятием при разработке лекарств, поскольку различные факторы, которые могут влиять на фармакокинетику, фармакодинамику, безопасность и эффективность лекарственных препаратов, между расовыми группами могут значительно различаться. Это приводит к изменению соотношения риск-польза при использовании различных препаратов в определенных группах населения. Так, приблизительно одна пятая новых

лекарственных средств, одобренных за последнее время к применению, продемонстрировала различия в воздействии и/или реакции в различных расовых/этнических группах, что в некоторых случаях приводило к введению рекомендаций по назначению препаратов среди населения [20]. В частности, подобная индивидуализация эффективного использования препаратов в конкретных подгруппах населения была рассмотрена и описана в маркировке одобренных FDA лекарственных препаратов.

Различия в применении лекарственных средств между разными расовыми/этническими группами касаются нескольких показателей, а именно:

• *дозы применения препаратов.* Для некоторых препаратов, в том числе и одобренных FDA, для различных расовых групп населения рекомендованы разные дозы применения. В частности, относительно представителей европеоидной расы жители Восточной Азии должны применять препараты розувастатин [24] и варфарин [14] в более низких дозах, афроамериканцы препарат такролимус [22] – в более высоких дозах. И это не единичные случаи. В Японии примерно треть новых лекарств, утвержденных Японским агентством фармацевтических препаратов и медицинского оборудования (PMDA), имеют более низкие стандартные дозы, чем утвержденные в США и Европе [11];

• *фармакокинетические параметры.* Отмечены случаи изменения максимальной концентрации препарата в плазме крови (C_{max}) более чем на 20% и/или его суммарной концентрации (AUC) в течение всего времени наблюдения. В частности, для легочного препарата флютиказон подобные различия показаны между жителями Восточной Азии и европейцами [6];

• *эффективность препарата.* Для некоторых препаратов выявлено снижение эффективности в определенной расовой группе. Например, в сравнении с европеоидами у афроамериканцев/африканцев менее эффективным оказался ряд антигипертензивных препаратов: ангиотензин превращающие ингибиторы ферментов (АПФ), β-блокаторы и блокаторы рецепторов ангиотензина [8,10,25]; а у выходцев Восточной Азии – некоторые ингибиторы тирозинкиназы (TKI) для лечения рака легкого [21];

• *безопасность использования препарата.* Причиной изъятия некоторых препаратов с национальных рынков стало увеличение частоты побочных эффектов в определенной расовой группе. Например, некоторые нестероидные противовоспалительные препараты, а именно ибупрофен, бромфенак, не были одобрены в США и были отозваны в Великобритании из-за высокой гепатотоксичности, тогда как в Японии дополнительные исследования в этом направлении не подтвердили выводы американских фармакологов [12].

Факторы, влияющие на реакцию организма при фармакотерапии. Представленные выше несоответствия в реакции на лекарственную терапию со стороны представителей различных расовых групп опосредованы несколькими причинами:

1) внутренними факторами: генетический полиморфизм; возраст; пол; рост, масса тела, мышечная масса тела, строение тела; дисфункция органов;

2) внешними факторами: медицинское обслуживание; питание; использование табака, алкоголя, подверженность загрязнению окружающей среды, солнечной радиации; социально-экономический статус; соблюдение предписанного лечения [23].

Согласно данным V.M. Lauschke и соавт. [15], из всех внешних и внутренних причин около 80% вариабельности эффективности и безопасности препарата характеризуются влиянием генетического фона каждого человека на его реакцию при назначении лекарственной терапии. При этом на сегодняшний день известно более 400 генов, являющихся клинически значимыми в метаболизме лекарств, и около 200 фармагенов связаны с побочным действием препаратов [8].

Основные «фармакологические» гены составляют гены ферментов детоксикации, главным образом, гены цитохромов P450 (CYP), генетические полиморфизмы в которых могут приводить к измененной метаболической активности в отношении множества клинически важных лекарств. В результате единичные нуклеотидные варианты и вариации числа копий в генах цитохромов являются основными детерминантами фармакокинетики и токсичности лекарственного средства и представляют собой фармакогенетические биомаркеры для дозирования, эффективности и безопасности лекарственного средства. Поразительно, что распределение аллелей генов цитохромов значительно различается в разных популяциях, что имеет важное значение для персонализированной лекарственной терапии и программ здравоохранения.

Чтобы предоставить глобальную карту распределения аллелей CYP с клинической значимостью, Y. Zhou и соавт. [26] проанализировали данные о секвенировании всего генома и экзома от 56945 людей, не состоящих в родстве, из пяти основных расовых групп и показали резкую степень генетической изменчивости между ними, что влечет за собой фенотипические последствия на уровне профилей дифференциальной метаболической активности и стимулирует скорректированные популяцией стратегии фармакогенетического генотипирования. Обобщенные данные этого анализа представлены на рисунке.

В результате ферментативная активность отдельного фермента системы биотрансформации лекарственного средства определяет его метаболизм и, таким образом, влияет на фармакокинетические параметры, эффективность, безопасность у представителей различных рас.

Фармаконадзор. Полученные данные свидетельствуют о резкой степени генетической изменчивости между основными популяциями, которые влекут за собой фенотипические последствия на уровне различий в профилях метаболической активности ферментов детоксикации. Примечательно, что кроме межрасовых различий, имеются дополнительные слои генетической изменчивости между конкретными субпопуляциями внутри суперпопуляций, как было показано, например, для дупликаций гена CYP2D6 и распределения полиморфизма CYP2C19*17 в Европе [26].

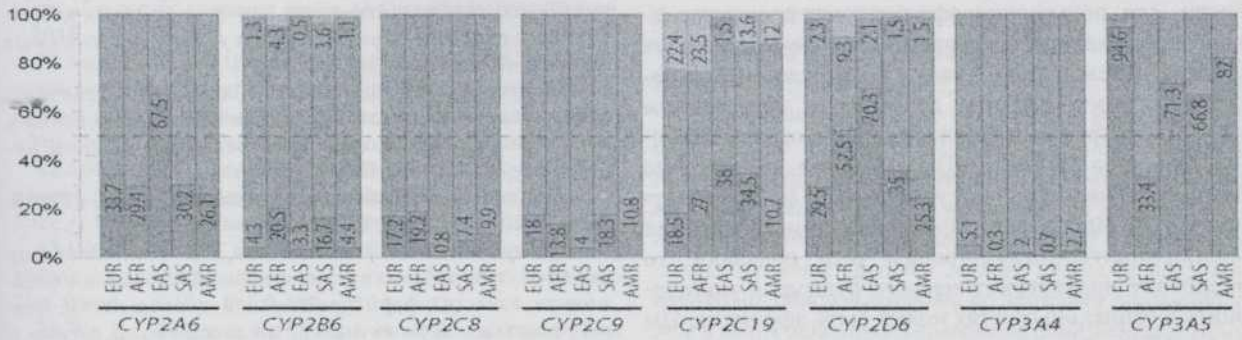


Рисунок. Ожидаемые функциональные проявления основных цитохромов в зависимости от распределения аллелей: частоты гаплотипов с пониженной (синий цвет), повышенной (зеленый цвет) и нормальной (красный цвет) ферментативной активностью. EUR – европейцы, AFR – африканцы, EAS – жители Восточной Азии, SAS – жители Южной Азии, AMR – смешанные американцы.

С одной стороны, такие глобальные исследования требуют от регулирующих агентств давать рекомендации фармацевтической промышленности в пользу внедрения фармакогеномики в разработку лекарств и включения фармакогеномной информации на этикетках лекарств с конкретными предупреждениями для населения, подвергающегося риску [8,26]. С другой стороны, возникает необходимость усиления системы фармаконадзора: постмаркетингового мониторинга эффективности и безопасности лекарственных препаратов, направленного на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов путем анализа предоставляемой субъектами обращения лекарственных средств информации о побочных действиях и нежелательных реакциях.

Становление и развитие современной международной системы фармаконадзора происходило не сразу, а поэтапно, начиная от появления первых региональных институтов, таких как Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (1862) до формирования интернациональных систем мониторинга данных о нежелательных реакциях (Международный центр по мониторингу безопасности лекарственных средств), от локальных регуляторных актов, например, английского закона «О фальсификации пищевых продуктов и напитков» (1860), до принятия международных правовых стандартов, таких как «Надлежащая практика фармаконадзора» [4].

Современная история международного фармаконадзора началась с двадцатой Всемирной Ассамблее Здравоохранения (Женева, 8-26 мая 1967 г.), когда была принята резолюция о запуске проекта, целью которого было изучение возможностей создания международной системы контроля побочных эффектов лекарственных средств. Эта резолюция легла в основу Программы ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств и координируется Центром мониторинга в Упсале (UMC, Швеция), на базе которого действует Сотрудничающий центр ВОЗ, объединяющий на сегодняшний день 136 стран – полноправных членов. Узбекистан стал полноправным членом международной Программы в 2006 году, Киргызстан – в 2003 году, Казахстан – в 2008 году [https://www.who-umc.org/].

Системы фармаконадзора на разном уровне позволяют выявлять и предотвращать риски, связанные с употреблением лекарств, особенно недавно коммерциализированных; обнаруживают сигналы из данных глобального регистра неблагоприятных побочных реакций на лекарственное средство, а также поддерживают решения, принимаемые регулирующими органами в разных странах. Лишь немногие лекарства выводятся с рынка, в основном из-за гепатотоксичности [17].

На сегодняшний день спонтанное извещение о неблагоприятных побочных реакциях с использованием карты сообщения является самым дешевым, самый простым и наиболее используемым методом для выявления новых проблем, связанных с безопасностью лекарственных средств. Служба фармаконадзора каждой страны разрабатывает свои собственные карты на основании международных рекомендаций (действующую в Узбекистане карту можно найти по ссылке http://www.uzpharm-control.uz/ru/pages/information-on-safety-of-medicines на странице Главного Управления «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Агентства по развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан).

Однако следует учесть, что основным ограничением спонтанных извещений является недостаточная отчетность [17]. Кроме того, исследования показали, что провизоры и фармацевты обладают недостаточными знаниями о методах регистрации нежелательных реакций, вследствие чего наблюдается низкая активность в репортировании. Повышение профессиональной компетентности фармацевтических работников в сфере фармаконадзора может быть осуществлено путем разработки и внедрения дополнительных мер по организации внутриаптечного фармаконадзорного обучения работников на основе принципов научности, доступности, наглядности, современности, высокотехнологичности, интерактивности (конференции, семинары, круглые столы, кейс-стади, работа с документами) [1,5].

Будущее фармаконадзора будет включать не только более активное участие пациентов, врачей,

органов здравоохранения и фармацевтических компаний, но и использование новых технологий. В частности, для повышения эффективности постмаркетингового надзора за безопасностью лекарственных средств путем использования более удобных и доступных инструментов отчетности, Консорциум веб-распознавания побочных реакций на лекарственные средства (WEB-RADR) разработал приложение для смартфонов на основе упрощенной формы отчетности [18]. Кроме того, проведенные исследования оценки мониторинга Facebook и Twitter показали, что внедрение полуавтоматического подхода к мониторингу в социальных сетях может быть эффективным для раннего обнаружения сигналов безопасности для медицинских изделий. Необходима дополнительная работа для разработки дополнительного использования данных социальных сетей в фармаконадзоре и определения того, как они могут применяться регулирующими органами [19].

Также постоянно разрабатываются новые количественные подходы, основанные на анализе диспропорциональности причинно-следственной связи между лекарственным средством и возникновением неблагоприятного события из отчетов о безопасности отдельных случаев, что позволяет осуществлять автоматическое обнаружение статистического сигнала из глобальных баз данных фармаконадзора [7].

При всей важности фармаконадзора для клинической практики имеется ограниченное количество сведений о наличии данной темы в учебных программах медицинских институтов в мире. Исследования, проведенные с использованием специально разработанного учебного модуля по базовым исследовательским навыкам для ознакомления студентов-медиков с фармаконадзором, показали эффективность методологии для повышения приверженности студентов фармаконадзору [13].

В итоге накопленный объем знаний по фармакогеномике, специфической реакции организма на фармакотерапию привел к необходимости и своевременности следующего шага – перехода от широких клинических обобщений к работе с индивидуальными особенностями пациента, поскольку современная клиническая медицина страдает от экономической неэффективности и низкой точности фармакотерапии (по данным референсного агентства FDA, до 75% пациентов не отвечают на медикаменты) [3].

Стратегия персонализированной медицины направлена на выявление предрасположенности к развитию заболевания (предиктивная медицина), предотвращение риска развития болезни (превентивная или профилактическая медицина), на оказание медицинских услуг с учетом биологических особенностей пациента (персонализированная медицина), активное участие пациента в профилактике возможных заболеваний и их лечении (партисипативная медицина) [2]. Основой для научно-технологических предпосылок персонализированного врачевания являются достижения молекулярной генетики и ценности генетического консультирования, которые определяют медицину будущего.

Литература

1. Афанасьева Т.Г., Стародубцева И.О. Оценка информированности фармацевтических работников об их компетенции в вопросах фармаконадзора // Евразийский Союз Ученых. – 2019. – №2 (59). – С. 37-39.
2. Белушкина Н.Н., Чемезов А.С., Пальцев М.А. Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины // Проф. медицина. – 2019. – Т. 22, №3. – С. 26-30.
3. Дедов И.И. Персонализированная медицина // Вестн. РАМН. – 2019. – Т. 74, №1. – С. 61-70.
4. Крашенинников А.Е., Матвеев А.В. Фармаконадзор как эффективный инструмент совершенствования менеджмента качества фармацевтической деятельности: этапы развития и перспективы // Крымский журн. экспер. и клин. медицины. – 2017. – Т. 7, №4. – С. 43-47.
5. Сафиуллин Р.С., Крашенинников А.Е. Роль фармацевтов в совершенствовании системы фармаконадзора в России // Вопр. обеспечения качества лек. средств. – 2018. – №3. – С. 58-62.
6. Allen A., Bal J., Cheesbrough A. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and inhaled fluticasone furoate in healthy C aucasian and E ast A sian subjects // Brit. J. Clin. Pharmacol. – 2014. – Vol. 77, №5. – P. 808-820.
7. Berbain T., Pariente A., Miremont-Salamé G. et al. French Network of Pharmacovigilance Centres. Contribution of Causality Assessment for an Automated Detection of Safety Signals: An Example Using the French Pharmacovigilance Database // Drug Safety. – 2020. – Vol. 142. – P. 1-11.
8. Cacabelos R., Cacabelos N., Carril J.C. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions // Exp. Rev. Clin. Pharmacol. – 2019. – Vol. 12, №5. – P. 407-442.
9. Durmaz A.A., Karaca E., Demkow U. et al. Evolution of genetic techniques: past, present, and beyond // BioMed Res. Int. – 2015. – Vol. 2015. – P. 461-524.
10. Exner D.V., Dries D.L., Domanski M.J., Cohn J.N. Lesser response to angiotensin-converting–enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction // New Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344, №18. – P. 1351-1357.
11. Ferdinand K.C., Igari M. The role of racial/ethnic factors in global clinical trials. – 2018. – P. 829-832.
12. Goldkind L., Laine L. A systematic review of NSAIDs withdrawn from the market due to hepatotoxicity: lessons learned from the bromfenac experience // Pharmacoepidemiol. Drug Safety. – 2006. – Vol. 15, №4. – P. 213-220.
13. Gossell-Williams M., Paul T. Introducing medical students to pharmacovigilance through a basic research skills special study module // Int. J. Risk & Safety Med. – 2020. – Preprint. – P. 1-7.
14. Kaye J.B., Schultz L.E., Steiner H.E. et al. Warfarin pharmacogenomics in diverse populations // J. Hum. Pharmacol. Drug Ther. – 2017. – Vol. 37, №9. – P. 1150-1163.
15. Lauschke V.M., Milani L., Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic biomarkers for improved drug therapy – recent progress and future developments // AAPS J. – 2018. – Vol. 20, №1. – P. 4.
16. Maglo K.N., Mersha T.B., Martin L.J. Population genomics and the statistical values of race: An interdisciplinary perspective on the biological classification of human populations and implications for clinical genetic epidemiological research // Front. Genet. – 2016. – Vol. 7. – P. 22.
17. Montané E., Santesmases J. Adverse drug reactions // Med. Clín. (English Edition). – 2020. – in press.
18. Oosterhuis I. et al. Characteristics, quality and contribution to signal detection of spontaneous reports of adverse drug reactions via the WEB-RADR Mobile application: a descriptive cross-sectional study // Drug Safety. – 2018. – Vol. 41, №10. – P. 969-978.
19. Pierce C.E., Bouri K., Pamer C. et al. Evaluation of Facebook and Twitter monitoring to detect safety signals for medical products: an analysis of recent FDA safety alerts // Drug Safety. – 2017. – Vol. 40, №4. – P. 317-331.
20. Ramamoorthy A., Pacanowski M.A., Bull J., Zhang L. Ra-

cial/ethnic differences in drug disposition and response: review of recently approved drugs // Clin. Pharmacol. Therap. – 2015. – Vol. 97, №3. – P. 263-273.

21. Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ et al., Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25, №5. – P. 587-595.

22. Soliman K.M., Posadas A.C.S., Taber D.J. Change in Mycophenolate and Tacrolimus Exposure by Transplant Vintage and Race // Exp. Clin. Transplant. – 2018.

23. Walsh R., Goh B. C. Population diversity in oncology drug responses and implications to drug development // Chinese Clin. Oncol. – 2019. – Vol. 8, №3. – P. 24.

24. Wu H.F., Hristeva N., Chang J. et al. Rosuvastatin pharmacokinetics in Asian and white subjects wild type for both OATP1B1 and BCRP under control and inhibited conditions // J. Pharmaceutical Sci. – 2017. – Vol. 106, №9. – P. 2751-2757.

25. Yancy C.W., Fowler M.B., Colucci W.S. et al. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure // New Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344, №18. – P. 1358-1365.

26. Zhou Y., Ingelman-Sundberg M., Lauschke V.M. Worldwide distribution of cytochrome P450 alleles: a meta-analysis of population-scale sequencing projects // Clin. Pharmacol. Ther. – 2017. – Vol. 102, №4. – P. 688-700.

БИОМЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАСЫ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Тагайалиева Н.А., Якубова Р.А.,
Баратов К.Р., Рахмонова Г.Г.

В последнее время все чаще стало использоваться понятие фармакогеномики, изучающей влияние генетического фона человека на его ответ при фармакотерапии. Одним из направлений фармакогеномики является исследование различий в применении лекарственных средств между разными расовыми группами, обусловленными частотами полиморфизмов в генах основных ферментов биотрансформации лекарств. Эти различия касаются дозы применения препаратов; их фармакокинетических параметров, эффективности и безопасности использования. Эти факторы требуют усиления системы фармаконадзора: постмаркетингового мониторинга эффективности и безопасности лекарственных препаратов на местах.

Ключевые слова: *фармакотерапия, фармакогеномика, расы, фармаконадзор, безопасность лекарственных средств*

УДК: 616-006.04-073.432.19

ВОЗМОЖНОСТИ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Тилляшайхов М.Н., Адилходжаев А.А., Гильдиева М.С., Садыков Р.Р., Бойко Е.В., Юнусов С.Ш.

ҚОВУҚ ЎСМАЛАРИ ФЛУОРЕСАН ДИАГНОСТИКА ИМКОНИЯТЛАРИ

Тилляшайхов М.Н., Адилходжаев А.А., Гильдиева М.С., Садыков Р.Р., Бойко Е.В., Юнусов С.Ш.

POSSIBILITIES OF FLUORESCENCE DIAGNOSTICS OF BLADDER TUMORS

Tillyashaikhov M.N., Adilkhodzhaev A.A., Gildieva M.S., Sadykov R.R., Boyko E.V., Yunusov S.Sh.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии

Шарҳда маҳаллий ва хорижий олимларнинг мақолалари, қовуқнинг турли хил ўсмаларнинг флуоростент диагностикаси ҳақидиги сўнгги маълумотлар кетирилган

Калит сўзлар:*қовуқ ўсмалари, флуоресцент диагностика.*

The review presents articles by domestic and foreign scientists, covering the latest published data on fluorescence diagnostics of various bladder tumors.

Key words: *bladder tumors, fluorescence diagnostics.*

Ежегодно в мире раком мочевого пузыря (РМП) заболевают 335,8 тыс. человек, а 132,4 тыс., то есть каждый третий, умирает от этого тяжелого заболевания. Гендерные исследования показывают, что у мужчин опухоли мочевого пузыря встречаются в 3-4 раза чаще, чем у женщин (Коробкин А.С., Терновой С.К., Пушкарь Д.Ю., 2010).

Как показали эпидемиологические исследования, в структуре онкологической заболеваемости опухоли мочевого пузыря составляют от 2 до 5% всех новообразований, занимая среди онкоурологических заболеваний в России второе место и третье – по показателю смертности от них (Глыбочко П.В., 2019). При этом смертность от рака мочевого пузыря в России превышает мировой показатель на 19,8%.

Для Республики Узбекистан характерен низкий уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями, который в четыре раза ниже, чем в среднем по странам СНГ. Однако географическое положение, особенности уклада жизни населения, специфика экономической и хозяйственной деятельности определяют наличие в стране основных эндогенных и экзогенных факторов, которые могут способствовать росту онкологической патологии среди населения [6, 8].

По мнению подавляющего большинства авторов, в настоящее время проблема ранней диагностики первичной и рецидивной опухоли, определения стадийности РМП, прогнозирования и исходов лечения больных с опухолями мочевого пузыря не теряет своей актуальности. Ранняя и точная диагностика РМП имеет большое значение для выбора метода лечения, оценки прогноза и тактики послеоперационного ведения больных. При этом существенную роль играют: вариант гистологического строения, степень дифференцировки опухоли, а также ее локализация и распространенность [2, 3].

В диагностике и мониторинге исхода рака мочевого пузыря применяется весь арсенал диагностических тестов. Среди лучевых методов диагностики активно используются УЗИ, РКТ и МРТ. Среди молекулярно-биологических тестов, наряду с большим количеством онкомаркеров для диагностики РМП, одним из основных методов остается цитологическое исследование осадка мочи. Все более широкое применение находит метод проточной цитометрии осадка мочи. Невзирая на это, процент допускаемых диагностических ошибок при обследовании больных РМП остается высоким, что диктует необходимость разработки новых диагностических алгоритмов этого заболевания [4].

В последние годы внимание исследователей сосредоточено на поиске различных онкомаркеров рака мочевого пузыря. В настоящее время разработаны методы ранней диагностики РМП, основанные на тумор-ассоциированных антигенах. Кроме того, создано большое количество моноклональных антител, специфичных для переходно-клеточного РМП (M344, 19A211, T138 и др.). Данные антитела взаимодействуют с антигенными структурами, присутствующими только на клетках переходноклеточного РМП и отсутствующими на клетках нормального уротелия.

В последние два десятилетия разработаны и применяются различные биологические маркеры, позволяющие прогнозировать течение заболевания, выявлять наиболее агрессивные опухоли с целью осуществления более тщательного мониторинга. К таким маркерам относят p53, K1-67, bcl-2. Обнадеживающие результаты были получены F. Ong и соавт. (2018), в которые обнаружили высокую экспрессию bcl-2 в мышечно-инвазивных опухолях (63%), что определило более низкий местный контроль заболевания и низкую трехлетнюю выживаемость. А сочетание экспрессии bcl-2 и p53 у пациентов, страдающих инвазивным раком мочевого пузыря, определило значительное снижение трехлетней и безрецидивной выживаемости. Некоторое время назад в моче больных РМП был выявлен фрагмент цитокератина (UBC), характерный для быстро делящихся клеток эпителия. UBC-тест обладает высокой специфичностью (95,7%) и чувствительностью (48,4%) для РМП [1].

А.С. Тарабаева и соавт. (2020) показали, что BTA-Stat Test (Bladder Tumor Antigen) обладает более высокой чувствительностью и выявляет H-связанный

белок (cFH), который выделяется в мочу опухолевыми клетками. BTA-Stat Test представляет собой иммунохроматографический метод, позволяющий проводить с использованием моноклональных антител анализ антигена опухоли мочевого пузыря в моче. Большим достоинством метода является его простота, возможность выполнения в амбулаторных условиях, невысокая стоимость. Авторы отмечают, что по мере нарастания стадии рака мочевого пузыря результативность данного теста повышается с 50 до 90%. BTA-Stat Test сравнивали с другим иммунным методом определения антигена, ассоциированного со злокачественной опухолью мочевого пузыря, – BTA-TRAK Test. Последний сложнее в использовании, поэтому используется в лабораториях. По своим диагностичским возможностям он несколько точнее в определении антигена рака мочевого пузыря и может применяться как самостоятельно, так и для подтверждения результатов BTA-Stat Test.

О.И. Аполихин и соавт. (2015) провели сравнительное изучение трех маркеров – BTA, NMP22 и UBC для мониторинга за рецидивом поверхностного рака мочевого пузыря у 100 пациентов. Чувствительность тестов составила соответственно 88, 100 и 87, специфичность 92, 90 и 90%. Однако, по мнению многих авторов, эти тесты необходимо рассматривать как дополнение к цистоскопии.

Ученые отмечают, что до настоящего времени достаточно надежный тест не разработан. Многие из перечисленных маркеров еще изучаются и не нашли широкого практического применения в клинической онкологии.

Ведущим методом в диагностике первичных и рецидивных опухолей мочевого пузыря является цистоскопия. При помощи эндоскопического исследования определяют размеры, количество и локализацию новообразования, проводится стадирование и забор биопсийного материла для морфологического исследования. Отмечают, что у ряда больных опухоль уменьшается в размерах, однако четких клинических параметров, позволяющих оценить истинные масштабы регрессии опухоли, нет. Эти сложности возникают из-за отсутствия статического изображения опухоли, мутной промывной среды и постоянного движения в ней опухолевых ворсин, погрешности в измерении линейных размеров новообразования, невозможности сопоставления цистоскопического изображения, выполненного до лечения [7, 13].

Перспективным методом диагностики и лечения РМП является флуоресцентная диагностика (ФД) и фотодинамическая терапия. Несмотря на то, что применение данных методов стало возможно лишь в последние несколько десятилетий, после изобретения и освоения лазерной техники, история развития самих методик, основанных на фотохимических свойствах различных видов лекарственных препаратов, насчитывает не одно столетие [14].

Суть метода флуоресцентной диагностики заключается в возможности визуализации опухоли в результате естественного или индуцированного излучения в оптическом диапазоне 635-705 нм.

Японские ученые общества клинической онкологии [24] для усиления чувствительности мочи при цитологическом исследовании сосредоточились на 5-аминолевулиновой кислоте (5-АЛК), потому что недавние исследования показали, что 5-АЛК-индуцированная цитология мочи может быть использована для фотодинамической диагностики. В исследование были включены 318 пациентов, включая 158 нераковых, 84 больных с опухолью мочевого пузыря и 76 – с уротелиальной карциномой верхних мочевых путей (UUT-UC), проходивших лечение с марта 2013 по сентябрь 2018 года. Используя тот же самый опорожненный образец мочи, авторы сравнили чувствительность и специфичность обычной цитологией мочи и 5-АЛК-индуцированной флуоресцентной цитологии мочи. Были получены следующие данные: чувствительность 5-АЛК-индуцированной флуоресцентной цитологии мочи была достоверно выше, чем при обычной цитологии мочи (86,9% против 69,4%; p=0,0002), специфичность была эквивалентно высокой (96,2% против 95,6%; p=1,0). В подгрупповом анализе также была выявлена высокая чувствительность 5-АЛК-индуцированной флуоресцентной цитологии мочи независимо от возраста, пола и типа опухоли. Однако в отношении стадии и степени различия обнаружены только у пациентов с менее выраженной стадией (89,2% против 52,1%; p=0,0001) и с низкодифференцированной опухолью (91,5% против 51,1%; n<0,0001). Таким образом, 5-АЛК-индуцированная флуоресцентная цитология мочи оказалась значительно более эффективной для диагностики РМП, чем традиционная цитология, особенно у лиц с низкодифференцированными опухолями. По мнению авторов, эти данные показывают, что 5-АЛК-индуцированная флуоресцентная цитология мочи потенциально может быть очень полезным инструментом для клинического применения.

Большая группа швейцарских авторов делится опытом фотодинамической диагностики опухолей мочевого пузыря [16]. Фотодинамическая диагностика (ФДД) может повысить точность диагностики с помощью ФДД-агентов, таких как 5-АЛК. Однако слабость и фотообесцвечивание флуоресценции агентов ФДД может привести к недостаточной видимости флуоресценции для выявления рака во время резекционных операций. Ученые сосредоточились на «эффекте усиления флуоресценции», возникающем в результате добавления модифицированных полиэтиленгликолем наночастиц диоксида титана (TiO^2-PEG NPs). Результаты показали, что комбинированное введение TiO^2-PEG NPs и АЛК может усиливать и продлевать флуоресценцию в клетках рака мочевого пузыря, как и в одной только смеси. Было высказано предположение, что усиление флуоресценции связано с накоплением TiO^2-PEG NPs в клетках через эндоцитоз, вызывающий рассеяние света и усиление флуоресценции. Этот эффект усиления флуоресценции может быть применим для ФДД.

Российские ученые [9] провели сравнительную оценку эффективности ФД немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря с использованием фотосенсибилизатора гексилового эфира 5-АЛК и стандарт-

ной цистоскопии. Исследования у 110 пациентов начинали с внутрипузырного введения 50 мл 0,2% раствора 5-АЛК, время экспозиции 1 час, после чего препарат удаляли из органа. В течение следующего часа слизистую оболочку исследовали в двух цистоскопических режимах. После этого проводили стандартную трансуретральную резекцию всех участков уротелия с подозрением на опухолевое поражение на основе белого света и видимой красной флуоресценции. Выполнялась также контрольная слепая биопсия из визуально неизмененной и нефлуоресцентной слизистой ткани [12]. Результаты исследования показали высокую эффективность разработанной методики ФДД с 5-АЛК-гексазенс в выявлении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря при внутрипузырном введении препарата.

В сравнении с результатами стандартной цистоскопии ФД достоверно повысила диагностическую чувствительность на 24,4% (с 75,1 до 99,5%), диагностическую точность – на 15,8% (с 82,4 до 98,2%) и отрицательную прогностическую ценность – на 33,2% (с 65,8 до 99%) ($p \leq 0,05$). Кроме того, у 37 (33,6%) пациентов было обнаружено 63 очага флуоресценции диаметром от 2,5 до 3,0 мм. 59 из них были морфологически подтверждены как содержащие раковые клетки.

Как считают некоторые специалисты [15], существующие подходы к ранней диагностике опухолей мочевого пузыря в значительной степени зависят от инвазивных и длительных процедур, приводящих к госпитализации, кровотечению, перфорации мочевого пузыря, инфекции и другим рискам для здоровья пациента. Уменьшение текущих факторов риска при сохранении или даже улучшении диагностической точности является основополагающим фактором в клинических инструментальных исследованиях.

Авторы из Японии [20] дали характеристику фоточувствительному веществу нового поколения, которое накапливается специфически в раковых клетках. Природная аминокислота 5-АЛК является предшественником протопорфирина IX (ПпIX) и фоточувствительным веществом нового поколения. Когда индоцианин зеленый (ИЦЗ) облучается ближним инфракрасным светом (ИК), он переходит в более высокое энергетическое состояние и излучает свет с большей длиной волны, чем индуцирующее изучение.

ФДД может эффективно использоваться в диагностике опухолей другой локализации. В частности, при лапароскопическом исследовании серозно-инвазивного распространенного рака желудка перитонеальные метастазы могут быть обнаружены с помощью АЛК ФДД, когда обычная визуализация в видимом свете неэффективна. Медицинская система HyperEye (HEMS) может визуализировать флуоресценцию ИКЗ в виде цветных изображений, одновременно проецируемых с видимым светом в реальном времени. Этот метод ФД широко применяется, в том числе и для интраоперационной идентификации сторожевых лимфатических узлов, визуализации кровеносных сосудов при резекции органа и оценки кровотока во время операции [5].

Флуоресцентная навигация с помощью АЛК ФДД и ИК с использованием ИКЗ обеспечивает хорошую визуализацию и обнаружение участков поражения.

По мнению некоторых авторов [21], оптическая молекулярная визуализация обладает потенциалом для улучшения диагностики рака. Флуоресцентные наночастицы, такие как квантовые точки, обладают превосходными оптическими характеристиками по сравнению с органическими красителями, но их применение in vivo ограничено потенциальной токсичностью при системном введении. Местное введение обеспечивает привлекательный маршрут для целевых наночастиц с возможностью минимизации воздействия и снижения дозы.

Авторы уже ранее продемонстрировали успешную эндоскопическую визуализацию рака мочевого пузыря человека с использованием QD-конъюгированного анти-CD47. Они исследовали биораспределение in vivo и токсичность внутрипузырно введенного свободного QD и анти-CD47-QD у мышей. Биораспределение анти-CD47-QD in vivo оценивали методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Местную и системную токсичность оценивали с помощью анализа крови, массы органов и гистологии. В среднем не наблюдалось значительного накопления QD вне мочевого пузыря, хотя у некоторых мышей они обнаружили экстравезикальное биораспределение QD, что указывает на путь системного воздействия при определенных условиях. До 7 дней после инстилляции не было признаков острой токсичности. Внутрипузырное введение целевых наночастиц может уменьшить системное воздействие, но для клинического применения наночастицы с установленными профилями биобезопасности должны использоваться для снижения долгосрочной токсичности в случаях, когда происходит системное воздействие.

Целью исследования большой группы ученых [22] было сравнение радиоактивной и флуоресцентной биопсии сторожевого лимфатического узла (СЛНБ) при раке мочевого пузыря у 47 пациентов. Радиоколлоид технеция, выявлялся гамма-зондом, ИЦЗ, методом ФД с использованием камеры ближнего инфракрасного диапазона. ФД обнаружила все сторожевые лимфатические узлы (SLNs) в 46 случаях, в то время как радиационный метод выявил их в 45 случаях. У 12 (25,6%) из 47 пациентов методом ИК-флуоресценции было обнаружено больше СЛН, чем методом Радколя. У 8 (17%) пациентов СЛН, выявленные при ФД, были метастатическими. У 3 (6,4%) пациентов авторы обнаружили SLNs вне стандартного шаблона лимфаденэктомии, но гистопатологическое исследование показало, что они были отрицательными для рака мочевого пузыря. У 3 (6,4%) пациентов СЛН, выявленные обоими методами, оказались отрицательными на рак, но в других резецированных лимфатических узлах были обнаружены метастазы. Полученные исследования показали, что флуоресцентная методика безопасна, позволяет просматривать результаты процедуры в

реальном времени и не создает дополнительных затрат. Однако он выделяет больше лимфатических узлов, чем радиоактивный метод.

Описан [23] представлен клинический случай успешного применения локальной флуоресцентной спектроскопии в сочетании с флуоресцентной визуализацией при цистоскопии для диагностики рецидивирующего рака мочевого пузыря. Гистологическое исследование флуоресцентных очагов подтвердило рост опухоли (уротелиальной карциномы) во всех областях с высоким уровнем диагностического параметра. Во флуоресцентном очаге с низким диагностическим параметром было обнаружено воспаление.

Сообщают [17] о разработке мультимодальных наночастиц как для МРТ с использванием ферримагнитных нанокубков, так и для ближней инфракрасной флуоресцентной визуализации, используя молекулы флуоресценции индоцианина. Ученые изменили физико-химические свойства наночастиц гликолевого хитозана путем конъюгации пептидов, нацеленных на рак мочевого пузыря, и загрузки большого количества ферримагнитных оксидов железа NCs в наночастицы гликолевого хитозана для улучшения контраста МРТ. 22-нм ферримагнитные NCs были стабилизированы в физиологических условиях путем инкапсуляции их в модифицированные наночастицы хитозана. Мультимодальные наночастицы сравнивали с МРТ in vivo и флуоресцентными системами ближнего инфракрасного диапазона. Были продемонстрированы значительные и важные изменения в биораспределении и опухолевом накоплении наночастиц с различными физико-химическими свойствами. Наконец, было продемонстрировано, что мультимодальные наночастицы специфически визуализируют небольшие опухоли и демонстрируют минимальное накопление в других органах. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о важности тонкомодулирующих физико-химических свойств при разработке мультимодальных наночастиц для визуализации рака мочевого пузыря.

Белорусские авторы [10] описывают положительное использование в диагностике рака мочевого пузыря созданного в Белоруссии препарата Аламин (на основе 5-АЛК). Клинические испытания на 60 больных показали, что Аламин легко переносится больными и не вызывает побочных реакций. У 11 (18,3%)из 60 больных выявлены дополнительные раковые опухоли мочевого пузыря, не видимые при обычной цистоскопии, еще у 9 (15%) диагностирован облигатный предрак, что позволило всем пациентам провести радикальное лечение [18, 19]. Диагностическая чувствительность метода – 98,2% в отличие от 76,4% цистоскопии в белом свете, что соответствует мировому уровню. Препарат позволяет удешевить проведение диагностических исследований на основе фотодинамического эффекта у больных раком мочевого пузыря и без использования дорогостоящих зарубежных аналогов обеспечить эффективное выявление не только первичного злокачественного новообразования, но и раннего рецидива рака после предшествующего лечения

Таким образом, флуоресцентная диагностика с использованием современных фотосенсибилизаторов является достаточно эффективной в диагностике опухолевых поражений мочевого пузыря. Эти опухоли характеризуются системностью, то есть злокачественной трансформации подвергается слизистая оболочка не только вблизи очага поражения, но и на отдаленных от опухоли участках, что имеет значение для планирования и обоснования объема оперативных вмешательств.

Литература

1. Адеишвили Г.З. Оценка диагностической и прогностической значимости цитокератинов у больных раком мочевого пузыря: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2017. – С. 7.
2. Аляев и др. Флуоресценция в ближнем инфракрасном диапазоне с индоцианином зеленым для диагностики в урологии. Наш первый опыт [Электронный ресурс] // Вопр. урол. и андрол. – 2016. – №4. – С. 22-28.
3. Бабаев А.Б., Лоран О.Б., Серегин А.В. и др. Опыт применения фотодинамической терапии с использованием отечественной флуоресцентной видеосистемы в лечении неинвазивного рака мочевого пузыря // Рус. мед. журн. Мед. обозрение. – 2018. – №12. – С. 48-51.
4. Бебезов Б.Х., Богданов А.В. Возможность магнитно-резонансной спектроскопии в диагностике рака предстательной железы // Вестн КРСУ. – 2018. – Т. 18, №2. – С. 28-28.
5. Велиев Е.И., Томилов А.А., Богданов А.Б. и др. Опыт спасительной лимфаденэктомии при олигометастатическом поражении лимфатических узлов у пациентов с рецидивом рака предстательной железы, подтвержденным позитронно-эмиссионной томографией/компьютерной томографией // Материалы 13-го Международного конгресса Российского общества онкоурологов. – М., 2018. – С. 23.
6. Джалилова Г.А., Халилова У.Т., Мирзаева Ш.Т. Онкологические заболевания мочевыводящих путей в пожилом возрасте в Узбекистане // Наука, образование и культура. – 2017. – №7 (22).
7. Зуев В.В., Чехонацкая М.Л., Понукалин А.Н. Методы лучевой диагностики рака мочевого пузыря (обзор литературы) // Бюл. мед. интернет-конф. – 2016. – Т. 6, №2.
8. Зупарова Д.А. Факторы риска развития онкопатологии у детей // Медицина и качество жизни. – 2013. – №2. – С. 5-8.
9. Каприн А.Д., Трушин А.А., Головаченко М.Р. и др. Повышение эффективности диагностики рака мочевого пузыря при использовании цистоскопии с гексиловымэфиром 5-алк // Biomed. Photon. – 2019. – Vol. 8, №1. – С. 29-37.
10. Лоран О.Б., Серегин А.В., Дадашев Э.О. и др. Фотодинамическая диагностика отечественной флуоресцентной видеосистемой неинвазивного рака мочевого пузыря // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, №7. – С. 37-40.
11. Смолякова Р.М. Молекулярно-биологические критерии диагностики и прогнозирования рака предстательной железы // Экол. вестн. – 2017. – №2 (40). – С. 81-86.
12. Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В., Рахимов Н.Т. и др. Реконструктивная пластика при метастазе рака мочевого пузыря в уретру (случай из практики) // Онкоурология. – 2019. – Т. 15, №4. – С. 135-139.
13. Усынин Е.А. Оптимизация тактики комбинированного лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря: Дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2017. – С. 137.
14. Филоненко Е.В., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я. Флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря с препаратом гексасенс – результаты многоцентрового клинического исследования // Biomed. Photon. – 2017. – №6 (1). – С. 20-27.

15. Cordero E., Rüger J., Marti D. et al. Bladder tissue characterization using probe-based Raman spectroscopy: Evaluation of tissue heterogeneity and influence on the model prediction // J. Biophotonics. – 2019. – Vol. 12. – P. e201960025.

16. Kanehira K., Yano Y., Hasumi H. et al. Fluorescence enhancement effect of TiO2 nanoparticles and application for photodynamic diagnosis // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, №15. – P. 3698.

17. Key J., Dhawan D., Cooper C.L. et al. Multicomponent, peptide-targeted glycol chitosan nanoparticles containing ferrimagnetic iron oxide nanocubes for bladder cancer multimodal imaging // Int. J. Nanomed. – 2016. – Vol. 11. – P. 4141-4155.

18. Lei Q., Zhao L., Ye S. et al. Rapid and quantitative detection of urinary Cyfra21-1 using fluorescent nanosphere-based immunochromatographic test strip for diagnosis and prognostic monitoring of bladder cancer // Artificial Cells, Nanomed. Biotechnol. – 2019. – Vol. 47, №1. – P. 4266-4272.

19. Moktefi A., Pouessel D., Liu J. et al. Reappraisal of HER2 status in the spectrum of advanced urothelial carcinoma: a need of guidelines for treatment eligibility // Modern Pathol. – 2018. – Vol. 31, №8. – P. 1270-1281.

20. Namikawa T., Fujisawa K., Munekage E. et al. Clinical application of photodynamic medicine technology using light-emitting fluorescence imaging based on a specialized luminous source // Medi. Mol. Morphol. – 2018. – Vol. 51, №4. – P. 187-193.

21. Pan Y., Chang T., Marcq G. et al. In vivo biodistribution and toxicity of intravesical administration of quantum dots for optical molecular imaging of bladder cancer // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7, №1. – P. 9309.

22. Polom W., Markuszewski M., Cytawa W. et al. Fluorescent Versus Radioguided Lymph Node Mapping in Bladder Cancer // Clin. Genitourinary Cancer. – 2017. – Vol. 15, №3. – P. e405-e409.

23. Ulyanov R.V., Kaprin A.D. Fluorescence diagnosis for recurrent bladder cancer // Biomed. Photon. – 2017. – Vol. 6, №1. – P. 38-40.

24. Yamamichi G., Nakata W., Tani M. et al. High diagnostic efficacy of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescent urine cytology for urothelial carcinoma // Int. J. Clin. Oncol. – 2019. – Vol. 24, №9. – P. 1075-1080.

ВОЗМОЖНОСТИ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Тилляшайхов М.Н., Адилходжаев А.А., Гильдиева М.С., Садыков Р.Р., Бойко Е.В., Юнусов С.Ш.

Освещены последние данные литературы о флуоресцентной диагностике различных опухолей мочевого пузыря.

Ключевые слова: *опухоли мочевого пузыря, флуоресцентная диагностика.*

УДК:617-001.8: 616.8-009.832

ПОСТАСФИКСИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХАРАКТЕРА И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ТЕЛЕСНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Хакимов С.А., Бахриев И.И., Назиров С.Н., Султанов С.Б.

ПОСТАСФИКТИК ҲОЛАТ: ТАВСИФ ВА ТАН ЖАРОҲАТЛАРИНИНГ ОҒИРЛИК ДАРАЖАСИНИ АНИҚЛАШ

Хакимов С.А., Бахриев И.И., Назиров С.Н., Султанов С.Б.

POSTASFIX CONDITION: DETERMINATION OF CHARACTER AND SEVERITY OF BODY INJURIES

Xakimov S.A., Bakhriyev I.I., Nazirov S.N., Sultanov S.B.

Ташкентская медицинская академия

Мақолада илмий адабиётларда ўрганилган постасфиктик ҳолатлар ва бундай ҳолатларда тиббий ёрдам кўрсатишда реанимация хизматининг такомиллаштирилиши асосий ўрин тутиши келтирилган, ҳамда суд-тиббий экспертлар олдида турган асосий долзарб муаммолар ёритилган. Постасфиктик ҳолатларнинг турли хил пато- ва морфогенези ўрганилган. Муаллифлар томонидан мазкур муаммо кам ўрганилганлиги ва келажакда улар кенг қамровли ўрганилиши лозимлиги кўрсатилган.

Калит сўзлар: *постасфиктик ҳолат, механик асфиксия, суд-тиббий экспертиза.*

The analysis of the scientific literature devoted to the study of postasphyxial conditions, which play an important role in improving the resuscitation service in the provision of medical care in these cases, highlighted the main urgent problems facing forensic experts. A variety of patho- and morphogenesis of postasphyxic states was noted. The authors indicate that the problem has been little studied, but promising in terms of further, more diverse studies.

Key words: *postasphyxial state, mechanical asphyxia, forensic medical examination.*

Постасфиксическое состояние – комплекс тесно взаимосвязанных локальных и общих патологических процессов, характеризующихся сочетанным поражением органов-мишеней (головного мозга, легких, сердца), единым пато- и морфогенезом (гипоксическая и циркуляторная гипоксия в сочетании с рециркуляцией и реоксигенацией) и типичными вариантами исходов.

Судебно-медицинская экспертиза у живых людей, перенесших асфиксическое состояние, которое возникло при различных видах механической асфиксии, не закончившейся непосредственно смертью (так называемая прерванная асфиксия), проводится довольно часто. Судебно-медицинскому эксперту приходится иметь дело с анализом клинических явлений, наблюдающихся у потерпевших в постасфиксическом периоде и характеризующихся, главным образом, нарушениями деятельности центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы и органов дыхания [1,8,13,25,28]. Постасфиксические состояния имеют общий характер для всех видов механической асфиксии. Вместе с тем каждый вид асфиксии вносит в эту общую клиническую картину постасфиксических состояний свои особенности, имеющие важное значение для судебно-медицинской оценки перенесенной асфиксии [4,6,10,20,30,36].

Особенности развития асфиксии имеют непосредственное значение для судебно-медицинской оценки постасфиксических состояний при экспертизе у оставшихся живыми потерпевших. Чаще всего эксперт сталкивается со случаями странгуляционной асфиксии (повешение, удавление петлей или руками, утопление) [2,9,14,15,29].

У перенесших асфиксию лиц, оставшихся в живых, отмечаются своеобразные расстройства, протекающие в виде следующих стадий:

1. Апноэтическая стадия, характеризующаяся отсутствием дыхания, бессознательным состоянием, отсутствием реакции зрачков.

2. Стадия децеребральной ригидности, когда тормозящее влияние среднего мозга еще отсутствует. В этой стадии появляются судорожные движения, преимущественно тонического характера.

3. Стадия помутнения сознания. В этой стадии наблюдаются самые разнообразные экстрапирамидные симптомы: тремор, каталепсия, вегетативные расстройства и т.д.

4. Амнестическая стадия, когда при полном сознании отмечается более или менее выраженная ретроградная амнезия.

5. Стадия эффекторных последствий часто выражается острой маниакальной вспышкой, развитием депрессивно-меланхолического состояния и т.д.

Степень выраженности симптомов в различные стадии постасфиксического состояния зависит от вида механической асфиксии. В установлении возникшего асфиксического состояния решающую роль играют клинические проявления постасфиксического состояния, их особенности, в определенной мере зависящие от вида механической асфиксии (например, при утоплении) [5,7,24]. Разумеется, при этом учитывают и признаки странгуляции, ссадины в области отверстий рта и носа при асфиксии вследствие закрытия дыхательных отверстий рукой, точечные кровоизлияния на конъюнктивах, кровоизлияния на коже лица [3,12,19,21,27,38].

Определение степени тяжести бывшего у потерпевшего асфиксического состояния, его продолжительности, а также последствий перенесенной асфиксии осуществляется на основе анализа клинической картины постасфиксического состояния, его динамики при обязательном сопоставлении клини-

ческих данных со сведениями об обстоятельствах возникновения асфиксии [1,4,15,29].

При экспертизе потерпевших с постасфиксическими явлениями, прежде всего, необходимо установить наличие, характер и механизм повреждений, то есть факт сдавления шеи петлей или руками, закрытия отверстий рта и носа, сдавления груди и живота и т. п. Обычно это определяется по следам механических воздействий в месте приложения силы (странгуляционная борозда на шее или ссадины и кровоподтеки на шее, в окружности отверстий рта и носа, на грудной клетке, кровоизлияния на слизистой оболочке полостирта и т. д.), учитывая материалы дела [9,12,26,35].

Установление имевшей место асфиксии и оценка ее тяжести возможны только при учете всего комплекса изменений у потерпевшего. Оценки отдельных признаков для этого недостаточно. Не следует переоценивать значение и таких признаков странгуляции, как наличие странгуляционной борозды при сдавлении шеи петлей или ссадин и кровоподтеков соответствующей величины, формы, взаиморасположения, характерных для сдавления шеи пальцами рук. Странгуляционная борозда на коже шеи может возникать даже при кратковременном сдавлении шеи петлей [9,13,29].

Странгуляционная борозда у лиц, перенесших механическую асфиксию и оставшихся в живых, изучена недостаточно. В руководствах и учебниках по судебной медицине не освещены такие вопросы, как время появления странгуляционной борозды и сроки ее сохранения. Вопросы эти при расследовании некоторых уголовных дел могут приобретать первостепенное значение. Например, время появления странгуляционной борозды является одним из показателей продолжительности насилия.

В классических экспериментах M. Minovici (1905) на самом себе установил, что при полном повешении в петле из свернутой салфетки в течение 26 с странгуляционная борозда на шее появлялась через 5-10 мин и сохранялась до 8-11 дней. И.А. Концевич (1968) наблюдала странгуляционную борозду у спасенных после 3-4-минутного повешения с сохранением ее до 2-х недель.

По данным М.И. Федорова (1967), для возникновения борозды достаточно странгуляции продолжительностью до 1 мин, то есть когда выраженное асфиксическое состояние еще может не успеть развиться, и потерпевший не теряет сознания. При сдавлении шеи мягкими петлями странгуляционные борозды чаще всего имеют вид слегка припухших гиперемированных полос без осаднения кожи. Такие борозды исчезают в течение 1-3-х дней. При сдавлении шеи жесткими петлями, сделанными из грубого материала, обычно образуются странгуляционные борозды в виде осадненных полос, которые сохраняются значительно дольше – соответственно срокам заживления ссадин. Хорошо известно также, что странгуляционные борозды на коже шеи могут вообще не выявляться при сдавлении шеи петлей из мягкого материала. При сдавлении шеи пальцами рук ссадины и кровоподтеки также могут образовываться при весьма непродолжительном сдавлении.

Э.П. Александров (1987), обобщив обширный архивный материал, установил, что среднее время сохранения борозд после 2-3 минут странгуляции (удавления петлей) в полужесткой петле составляет 7-10 дней (в единичных наблюдениях – до одного месяца).

После 2-6-минутного сдавления шеи в полужесткой петле при поступлении пострадавшего в стационар у него определялась четкая странгуляционная борозда. Срок ее исчезновения зависит от глубины осаднения (что, в свою очередь, определяется условиями повешения), возраста (у молодых заживление происходит быстрее), применяемого местного лечения и других факторов.

Повреждения хрящей гортани и подъязычной кости у спасенных повешенных были описаны в литературе неоднократно. При этом отмечены казуистические последствия травм шеи (перелом хрящей гортани, осложнившийся абсцессом; отрыв трахеи от перстневидного хряща; сочетанные повреждения трахеи и пищевода и др.). М.И. Федоров (1967) не отметил ни одного случая повреждения хрящей гортани и подъязычной кости, хотя не во всех наблюдениях потерпевшим проводилась рентгенография шеи, даже при наличии характерных жалоб (осиплости голоса, чувства сухости в горле, дисфагии, боли при глотании). При осмотре отмечались стеноз гортани, застойная гиперемия глотки, парезы голосовых связок, гортанных и возвратных нервов, лицевого нерва, снижение кожной чувствительности лица и шеи. Расхождения между секционными и амбулаторными данными о частоте встречаемости диагностических признаков М.И. Федоров объясняет возможностью диссимуляции потерпевших. Он указывает на то, что в единичных наблюдениях ввиду угрожавших жизни отека и стеноза гортани, отека глотки, в стационаре проводилось срочное оперативное вмешательство – трахеотомия.

К изменениям шеи следует отнести и повреждения петлей ее сосудов, описываемые, правда, казуистически. Авторы приводят наблюдения симптома Амюсса, осложнившегося в одном случае тромбоэмболией сосудов головного мозга, в другом – обтурирующим тромбозом общей сонной артерии, в третьем – возникновением ее расслаивающей аневризмы.

К местным изменениям у извлеченных из петли относят также повреждения языка в виде укушенных ран. Из 417 спасенных повесившихся М.И. Федоров (1967) наблюдал этот признак у 20%, причем ни в одном из случаев не отмечалось каких-либо осложнений, требующих медицинского вмешательства. Сами спасенные, как правило, не говорили об этих повреждениях, которые обнаруживались случайно (при осмотре отоларингологом, оказании медицинской помощи и др.).

Кроме местных повреждений, свидетельствующих о механическом воздействии на область лица, шеи или грудную клетку, при экспертизе потерпевших наблюдаются различные общие проявления

механической асфиксии. В первую очередь к ним относятся клинические признаки поражения центральной нервной системы: потеря сознания, амнезия, рвота, судороги, микроорганическая симптоматика изменений головного мозга [20,22,39,42]. Среди расстройств вегетативной нервной системы наиболее часто отмечается гипергидроз.

Коматозное состояние в ходе и после странгуляции принято рассматривать как процесс охранительного торможения, распространяющийся на кору больших полушарий и ниже расположенные образования, в том числе на стволовые центры, что сопровождается угрожающими жизни явлениями. Продолжительность такого состояния обусловлена длительностью предшествовавшей странгуляции, степенью затягивания и силой давления петли на шею. И.А. Концевич (1968) отметила, что при 3-4-минутной странгуляции без точки опоры утрата сознания длилась 5-6 часов, после 5-6-минутной – 20-24 часа. При неполном повешении в течение 10 минут развивалось коматозное состояние длительностью 12-14 часов. При отсутствии сознания более одних суток в дальнейшем оно, как правило, не восстанавливается, и пострадавшие через различные сроки погибают.

С утратой сознания тесно связан другой характерный симптом – судороги. Судорожные сокращения мышц возникают с восстановлением сердечной деятельности и дыхания, наблюдаются в течение 1-12 часов, обусловлены изменениями ЦНС, вызванными расстройством кровообращения, с возникновением ацидоза. И.А. Концевич (1968) у 23 из 37 суицидентов наблюдала резкие судороги, развивавшиеся через 1-3 часа после извлечения из петли. Характерно, что судороги обычно прекращались с восстановлением сознания. Судорожные сокращения мышц имели различный характер: у части больных они были тоническими или клоническими, иногда походили на эпилептоидные. При кратковременной странгуляции (до 2-3 мин) судороги отсутствовали. У единичных больных определялся симптом Бабинского, что указывает на поражение пирамидных и корковоядерных путей из-за «выпадения» тормозящего влияния коры больших полушарий. При странгуляции более 6-7 минут отмечались повторяющиеся, резко выраженные судороги, больные были агрессивны, и для профилактики повреждений приходилось применять снотворные препараты, фиксацию к кровати. Такое состояние обычно длилось 4-6 часов. В случаях, закончившихся летальным исходом, судороги были выражены слабо.

Р.А. Якупов (1969) анализировал судорожный синдром у 89 человек после попытки самоповешения. Пароксизмы судорог возникали на фоне резкого повышения мышечного тонуса, вплоть до опистотонуса. В ранние сроки после странгуляции судороги носили тонический характер, сопровождались мышечной дрожью (особенно в мускулатуре грудной клетки). На ЭЭГ автор параллельно фиксировал признаки глубокого угнетения коры больших полушарий. Усиление мышечного тонуса сопровождалось «веретенообразной активностью» (с длительностью каждого «веретена» от 2 до 8 с) правильной синусоидальной формы.

К настоящему времени экспериментально обоснованы разнообразные механизмы повреждений нейроцитов, лежащие в основе рассмотренных клинических симптомов. В остром периоде асфиксии и гипоксии ведущее значение придается свободнорадикальному окислению с накоплением в клетке токсичных перекисных соединений с повреждением митохондрий, лизосом, плазмолеммы, блокаде цитоплазматических ферментов [18,22,25,28]. В нейроците быстро нарастают энергетическая недостаточность, нарушение проницаемости мембран, замедление транспортных процессов. В отдаленном постреанимационном периоде усиливаются распад полирибосом, нарушение синтеза белков, прогрессирует лактацидоз. Ситуацию утяжеляют гемодинамические и обменные расстройства: гиперметаболизм с вторичной тканевой гипоксией вследствие усиления потребления кислорода головным мозгом, его отек с внутричерепной гипертензией, феномен неполного восстановления кровотока из-за повышения вязкости крови, нарушения гидроионного баланса [40,43].

Отек головного мозга ведет к увеличению его массы и объема, прогрессированию гипоксии и метаболических расстройств. Взаимоподдерживающие друг друга патологические процессы по типу «порочного круга» усиливают отек и порождаемые им симптомы. Вазогенный (сосудистый) отек возникает вследствие расширения пространств межэндотелиальных стыков, нарушения функционирования трансэндотелиальных каналов, проницаемости клеточных мембран. Цитотоксический отек связан с энергетическим дефицитом, приводящим к нарушению действия клеточного калий-натриевого насоса с неадекватным выведением натрия и воды из клетки. Этот механизм также постоянно встречается при гипоксии [37,41].

Одним из ведущих признаков поражения ЦНС считается амнезия, хотя имеются указания о непостоянстве этого симптома. Так, М.И. Федоров (1967) констатировал отсутствие амнезии примерно у половины лиц, извлеченных из петли. Автор считал, что в случаях суицидальных попыток в состоянии тяжелого опьянения ретроградная амнезия может быть следствием не столько странгуляции, сколько алкогольной интоксикации.

У большинства людей, перенесших странгуляцию, при выраженной амнезии отмечались амнестическая дезориентировка и конфабуляции. Поэтому многие из них свое поступление в стационар связывали с заболеванием сердца, внезапно возникшим припадком, производственной травмой. У ряда суицидентов обнаруживалась псевдореминисценция, в связи с чем они рассказывали о якобы имевших место событиях, случившихся в последние дни. А.Г. Амбрумова, Б.А. Целибаев (1960) считают амнестический симптомокомплекс ведущим в клинике странгуляционных психических нарушений. Авторы проанализировали 20 случаев оживления повешенных, при этом кома наблюдалась от 1-2-х часов до 1-х суток.

Судебно-медицинское значение амнезии очень велико, особенно в случаях возбуждения уголовных дел. Расстройства памяти приводят к тому, что суицидент, совершивший до этого противоправный поступок, обычно не помнит, в силу своего болезненного состояния, о совершенном им преступлении. Поэтому его показания могут не соответствовать действительным фактам. Механизм нарушений памяти заключается в возникновении органических изменений головного мозга вследствие расстройства кровообращения, хотя возможно и психогенное происхождение этих нарушений [11,17,41].

Клинические проявления постасфиксического состояния зависят от глубины развития асфиксии. А.С. Литвак и соавт. (1980) отмечают, что опасным для жизни следует считать развитие асфиксии до 3-го и 4-го периодов, когда уже развивается комплекс угрожающих жизни явлений. При этом ряд возникающих расстройств некоторое время сохраняется и в постасфиксическом периоде, в течение которого происходит постепенное восстановление нормальной деятельности организма.

Серьезные поражения при постасфиксических состояниях выявляются в сердечно-сосудистой системе. Экспериментальные, секционные и катамнестические наблюдения [24,29,30,33,37] позволяют говорить о значительных клинических, электрокардиографических и морфологических изменениях сердца и сосудов. Эти изменения способствуют расстройству других систем, в первую очередь центральной нервной системы, вследствие ее отека от пропотевания жидкой части крови через стенки сосудов и диапедезных кровоизлияний [18,20-22].

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в постстрангуляционном периоде объективно выражаются в повышении артериального давления, глухости тонов сердца, тахикардии, слабом наполнении пульса. С нарушениями гемодинамики связан постоянно наблюдающийся выраженный цианоз кожи и слизистых оболочек. При кратковременном сдавлении шеи сердечная деятельность резко не нарушается: после периода брадикардии, а затем тахикардии быстро восстанавливается пульс хорошего наполнения и напряжения. При длительности странгуляции 3-4 минуты наблюдается брадикардия, с восстановлением дыхания отмечается учащение пульса. Артериальное давление в течение нескольких часов остается пониженным. Если пострадавший пробыл в петле 5-6 минут, то пульс слабый, нитевидный, имеется стойкая гипотензия, требуются энергичные реанимационные мероприятия по восстановлению деятельности сердца. При длительности странгуляции свыше 6-7 минут, если деятельность сердца и удается восстановить, то пульс остается крайне неустойчивым, наблюдаются внезапные ухудшения, диастолическое давление не определяется.

Р.А. Якупов (1986) отмечает, что нарушения ритма и глубины дыхания при асфиксии вызывают угрожающие жизни расстройства кислотно-щелочного состояния (декомпенсированный дыхательный и метаболический ацидоз) с клиническими проявлениями в виде одышки, повышенной бронхиальной секреции, расширение периферических сосудов с гиперемией кожи и гипергидрозом. Признаками опасных для жизни расстройств функций сердечно-сосудистой системы на ЭКГ, по наблюдениям автора, являются синусовая тахиаритмия, желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия и явления перегрузки правой половины сердца на фоне гипоксических явлений в миокарде.

Изменения со стороны дыхательной системы постоянно наблюдаются в клинической картине постстрангуляционной болезни. По извлечении из петли, как правило, констатируются нарушения ритма и глубины дыхательных движений, при аускультации в легких – ослабление дыхания, иногда с сухими или влажными хрипами. М.И. Федоров (1967) отмечает, что в случаях, когда странгуляция продолжалась до 3 минут, дыхание, особенно при неполном повешении, сохранялось, характеризовалось резким вдохом и удлиненным выдохом. При длительности странгуляции 3-4 минуты дыхательные движения, как правило, отсутствовали и восстанавливались через 10-15 минут после искусственного дыхания и введения сердечных средств. Характер дыхательной функции является показателем прогноза: если она восстанавливается быстро, то исход, как правило, благоприятный, если медленно, то прогноз должен быть весьма осторожным.

Появление в течение первых часов отека легких является признаком неблагоприятного прогноза, крайне плохо поддается лечению, часто приводит к смерти. Это обусловлено гипоксическим поражением миокарда (в том числе, правого желудочка) с нарушением его сократительной функции, а также увеличением проницаемости стенок легочных капилляров.

Следует отметить также особенности клинических проявлений постасфиксических состояний после утопления. Поступление в легкие больших количеств воды в случаях утопления в пресной воде, переход воды в кровяное русло приводят к гиперволемии, гемолизу, гиперкалиемии и гиперпротеинемии. Вследствие этого, а также в результате повышения венозного давления и развивающейся декомпенсации правого желудочка сердца возникает отек легких, гиперкалиемия приводит к фибрилляции желудочков сердца. При утоплении в морской воде в результате ее более высокого осмотического давления, чем в плазме крови, развиваются гиповолемия, гипергидрия легких и их отек. Лишь в легких случаях при быстром извлечении потерпевшего из воды он может быть в сознании с сохраненным самостоятельным дыханием. Бессознательное состояние, наличие признаков нарушения дыхания и кровообращения, двигательное возбуждение и цианоз указывают на коматозное состояние, требующее неотложных реанимационных мероприятий [16,17,23,32,34].

После выведения потерпевшего из состояния комы, восстановления дыхания и сердечной деятельности у него могут возникать тяжелые угрожа-

ющие жизни осложнения: острая дыхательная недостаточность, острые нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы, в том числе фибрилляция желудочков сердца, острая почечная недостаточность, отек мозга с развитием судорог, с пирамидной недостаточностью. Частым осложнением являются отек легких и аспирационная пневмония, которые также могут угрожать жизни потерпевшего [22,26,31].

При оценке тяжести механической асфиксии следует, прежде всего, учитывать наличие угрожающих жизни состояний, указывающих на то, что механическая асфиксия была опасным для жизни вредом здоровью.

Таким угрожающим жизни фактором является состояние асфиксической комы, при которой сдавление шеи и другие виды механической асфиксии относятся к тяжелому вреду здоровью. К тяжелому вреду здоровью по признаку опасности для жизни следует относить механическую асфиксию и в случаях, когда у больного уже восстановилось дыхание, и произошла значительная нормализация гемодинамики и дыхания. В таких случаях, по Р.А. Якупову (1986), признаками перенесенной асфиксии с потерей сознания и другими угрожающими жизни расстройствами являются состояние оглушения с аффективно-подкорковым психомоторным возбуждением, ретро- и антероградная амнезия, нарушения кратковременной памяти и конфабуляции, неврологические расстройства (нарушения функций черепномозговых нервов с признаками поражения их ядер, корковых зон и корково-ядерных связей, пирамидная недостаточность, менингеальный синдром).

К угрожающим жизни состояниям могут быть отнесены и другие клинические проявления и осложнения, которые могут выявиться в постасфиксическом периоде: острая сердечная недостаточность, двусторонняя тяжелая пневмония (острая тяжелая дыхательная недостаточность), анурия (острая почечная недостаточность) и др.

По мнению Р.А. Якупова (1986), к признакам опасных для жизни расстройств функций сердечно-сосудистой системы относятся выявляемые при электрокардиографии синусовая тахиаритмия, желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия, явления перегрузки преимущественно правой половины сердца с поворотом электрической оси сердца вправо на фоне гипоксических изменений в миокарде.

В остальных случаях оценка тяжести вреда здоровью, обусловленного механической асфиксией, осуществляется с учетом длительности временной нетрудоспособности или величины наступившей у потерпевшего стойкой утраты общей трудоспособности вследствие деменции, нарушений памяти, неврологических и других расстройств.

Последствия асфиксии зависят от ее продолжительности и тяжести. В наиболее тяжелых случаях вследствие диффузного поражения коры больших полушарий может возникнуть стойкая деменция, которая выявляется непосредственно после странгуляции. Могут наблюдаться различные неврологические нарушения вследствие расстройства мозгового кровообращения во время асфиксии. Одним из нередких последствий перенесенной асфиксии является снижение памяти, которое может быть настолько значительным, что делает потерпевшего нетрудоспособным. Память в течение нескольких месяцев после асфиксии может в какой-то степени восстановиться, но полного восстановления обычно не происходит. Нередко отмечаются резкая физическая утомляемость и снижение внимания, также влияющие на трудоспособность. Указанные стойкие последствия перенесенной асфиксии могут быть причиной инвалидности и утраты профессиональной трудоспособности.

Таким образом, вопрос о степени тяжести телесных повреждений при наличии постасфиксических состояний может быть решен только по совокупности данных судебно-медицинской экспертизы потерпевших, анализа медицинских документов и материалов дела с обязательной консультацией специалистов.

Определение степени тяжести повреждений в соответствии с УК при постасфиксических состояниях должно проводиться экспертом либо по признаку их опасности для жизни в момент нанесения, либо по последствиям (исходам) этих состояний. По признаку опасности для жизни повреждение должно быть квалифицировано как тяжкое при наличии комплекса клинических данных, свидетельствующих о расстройстве мозгового кровообращения. Опасными для жизни следует также считать выраженные нарушения дыхания и функций сердечно-сосудистой системы с нарушениями ритма сердца и ишемией миокарда, подтвержденной электрокардиографией.

Литература

1. Александров Э.П. Определение характера и степени тяжести телесных повреждений при постасфиксических состояниях // Актуальные вопросы судебно-медицинской травматологии; Под ред. проф. А.А. Матышева. – Л.: ЛСГМИ, 1987. – С. 77-84.

2. Богомолов Д.В., Кульбицкий Б.Н., Збруева Ю.В. и др. Возможности установления прижизненности странгуляции иммуногистохимическими методами в судебно-медицинской танатологии // Судебно-медицинская наука и практика. – М., 2014. – С. 6-7.

3. Богомолов Д.В., Путинцев В.А., Семенов Г.Г., Баранова М.Я. Необычный танатогенез при комбинированной механической асфиксии // Суд.-мед. экспертиза. – 2011. – Т. 54, №4. – С. 42-43.

4. Володин С.А., Фурман М.А. К судебно-медицинской экспертизе лиц с постасфиксическим состоянием // Вопросы судебно-медицинсиой экспертизы и криминалистики. – Горький, 1966. – Т. 2. – С. 76-79.

5. Джуваляков П.Г., Збруева Ю.В, Кабакова С.С. и др. Варианты танатогенеза при механической асфиксии // Актуальные проблемы практической судебно-медицинской экспертизы. – Ростов н/Д, 2014. – С. 176-179.

6. Жилис Б.Г., Федоров М.И., Якупов Р.А. О методике реанимации при механической асфиксии и ее влияние на состояние оживленного. – М., 1969.

7. Ковалев А.В. Отчет о проведении и решение ВИИ Все-

российского съезда судебных медиков, 21-24 октября 2013 г. Москва // Суд.-мед. экспертиза. – 2014. – Т. 57, №1. – С. 57-61.

8. Козлов В.В. Судебно-медицинское определение тяжести телесных повреждений. – Саратов, 1976. – 254 с.

9. Концевич И.А. Судебно-медицинская диагностика странгуляций. – Киев: Здоровья, 1968. – 128 с.

10. Коржевский Д.Э. Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии: Руководство. – СПб: Спец. лит-ра, 2012.

11. Кузнецов В.И. Комплексные реанимационные мероприятия при странгуляционной асфиксии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 1976. – 28 с.

12. Меджидов М.Н., Богомолов Д.В. Данные иммуногистохимического исследования заживления экспериментальных ран десны как критерий установления давности повреждения слизистой оболочки полости рта // Научно-практическая конференция, посвященная 200-летию систематического преподавания судебной медицины в ММА им. И.М. Сеченова. – М., 2004. – С. 44-46.

13. Мишин Е.С. Изменения функций организма при удавлении петлей // Актуальные вопросы судебно-медицинской травматологии; Под ред. проф. А.А. Матышева. – Л.: ЛСГМИ, 1987. – С. 51-57.

14. Молин Ю.А. Судебно-медицинская экспертиза повешения. – СПб: Мир и семья-95, 1996. – 336 с.

15. Молин Ю.А. Судебно-медицинская экспертиза в случаях постстрангуляционной болезни. – СПб, 2001.

16. Неговский В.А., Гурвич А.М., Зототокрылина К.С. Постреанимационная болезнь. – М., 1987. – 480 с.

17. Пермяков Н.К. Патология реанимации и интенсивной терапии // Общая патология человека: Руководство для врачей. – 2-е изд. – М., 1990. – Т. 1. – С. 395-422.

18. Пермяков А.В., Витер В.И., Неволин Н.И. Судебно-медицинская гистология: Руководство для врачей. – Ижевск; Екатеринбург: Экспертиза, 2003.

19. Путинцев В.А., Богомолов Д.В., Сундуков Д.В., Шаман П. Обтурация, аспирация и ингаляция при механической асфиксии // Суд.-мед. экспертиза. – 2011. – Т. 54, №1. – С. 23-24.

20. Романова Н.П., Прозоровская Г.П. Морфологические изменения в головном мозгу собак, перенесших клиническую смерть, вызванную механической асфиксией // Суд.-мед. экспертиза. – 1966. – №1. – С. 10-14.

21. Семенов Г.Г. Диагностическое значение признаков нарушения гемодинамики при некоторых видах механической асфиксии: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010.

22. Семенов Г.Г., Богомолов Д.В., Фетисов В.А. и др. Поражения нейронов стволовых отделов головного мозга при различных видах механической асфиксии // Итоговая научно-практическая конференция Российского центра судебно-медицинской экспертизы. – М., 2008. – С. 74-76.

23. Судебная медицина: Руководство для врачей; Под ред. А.А. Матышева. – СПб: Гиппократ, 1998. – 544 с.

24. Федоров М.И. Судебно-медицинское и клиническое значение постасфиксических состояний. – Казань, 1967. – 312 с.

25. Федоров М.И., Якупов Р.А. Неврологические, изменения после асфиксии // Казанский мед. журн. – 1969. – №2. – С. 169-171.

26. Чертовских А.А., Тучик Е.С., Асташкина О.Г. Судебно-медицинские особенности механической странгуляционной асфиксии у повешенных старше 50 лет // Суд.-мед. экспертиза. – 2014. – Т. 57, №4. – С. 21-23.

27. Шигеев С.В., Хабова З.С., Фетисов В.А. Позиционная асфиксия в публикациях зарубежных авторов // Суд.-мед. экспертиза. – 2014. –Т. 57, №6. – С. 53-56.

28. Якупов Р.А. Изменение биопотенциалов головного мозга человека в раннем постасфиктическом периоде // Суд. Мед. и реаниматол. – 1969. – №5. – С. 56-58.

29. Якупов Р.А. Оценка тяжести расстройств функций некоторых органов и систем в результате странгуляции шеи // Суд.-мед. экспертиза. – 1986. – №3. – С. 16-20.

30. Якупов Р.А. Судебно-медицинская оценка нарушений дыхания и функций сердечно-сосудистой системы после странгуляции шеи // Суд.-мед. экспертиза. – 1986. – №4. – С. 25-29.

31. Якупов Р.А. Судебно-медицинское обоснование критериев опасности для жизни при механической асфиксии от сдавления шеи: Письмо Главного судебно-медицинского эксперта МЗ РСФСР от 27.08.90 № 2064/01-09. – М., 1990. – 21 с.

32. Brinkmann B., Fechner G., Puschel K. Identification of mechanical asphyxiation in cases of attempted masking of homicide // Forensic Sei. – 1984. – Vol. 26. – P. 235-245.

33. Grmec S. Difference in end tidal CO_2 between asphyxic cardiac arrest and ventricular fibrillation pulseless ventricular tachycardia cardiac arrest in the prehospital setting // J. Anat. – 2003. – №3. – P. 338-342.

34. Hadley J.A., Fowler D.R. Organ weight effects of drowning and asphyxiation on the lungs, liver, brain, heart, kidneys, and spleen // Forensic Sci. Int. – 2003. – Vol. 137, №2-3. – P. 239-246.

35. Pankova M., Skidenko N., Vabells G.The of analysis of violent death across Riga and the Riga area for the last decade // Med. Leg. Bait. – 2005. – Vol. 15. – P. 15-17.

36. Plum F., Posner J.B., Hain R.F. Delayed neurological deterioration after anoxia // Arch. Intern. Med. – 1962. – Vol. 110. – P. 18-25.

37. Quan L.,Berg R.A., Bierens J. Research at Seattle Childrens hospital Recommended guidelines for uniform reporting // Amer. J. Forensic Med. Pathol. – 2003. – Vol. 34. – P. 163-168.

38. Rao V.G., Wetli C.V. The forensic significance of conjunctivalpetechiae // Amer. J. Forensic Med. Pathol. – 1988. – Vol. 9. – P. 32-34.

39. Singhal A.B., Topcuoglu M.A., Koroshetz W.I. Diffusion MRI in three types of anoxic encephalopathy // J. Neurol Sci. – 2002. – Vol. 196. – P. 37-40.

40. Stevens A., Lowe J.S., Young B. «Wheaters basic pathology» Churchill Livingston. – Edinburg; London; New York; Philadelphia; St. Louis; Sydney; Toronto, 2002. – 295 p.

41. Tamisier R., Nieto L., Anand A. et al. Sustained muscle sympathetic activity after hypercapnic but not hypocapnic hypoxia in normal humans // Respir. Physiol. Neurobiol. – 2004. – Vol. 20. – P. 45-55.

42. Zaini M. Delayed neurological deterioration after anoxia // Arch. Intern. Med. – 1982. – Vol. 110. – P. 18-25.

43. Zhu B.L. Madea B. Death in a head-down position // Forensic Sci. Int. – 2003. – Vol. 61. – P. 119-132.

ПОСТАСФИКСИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХАРАКТЕРА И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ТЕЛЕСНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Хакимов С.А., Бахриев И.И.,
Назиров С.Н., Султанов С.Б.

Проведен анализ научной литературы, посвященной изучению постасфиксических состояний, которые играют важную роль в совершенствовании реанимационной службы при оказании лечебной помощи в этих случаях, выделены основные актуальные проблемы, стоящие перед судебно-медицинскими экспертами. Отмечено многообразие пато- и морфогенеза постасфиксических состояний. Авторы указывают, что проблема мало изучена, но перспективна в плане дальнейшего, более разностороннего исследования.

Ключевые слова: *постасфиксическое состояние, механическая асфиксия, судебно-медицинская экспертиза.*

КАТТАЛАРДА АМБЛИОПИЯ ДАВОСИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ

Юсупов А.Ф., Муханов Ш.А., Мубаракова К.А.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ АМБЛИОПИИ У ВЗРОСЛЫХ

Юсупов А.Ф., Муханов Ш.А., Мубаракова К.А.

MODERN ASPECTS OF AMBLYOPIA TREATMENT IN ADULTS

Yusupov A.F., Mukhanov Sh.A., Mubarakova K.A.

Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий тиббиёт маркази, «SIHAT KO'Z» Маъсулияти чекланган жамият Қўшма корхонаси

В офтальмологии на протяжении всей истории наблюдений важную роль играет патофизиологическое состояние, характеризующееся снижением центрального зрения, часто с нарушением бинокулярного зрения, которое трактуется как амблиопия. Нарушения центрального зрения, которое дает возможность человеку быть социально интегрированным, ухудшают качество жизни пациента, ограничивают его профессиональную деятельность и снижают адаптацию в бытовой сфере. До настоящего момента, несмотря на множество предложенных способов лечения, амблиопия остается актуальной проблемой и ее распространенность существенно не изменилась с годами.

Ключевые слова: *амблиопия, транскраниальная микрополяризация, транспупиллярная термотерапия, лазерстимуляция.*

Throughout the history of ophthalmology, pathophysiological state has always played an important role. It's characterized by reduced central vision, often paired with disruption of binocular vision, which is interpreted as amblyopia. Central vision is necessary for social integration, so its disorders cause great quality of life changes in patients limiting their professional activities and complicating everyday life. Despite large number of proposed methods of treatment, amblyopia still remains a pressing problem and its prevalence has not changed significantly over the years.

Key words: amblyopia; *transcranial micropolarization; transpupillary thermotherapy; laser stimulation.*

Кўриш жараёнининг туғма катаракта, аметропияларнинг турли кўринишлари ёки бинокуляр функциясининг издан чиқиши туфайли бузилиши кўриш ўткирлигининг жиддий пасайиши билан кечадиган амблиопиянинг ривожланишига олиб келиши мумкин [44]. Шу сабабдан, ушбу касаллик ижтимоий жиҳатдан муҳим ҳисобланади.

Амблиопияни эрта аниқлаш кўриш органининг тўғри ривожланиши ва паст кўриш функцияларининг бинокуляр кўриш қобилиятининг бузилишининг шаклланишини олдини олиш учун ўта муҳим ҳисобланади [12,13]. Шу билан бирга, амблиопияни даволаш ёш билан чекланганлиги сабабли, ушбу ҳолатга имкони борича эрта ташхис қўйиш ва ундан кейинги даволаш ишларининг тўғри стратегиясини ишлаб чиқиш зарур [11,14].

Афсуски, хозирги кунда амблиопияни даволашнинг универсал ва самарали даволаш усули мавжуд эмас ва адабиётларда тасвирланган даволашнинг турли туман усуллари бунга билвосита исбот бўлади [19,23,49]. Консерватив даволашнинг мақсади "ялқов" кўзнинг заҳира функционал имкониятларини амалга оширишдан иборат.

Кўз тўр пардасини тўлақонли ишлашга мажбур қилиш учун амблиопия касаллигига чалинган кўзга иш юкини оширишнинг иккинчи кўз ишини вақтинча сусайтириш ёки уни ишдан вақтинча четлатиш каби усуллари мавжуд. 1843 йилда Ж.Л. Буффон томонидан таклиф қилинган окклюзия усули амблиопияни даволашнинг биринчи усули бўлганлигини таъкидлаш лозим [25]. XX асрнинг иккинчи ярмида Россияда академик Э.С. Аветисов амблиопия ва бинокуляр кўриш бузилишларга ташхис қўйиш ва уларни даволашнинг илмий йўналишига улкан ҳисса қўшди.

Ҳозирги замон кенг тарқалган амалиётда асосий даволаш усуллари қаторига клиник рефракцияга мос равишда кўзойнаклар билан тўғрилаш, яхши кўрадиган кўзни бевосита окклюзия қилиш, Э.С. Аветисов усулига кўра, тўр пардасига ёруғликни ёқиш-ўчириш билан ишлов бериш ва бошқалар киради [26,28,29,32,37,39,46]. Муаллифлар асосан паст даражадаги амблиопия ҳолатларида фотостимуляциядан кейин 50-87% ҳолатларда кўриш қобилиятининг яхшиланганини таъкидлашган.

Ушбу усулнинг афзаллик томони унинг физиологик жиҳати бўлиб, уни ҳар қандай ёшдаги беморда қўллаш мумкинлиги, ҳеч қандай қарши кўрсатма мавжуд эмаслиги ва асоратлар қолдирмаслиги, ҳамда уни осон қўлланишидир. Бевосита окклюзияни ҳам қўлласа бўлади албатта, аммо ушбу усулда бир қатор камчиликлар мавжуд [20,30]. Ушбу усулнинг самарадорлиги 5 ёшгача бўлган болаларда анча юқори бўлиб, ундан каттароқ ёшдагиларда қўлланилганда даволаш самарадорлиги кўрсаткичи пасаяди. Бундан ташқари ушбу усул нигоҳни бир нуқтага қадашнинг бузилишига олиб келиши мумкин [27].

Бевосита окклюзияга муқобил усул сифатида пеналзация қўлланилади, бу усулда гиперкоррекция ёки циклоплегиялар, шунингдек бу иккала усул бирга қўлланилади. Бевосита окклюзия усулида бўлгани каби, боланинг депривация қилинган кўзида нигоҳни бир нуқтага қадаш бузилган бўлса, пеналзация усулини қўллаш самарасиз ва шубҳали бўлади.

Плеоптика (таъсир тамойиллари турли хил бўлган ускуналарни қўллаш йўли билан кўз тўрпардасини қўзғатиш) усулларининг ишлаб чиқилиши даволаш тарихида жуда муҳим босқич бўлди. Академик А.С. Аветисов [9,22] нигоҳни бир нуқтага қадашнинг ҳар хил

турларида амблиопияни даволаш учун фовеани махаллий "кўр қилиш" усулини таклиф қилди.

Ҳозирги кунда, лазер нурлари билан даволаш етакчи ўринни эгаллайди. Бир катор муаллифлар амблиопия касаллигида тўр пардасига лазерстимуляция ўтказишнинг ижобий натижа беришини тан олишади [4,6,16,38,40,43,47]. Паст интенсивликда йўналтирилган нур ёруғлик стимуляциясини амалга оширувчи спекл-структурасини шакллантиради, ва ундан кейин кўз тўрпардасида ва кўрув нервида фотокимёвий жараёни содир бўлади; бу билан нерв толаларининг ўтказиш хоссасини яхшилайди. Шунингдек, хужайралар ва тўқималарнинг энергетик қобилиятларининг яхшиланиши, метаболик жараёнларнинг, гемодинамиканинг такомиллашуви кузатилади, бу эса кўриш функцияларига ижобий таъсир ўтказади. Лазер билан таъсир ўтказишнинг клиник самарадорлиги катталарда ўрта ва паст даражадаги амблиопияни даволашда 67-82% ҳолатларда кўриш ўткирлигининг ошиши, тўр пардасининг функционал жиҳатдан яхшиланишида намоён бўлган. Амблиопия даражаси юқори бўлган ҳолларда ижобий натижа 15-25% ҳолатларда кузатилган.

Электростимуляция ва магнитостимуляция усуллари ҳам катталарда амблиопияни даволашда кенг қўлланиладиган бўлди [15,34,43,45]. Профессор Л.Ф. Линник магнит майдонида электростимуляциянинг кўриш нервининг функциясига таъсирини ўрганиш учун фундаментал тадқиқотлар ўтказган. Олим жисмоний таъсир ўтказишнинг ушбу тури мембрана орқали боғланган кальцийнинг миқдорини камайтиришини ва бу билан кўриш нервининг аксонларининг электр ўтказиш хоссасининг ошишини исботлаб берди. Электростимуляцияда тўрпарда ва кўриш нервининг толаларини синхрон қўзғатиш натижасида, аслида ишлаш қобилияти мавжуд бўлган, бироқ "кўриш" маълумотларини ўтказмаётган элементларнинг "ишга лаёқати" тикланади [21]. Ҳар бир ҳолатда қўзғатиш чегарасининг алоҳида кўрсаткичларини қўллаш имконияти ушбу усулнинг муҳим жиҳати ҳисобланади. Рефракцион амблиопияни даволашда электростимуляция курсидан кейин кўзнинг кўриш ўткирлиги ошиши 84% ҳолатларда қайд этилган. Плеоптика усулида магнит майдон уч вариантда – таъсир доирасида (орбитада), транскраниал ва бўйиннинг симпатик нерв тугунлари проекциясида қўлланилади. Орбитада микроциркуляция ва озуқа моддаларни етказиб беришни яхшилаш учун таъсир цилиар тана мушагига ва кўз тўрпардасига ўтказилади. Транскраниал таъсир ўтказишда магнит майдонининг вазоактив хоссаларидан ташқари, организмнинг адаптоген реакциясини шакллантириш мақсадида бош миянинг ўрта структураларига қилинадиган таъсир билан бирга унинг нейротропик ва нейротрофик хоссалари ҳам қўлланилади. Бўйин симпатик нерв тугунларига таъсир ўтказишда симпатокоррекция таъсирига кўпроқ эътибор берилган ҳолда вегетотропик таъсир амалга оширилади [41].

Кўп муаллифлар кўрув нервининг электростимуляциясини магнит-терапияси билан биргаликда келиб чиқиши турлича бўлган амблиопия ҳолатларини даволаш мажмуасига қўшишади [35,48]. Номлари зикр қилинган муаллифлар олган натижаларга кўра, ўртача 63% ҳолатларда тери орқали электростимуляция ва магнит стимуляцияси кўрув ўткирлигини ошишига ва кўз тўрпардаси ҳамда кўрув нервининг нейрофизиологик кўрсаткичининг яхшиланишига олиб келган.

Сўнгги йилларда, амблиопия билан касалланган беморларни биологик тартибга солиш терапияси билан даволаш фаол ўтказилмоқда [1,3,31,35,42]. Бу жараёнда бош мия пўстлоғида тўқимага хос таъсир кўрсатадиган кортексин пептид биологик тартибга солувчи (биорегулятор) восита қўлланилади. Ушбу даволаш усулида кортексин форез ёки укол инъекциялари шаклида қўшилиб кўрув нервига электростимуляция кўрсатилади. Муаллифларнинг маълумотларига кўра, дисбинокуляр амблиопияга чалинган беморларда ушбу усул қўлланилганда уларнинг 65-70% да кўриш ўткирлигининг ва кўз тўрпардасининг нейрофизиологик кўрсаткичларининг яхшиланиши ҳамда кўриш қобилиятининг бинокуляр хоссаси шаклланиши қайд қилинган.

Ўзларининг чоп қилинган ишларида, N. Pescosolido, A. Stefanucci, G. Buomprisco аввал неврологияда ишемик, дистрофик хасталикларга чалинган ва жароҳат олишдан зарар кўрган беморлар учун қўлланилган "Цитоколин" ёки цитивин дифосфат холин (ЦД-холин) дори воситасини кўрсатишади. Цитоколин кўп мамлакатларда жуда кўп қўлланиладиган янги авлод нейропротектор воситаси ҳисобланади. Муаллифлар уни қабул қилиш амблиопик кўзнинг кўриш ўткирлигини 45,7% га оширишини, контраст сезувчанликни ўртача 2-3 дБ га яхшилашини, электроретинограмманинг ижобий томонга ўзгаришига олиб келишини таъкидлашади. В.Ш. Чередниченконинг [33] нашрларида муаллиф кўриш тизимининг турли каналларига биргаликда таъсир ўтказишни таклиф қилади. Амблиопик кўзларнинг кўриш функциялрини тиклаш учун махсус ва махсус бўлмаган қўзғатувчи воситаларнинг барчасини қўллаш талаб қилинади, бунда таъсир қилиш турли жисмоний ва техник усуллар билан амалга оширилади. Бундай ёндашувда патологик жараённинг полиморф омилларига турли усуллар таъсир қилади, уларнинг синергияси эса амблиопик кўзнинг кўриш функцияларини тўхтатиш ва ошириш борасида анча юқори самарадорликка эришишини намойиш этади.

Компьютер технологияларининг ривожланиши амблиопияни даволашда анъанавий методологик ёндашувларни такомиллаштириш имконини беради. Компьютер дастурлари беморларнинг олдиларига қўйиладиган вазифаларни онгли равишда ҳал қилишлари туфайли кўриш анализаторининг нуқсонли бўлимининг ишлаш салоҳиятини оширади. Бу эса бош мия нейронларининг фаоллашувига ва кўриш тизимининг барча даражаларида нейронлараро алоқаларни тиклашга ёрдам беради. Даволаш ўйин шаклида олиб борилиши туфайли беморлар ижобий қабул қилишади.

Бир катор дастурлар ишлаб чиқилиб, амалиётга жорий қилинди. Улардан "Академик" даволаш-ташхис комплекси таркибидаги "Цветок" дастури, ва "Тир", "Льдинка", "Крестик", ва "Галактика" каби тўрт дастурий иловани ўз ичига олган "Плеоптика-2+" дастури амблиопияни даволаш учун энг оптимал турлари ҳисобланади [7,10]. Амблиопиянинг даражасига боғлиқ равишда, рефракцион амблиопияга чалинган болаларда плеоптик даволаш курсини ўтгандан кейин 66,7% ҳолларда кўриш ўткирлигининг ошиши қайд этилган.

Кўриш ўткирлигини когнитив модуляция қилиш ёки видеокомпьютер аутотренинг усули компьютер технологиялари орасида алоҳида ўринни эгаллайди. Кўриш ўткирлигини когнитив модуляция технологияси тамойили дастлаб академик И.П. Павлов тасвирлаб берган инструментал шартли рефлексни ривожлантиришнинг классик йўли билан амалга оширилади. И.П. Павлов таълимотига кўра, шартли рефлекслар муайян шароитларда пайдо бўлади ва улар бўлмаганда йўқолиб кетади; олий нерв фаолияти иштирокида шартсиз рефлекслар асосида шаклланади. Жорий кўриш афферентацияга боғлиқ равишда биологик қайта алоқа тамойиллари орқали амалга ошириладиган электроэнцефалограмма (ЭЭГ) фаоллигидаги ўзгаришларни назорат қилиш асосий фарқни ташкил қилади [36]. Ёпиқ тизим яратилади: кўзнинг оптик рецепторлари – кўз анализаторининг кортикал маркази – бош мия пўстлоғидан келадиган ЭЭГ-сигнал – компьютер тизимининг ЭЭГ-сигнални кўрсатиши – видеотизим. Тадқиқотларда α-ритмнинг шаклланиши ва кўрув ўткирлиги орасида боғлиқлик аниқланган. Бунда таъсир ретино-кортикал йўлга ўтказилади. Таклиф қилинган усул кўзнинг оптик рецептори ва пўстлоқнинг кўриш маркази орасидаги бузилган афферент ва эфферент нерв алоқаларини тиклаш ва мустаҳкамлаш имконини беради. Тадқиқотчиларнинг маълумотларига кўра, ушбу усулнинг самарадорлиги, беморларнинг умумий сонидан 70% да кузатишларнинг 6 ойигача давом этган.

Ретинокортикал алоқаларга таъсир ўтказадиган навбатдаги усул паттернстимуляция ҳисобланади [52]. Биологик самарадорлигига кўра ушбу усул лазер билан таъсир қилиш усулига тенг келади. Бунда стимуляция манбаси сифатида таркибида ранглганган, ёруғлик нури ўтказадиган шаффоф элементлар мавжуд горизонтал ҳолатда жойлаштирилган калейдоскоп қўлланилади. Кўриш майдонининг марказий қисмига вақт давомида ўзгарадиган турли рангдаги нур импульслари билан турли узунликдаги нур билан бир вақтнинг ўзида таъсир ўтказилади. Ранг билан стимуляция қилиш проприоцептив таркибий қисмга таъсир ўтказиш имконини беради. Даволаш курсидан кейин 77,8% ҳолатларда кўриш ўткирлиги ошади.

Офтальмологлар рефлексотерапияга катта умидлар боғламоқдалар. Функционал скотомани даволаш усуллари [5] терининг икки биологик жиҳатдан фаол нуқтасига нурланишнинг молекуляр спектри ва атмосфера кислородини ўзлаштириш частотасида навбат билан таъсир ўтказишни тақозо қилади. Бунинг учун терагерц диапазондаги ЎЮЧ нурланиш қўлланилади. ЎЮЧ нурланиш тери-висцерал рефлексларини, нерв тизими фаолиятини ўзгартиради.

Оғир даражадаги амблиопияни даволаш учун лазерли инфрақизил транспупилляр термотерапия қўлланилади [8]. Таъсир бевосита кўриш нерви дискига ва кўз тўрпардасининг перипапилляр соҳасига кўрсатилади. Кўриш нервининг нерв тўқималарининг ўтказиш хоссасини яхшилаш ҳисобига ушбу усул кўриш ўткирлигини оширишнинг имконини беради. Лазернинг кичик қувватларини қўллаш пигмент эпителийининг фагоцитар фаоллигини кучайтириш, нейрорецепторларнинг парчаланиш маҳсулотларини чиқариб ташлашга ёрдам бериш, микроциркуляция жараёнларини рағбатлантириш ва тўр пардасининг антиоксидант фаоллигини кучайтириш билан биостимуляция эффектини беради.

Илмий-техник тараққиёт туфайли амблиопияни транскраниал микрополяризация (ТКМП) усули билан даволаш каби мутлақо янги усул билан амалга ошириш имкони пайдо бўлди [51]. Ушбу усул Тиббий фанлар академиясининг Экспериментал тиббиёт институти томонидан ишлаб чиқарилган ва асосланган. ТКМП усулини қўллашда олинадиган клиник натижалар асосида Е. Пфлюгер (1869), Н.П. Бехтерева (1978) каби олимларнинг ўзгармас токнинг нерв тўқимасига таъсирини ўрганиш бўйича олиб борган фундаментал тадқиқотлари, Н.Н. Введенскийнинг (1901) парабиоз ҳақидаги таълимоти, Р.С. Русиновнинг (1969) поляризацион доминантани шакллантиришга бағишланган кенг қамровли тадқиқотлари ётади. ТКМП орқали кўриш анализаторининг пўстлоғи қисмига паст қувватли доимий ток блан ноинвазив таъсир кўрсатилади. Ўтказилган тадқиқотлар микрополяризациянинг нейродинамик жараёнларга модуллаштирувчи таъсир ўтказишини таъкидлаш имконини беради [2,17,18,50]. Бу жараёнлар асосида хужайра ва синаптик мембараналарнинг поляризация даражасининг ўзгариши ётади. Бу эса издан чиққан функцияларни ислоҳ қилиш учун зарур шароитдир. Натижада динамик гомеостазнинг патологик жараёни давомида физиологик даражасига эришиш туфайли марказий нерв тизимининг меъёрий кўрсаткичга яқин янги функционал ҳолати шаклланади. Бу эса турли фаолият турларининг амалга оширилиш даражасига эришишни таъминлайди. Ушбу муолажа нафақат электрод ости бўшлиғида жойлашган пўстлоқ структураларига, балки транссинаптик алоқалар орқали бош миянинг чуқурроқ жойлашган бўлимларига, кортико-ретинал алоқалар тизимига ҳам муайян йўналтирилганлик йўли билан таъсир қилиш имконини беради, ва бу билан селектив-тизимли таъсир ўтказади. Нейрофизиологик ва клиник тадқиқотлар асосида амблиопиянинг ривожланиши кўриш тизимининг турли даражаларида – сенсор тўрпардадан бошлаб, бош мия пўстлоғининг энса бўлагидаги марказий бўлимгача бўлган нейронлараро ўзаро фаолиятнинг издан чиқишининг мураккаб жараёнлари билан боғлиқлиги аниқланган. Амблиопияси бор беморларнинг кўриш ўткирлиги кўрсаткичлари ва бош миянинг биоэлектрик фаоллиги кўрсаткичлари орасида бевосита ўзаро корреляция мавжуд. Шунинг учун ТКМП усули патогенетик жиҳатдан асосланган. Кўриш пўстлоғи нейронлари ва кортико-ретинал ўтказувчи йўлларининг фаолигига янги даража бериш орқали кўриш ўткирлиги оширилади. Паст доимий ток билан таъсир қилиш марказий нерв тизими фаолиятининг функционал, биокимёвий ва морфологик хоссаларининг, жумладан кўриш пўстлоғининг қайта қурилишига олиб келади ва бу билан парабиотик жараёнларни бартараф қилади. Кўз ва бош мия қон оқимининг яхшиланиши қайд этилган. Даволаш самарадорлиги – кўриш ўткирлиги бўйича 81,4%, ретинокортикал йўлнинг электрофизиологик кўрсаатқичларини яхшилаш бўйича 82,4% ташкил қилади.

Хулоса

Клиник амалиётга турли усулларнинг жорий қилиниши, этиологияси ва намоён бўлиш даражаси тур-

лича бўлган амблиопия ҳолатларини даволашни такомиллаштириш имконини берди. Даволашнинг янги турларининг самарадорлиги нафақат кўрув ўткирлигининг динамик ошиши билан, балки электрофизиологик тадқиқотлар, контраст ва ёруғлик сезувчанлиги, аккомодатив-вергент ўзаро фаолият, ҳамда, ғалати туюлсада, сенсор ривожланиш интеллектуал фонининг асоси бўлганлиги сабабли инсоннинг психик ривожланганлик даражаси билан ҳам баҳоланади. Ҳар бир муолажа ўзидан олдингисининг камчиликларини бартараф қилган ҳолда, муолажалар имкониятлари кенгайиб бормоқда. "Ялқов" кўзнинг пайдо бўлиш ҳолатларини минимал молиявий харажатлар, вақт ва кувватни сарфлаш билан самарали максимал даражада бартараф қилиш имконини берадиган инновацион усулларни излаш давом этади.

Адабиёт

1. Авдеева А.А. Способ лечения амблиопии: Патент РФ на изобретение №2080845/11.10.1996.
2. Аветисов Э.С. Дисбинокулярная амблиопия и ее лечение. – М.: Медицина, 1968.
3. Аветисов Э.С., Белалова Г.А. Способ лечения амблиопии с помощью явления лазерной интерференции // Вестн. офтальмол. – 1985. – Т. 101, №6. – С. 57-60.
4. Аветисов Э.С., Ковалевский Е.М., Хватова А.В. Руководство по детской офтальмологии. – М.: Медицина, 1987.
5. Агафонова В.В. Способ лечения гиперметропии высокой степени, осложненной амблиопией высокой и очень высокой степени // Вестн. ОГУ. – 2004. – №3. – С. 138-140.
6. Балашова Н.В., Ковалева О.В., Зенина М.Л. Комплексный метод лечения амблиопии // Новое в офтальмол. – 2002. – №2. – С. 22.
7. Ботабеков Г.К., Кургамбекова Н.С. Оптическая когерентная томография в диагностике амблиопии // Вестн. офтальмол. – 2005. – №5. – С. 28-29.
8. Вартанян Г.А., Гальдинов Г.В., Акимова И.М. Организация и модуляция процессов памяти. – Л.: Медицина, 1981.
9. Вегнер Л.В. Методы лечения амблиопии и их эффективность // Офтальмол. журн. – 2000. – №4. – С. 74-79.
10. Гацу М.В., Пузанова Е.В., ПлатоноваТ.Л., Горбань А.И. Об использовании гелий неонового лазера в лечении амблиопии у детей // Вестн. офтальмол. – 1990. – Т. 106, № (2). – С. 19-20.
11. Гуляев М.В., Федоров А.А., Лобанова Л.С. Электродиагностика и электростимуляция в комплексном лечении содружественного косоглазия у детей // Вопр. курортол. – 2010. – №5. – С. 44-46.
12. Дрига Е.С. Эффективность кортексина в лечении амблиопии у детей // Рос. педиатр. офтальмол. – 2009. – №1. – С. 42-44.
13. Еременко К.С., Александрова Н.Н., Федорищева Л.Е., Киричук В.Ф.Способ лечения функциональной скотомы у детей: Патент РФ на изобретение №2582015/С1/23.03.2015.
14. Ефимова Е.Л. Результаты стимуляции коркового отдела зрительного анализатора у детей с амблиопией // Офтальмол. журн. – 2007. – №2. – С. 59-61.
15. Кащенко Т.П., Ибатулин Р.А., Шамшинова А.М. Клинические и электрофизиологические методы в дифференциальной диагностике амблиопии: Пособие для врачей. – М.: МНИИ ГБ им. Гельмгольца, 1998.
16. Ковалевский Е.И., Дубовская Л.А. Первый опыт применения рефлексотерапии в детской офтальмологии. – М.: Педагогика, 1979.
17. Короленко А.В., Савина Ю.П., Михалевич И.М. Лазерная плеоптика и бинариметрия в лечении рефракционной амблиопи у детей // Клин. мед. – 2009. – №5 (6). – С. 11-15.
18. Линник Л.Ф., Шпак А.А., Оглезнева О.Н. Неинвазивная электрическая и магнитная стимуляция в лечении патологии органа зрения // Офтальмохирургия. – 1994. – №3. – С. 24-28.
19. Матросова Ю.В. Мультиволновое лазерное воздействие в лечении анизометропической амблиопии средней степени у детей // Вестн. Тамбовского ун-т. – Сер: Естеств. и техн. науки. – 2016. – Т. 21,№2. – С. 536-539.
20. Матросова Ю.В. Этиопатогенез, клиника и методы лечения больных с амблиопией // Вестн. Новосибирского гос. ун-та. – Серия: Биология, клин. медицина. – 2012. – Т. 10, №5. – С. 193-202.
21. Пасманник Э.Д., Низовцева Т.Р. О комплексном лечении амблиопии методом иглорефлексотерапии и традиционно плеоптики // Вестн. офтальмол. – 1993. – Т. 109, №4. – С. 6-8.
22. Пашковский А.А., Короленко А.В., Щуко А.Г. Способ лечения амблиопии тяжелой степени: Патент РФ на изобретение №2428154/3.04.2009 Ссылка активна на 12.07.17.
23. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Черкашина А.В. Некоторые современные аспекты лечения катаракты у детей // Вопр. соврем. педиатр. – 2012. – Т. 11, №2. – С. 68-73.
24. Пономарчук В.С., Терлецкая О.Ю., Слободяник С.Б. Фосфен электростимуляция в офтальмологии. Опыт работы лаборатории функциональных методов исследования органа зрения // Новости медицины и фармакологии. – 2011.
25. Строгаль А.С. Влияние хроматического светового раздражения на резервы аккомодации у детей с амблиопией // Офтальмол. журн. – 2002. – №3. – С. 96-98.
26. Тимошенко Т.А., Штилерман А.Л. Результаты воздействия комплексной терапии на зрительные функции у детей с рефракционной амблиопией высокой степени // Соврем. технологии в офтальмол: Науч.-практ. журн. Новые технологии диагностики и лечения заболеваний органа зрения в Дальневосточном регионе (Хабаровск). – 2014. – №2. – С. 139-140.
27. Тимошенко Т.А., Штилерман А.Л. Современные методы лечения амблиопии у детей // Тихоокеанский мед. журн. – 2013. – №4. – С. 59-62.
28. Туманова О.В., Медведев И.Б., Михайленок Е.Л. Лечение амблиопии методом когнитивной модуляции остроты зрения // Глаз. – 2001. – №6. – С. 31-35.
29. Фабрикантов О.Л., Матросова Ю.В. Способ лечения амблиопии: Патент РФ на изобретение №2438630 С1/16.06.2010.
30. Федоров С.Н., Семенов А.Д., Ромашенков Ф.А. Лазеры в клинической медицине. – М.: Медицина, 1981.
31. Филатова Е.В. Применение комплексной физиотерапии в лечении детей с амблиопией // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2007. – №5. – С. 22-30.
32. Хватова Н.В., Слышалова Н.Н., Шамшинова А.М. Принципы фоновой стимуляции в лечении амблиопии // Вестн. офтальмол. – 2005. – №1. – С. 19-22.
33. Чередниченко В.М. Способ и устройства для лечения амблиопии // Офтальмол. журн. – 1994. – №5. – С. 277-279.
34. Шамшинова А.М., Кащенко Т.П., Кампф У.П. и др. Амблиопия: патогенез, дифференциальная диагностика и обоснование принципов лечения. – М.: Медицина, 2002.
35. Шелякин А.М., Преображенская И.Г., Богданов О.В. Микрополяризационная терапия в детской неврологии. – М.: Мед. книга, 2008.
36. Arden G.B. Pattern ERG and amblyopia // Invest Ophthalm. – 2005. – Vol. 26, №1. – P. 885-896.
37. Awaya S. Form vision deprivation amblyopia and the results of its treatment with special reference to the critical period // Jpn J. Ophthal. – 2000. – Vol. 24. – P. 241-250.
38. Bedel H.E. Central and peripheral retinal photoreceptor orientation in amblyotic eases assessed by the psychophysical Stiles-Crawford function // Invest Ophtalmol. Vis. Sci. – 1980. – Vol. 9. –P. 19-23.
39. Bretas C.C., Soriano R.N. Amblyopia: neural basis and therapeutic approaches // Arq. Bras. Oftalmol. – 2016. – Vol. 79, №5. – P. 346-351.
40. Fronius M., Cirina L., Ackermann H. et al. Efficiency of electronically monitored amblyopia treatment between 5 and 16 years of age: new insight into declining susceptibility of the visual

system // Vision Res. – 2014. – Vol. 103. – P. 9-11.
41. Hummel F.C. Noninvasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? // Lancet Neurol. – 2006. – Vol. 8, №5. – P. 708-712.
42. Hunter D.G. Treatment of amblyopia in older children // Arch. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 123, №4. – P. 557-558.
43. Maconachie G.D., Gottlob I. The challenges of amblyopia treatment // Biomed. J. – 2015. – Vol. 38, №6. – P. 510-516.
44. Pescosolido N. Amblyopia treatment strategies and new drug therapies // J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. – 2014. – Vol. 51. – P. 78-86.
45. Posner M.Y. Cognitive neuroscience of attention. – 2nd ed. – N.Y.: The Guilford Press, 2012.
46. Sanchez I., Ortiz-Toquero S., Martin R., de Juan V. Advantages, limitations, and diagnostic accuracy of photoscreeners in early detection of amblyopia: a review // Clin. Ophthalmol. – 2016. – Vol. 22, №10. – P. 1365-1373.
47. Tailor V., Bossi M., Greenwood J.A., Dahlmann-Noor A. Childhood amblyopia: current management and new trends // Brit. Med. Bull. – 2016. – Vol. 119, №1. – P. 75-86.
48. Talelli Y. Does brain stimulation after stoke have a future // Curr. Opin. Neurol. – 2006. Vol. 19, №6. – P. 543-550.
49. Vagge A., Nelson L.B. Compliance with the prescribed occlusion treatment for amblyopia // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2017. – Vol. 28, №5. – P. 454-459.
50. Williams C. Is idiopathic toe walking really idiopathic? // J. Child Neurol. – 2014. – Vol. 29, №1. – P. 71-78.
51. Yazdani N., Sadeghi R., Momeni-Moghaddam H. et al. Part-time versus full-time occlusion therapy for treatment of amblyopia: A meta-analysis // J. Curr. Ophthalmol. – 2017. – Vol. 29, №2. – P. 76-84.
52. Zhao W., Jia W.L., Chen G. et al. A complete investigation of monocular and binocular functions in clinically treated amblyopia // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7, №1. – P. 10682.

КАТТАЛАРДА АМБЛИОПИЯ ДАВОСИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИҲАТЛАРИ

Юсупов А.Ф., Муханов Ш.А., Мубаракова К.А.

Офтальмология соҳасида кузатишлар олиб боришнинг барча даврлари-да марказий кўриш қобилиятининг сусайиши билан кечадиган патофизиоло-гик ҳолат муҳим роль ўйнайди. Бунда аксар ҳолларда номи амблиопия деб аталувчи бинокуляр кўриш қобилиятининг бузилиши ҳам кузатилади. Ин-сонга ижтимоий жиҳатдан йўналтирилганлик имкониятини берувчи марказий кўриш қобилиятининг бузилиши беморнинг ҳаёт сифатини ёмонлаштиради, унинг касбий фаолиятини чеклайди ва уй-рўзғор соҳасида мослашув жиҳатини сусайтиради. Ҳозирги кунгача, таклиф қилинган даволаш турла-рининг хилма-хиллигига қарамай, амблиопия долзарб муаммолигича қол-моқда ва вақт ўтган сари унинг тарқалганлик кўлами сезиларли равишда ўз-гармаган.

Калит сўзлар: *амблиопия, транскраниал микрополяризация, транс-пупилляр термотерапия, лазер-стимуляция.*

УДК: 616.8;577.2.04;612.8

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ В НОРМЕ И У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Насиров К.Е., Мусаева М.К., Хошимов Н.Н., Раимова Г.М., Тураев А.С.

АЙРИМ СУЛЬФАТЛАНГАН ПОЛИСАХАРИДЛАРНИНГ НОРМАДА ВА ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ТРОМБОЦИТЛАР АГРЕГАЦИЯСИГА ТАЪСИРИ

Насиров К.Е., Мусаева М.К., Хошимов Н.Н., Раимова Г.М., Тураев А.С.

INFLUENCE OF SOME SULPHATED POLYSACCHARIDES ON THE PLATELET AGGREGATION IN NORMAL AND IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Nasirov K.E., Musaeva M.K., Khoshimov N.N., Raimova G.M., Turaev A.S.

Институт биофизики и биохимии при НУУз им. Мирзо Улугбека, Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз

Мақсад: *айрим модификацияланган сульфатланган полисахаридларнинг нормада ва юрак ишемик касаллиги (ЮИК) билан оғриган беморларда тромбоцитларнинг агрегация фаоллигига таъсирини ўрганиш.* ***Материаллар ва усуллар:*** *соғлом одам ва ЮИК билан оғриган беморлардаги тромбоцитлар агрегациясини тромбоцитга бой бўлган плазмада Биола АЛАТ-2 220LA (Россия) агрегометрида қайд қилдик. Тромбоцитлар агрегациясининг индуктори сифатида АДФ (2 мкМ), адреналин (5 мкМ), коллаген ва ристомицин (0,5 бирл./мл) (Sigma)дан фойдаландик.* ***Натижалар:*** *АДФ ва адреналин билан чақирилган агрегацияга қараганда, коллаген ва ристомицин билан чақирилган агрегацияда соғлом ва ЮИК билан оғриган одамнинг қон плазмасида деярли бир хил бир фазали қайтмас эгрилик кузатилди. Бу эса ЮИКда тромбоцитларнинг коллаген ва ристомицин билан чақирилган агрегацияси айтарли ўзгармаганлигини кўрсатади. СЦ-BOS-122, СЦ -GSC-63, СЦ-GSC-14 бирикмаларининг соғлом ва ЮИК билан оғриган одамнинг қон плазмасидаги тромбоцитлар агрегациясига таъсири ўрганилганда, улар орасида СЦ-BOS-122 бирикмасининг энг юқори фаолликка эгалиги аниқланди.* ***Хулоса:*** *ўрганилган СЦ-BOS-122, СЦ -GSC-63, СЦ-GSC-14 бирикмалари кўпроқ тромбоцитлар мембранасидаги гликопротеин рецепторларининг фаоллигига ҳужайра ичидаги деполардан кальций ионларини мобилизацияланиши ҳисобига таъсир қилади.*

Калит сўзлар: *юрак ишемик касаллиги, тромбоцитларнинг гликопротеид рецепторлари, тромбоцитлар агрегацияси, сульфатланган полисахаридлар.*

Objective: *To study the effect of various modified sulfated polysaccharides on platelet aggregation activity in normal and in patients with coronary heart disease.* ***Materials and methods****: Platelet aggregation was recorded on a Biol ALAT-2 220LA aggregometer (Russia) on a rich plasma of a healthy person and coronary heart disease. Platelet aggregation inducers used were ADP (2 μM), adrenaline (5 μM), and collagen and ristomycin (0.5 u / ml) (Sigma).* ***Results:*** *The degree of aggregation with the addition of ADP or adrenaline inducers in the blood plasma of a healthy person and coronary heart disease is shown, depending on. In contrast to ADP and adrenaline-induced aggregation, in collagen or ristomycin-induced aggregation, in the blood plasma of a healthy person and IHD, an almost identical single-phase, irreversible curve was observed, which shows that collagen and ristomycin-induced platelet aggregation do not change significantly. When studying the effect of compounds CC-BOS-122, CC-GSC-63, CC-GSC-14 on platelet aggregation in healthy human plasma and coronary heart disease, it was shown that the compound CC-BOS-122 has the most pronounced activity.* ***Conclusions:*** *The studied compounds CC-BOS-122, CC-GSC-63, and CC-GSC-14 have the greatest effect on the activity of glycoprotein receptors on the platelet membrane due to the mobilization of calcium ions from intracellular depots.*

Key words: *coronary heart disease, platelet glycoprotein receptors, platelet aggregation, sulfated polysaccharides.*

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место в структуре смертности и утраты трудоспособности населением [1,2,4,11]. В настоящее время достаточно хорошо изучена роль таких факторов риска развития ССЗ, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, нарушение ритма сердца, которому принадлежит ключевая роль в нарушении функциональной активности тромбоцитов [5,13,14]. Тромбоциты, воздействуя на тромбоцитарный гемостаз, вызывают образование тромбов, которые впоследствии приводят к развитию острых сосудистых осложнений [9,14,15,16].

Имеются достоверные данные о том, что прием антитромбоцитарных препаратов на основе сульфатированных полисахаридов уменьшает риск развития острых сосудистых осложнений, в том числе ишемических инсультов [3,8,10]. Сульфатированные полисахариды обладают широким спектром антикоагулянтных эффектов и, вероятно, могут оказывать влияние на агрегацию тромбоцитов [10,12]. Например, гепарин, с одной стороны, инактивируя тромбин, может уменьшать или предупреждать агрегацию тромбоцитов [6,7]. С другой стороны, гепарин способен усиливать агрегацию тромбоцитов, вызванную другими индукторами (помимо тромбина), причем это его свойство в определенной мере зависит от молекуляр-

ной массы. В связи с тем изучение новых сульфатированных полисахаридов с разным механизмом действия необходимо для создания специфических антиагрегатных фармакологических препаратов.

Цель исследования

Изучение влияния некоторых модифицированных сульфатированных полисахаридов на агрегационную активность тромбоцитов в норме и у больных с ишемической болезнью сердца.

Материал и методы

В исследованиях были использованы три модификации сульфатированных полисахаридов (MSP) с различными молекулярными массами и линейными соединениями, отличающиеся степенью полимеризации и замещением сульфатных групп в структуре, полученных посредством гомо- и гетерогенного сульфирования.

При оценке изменения агрегационной активности тромбоцитов использована богатая тромбоцитами плазма 40 пациентов с ИБС, принимавших антиагреганты, и 25 лиц контрольной группы. Тромбоциты выделяли методом центрифугирования при 1150 об/мин в течение 5 мин для осаждения эритроцитов. Плазму, обогащенную тромбоцитами, повторно центрифугировали в течение 10 мин при 3 тыс. об/мин. Осадок тромбоцитов суспендировали в 5 мл среды, содержащей 150 мMNaCl, 2,7 мMKCl, 0,37 мМ NaH_2PO_4, 1 мМ $MgCl_2$, 1 мм $CaCl_2$, 5 мМ глюкозу, 10 мМ HEPES-NaOH, pH 6,55, 50 ед/мл гепарина, 0,35% сывороточного альбумина и 0,15 мг/мл апиразы. Все операции проводили в пластиковой посуде при комнатной температуре. В работе использовали наиболее эффективные образцы сульфатированных полисахаридов СЦ-BOS-122, СЦ-GSC-63, СЦ-GSC-14.

Агрегация тромбоцитов регистрировалась по методу Борна [6] на агрегометре Биола АЛАТ-2 220LA (Россия). В качестве индукторов агрегации тромбоцитов использовали АДФ (2 мкМ), адреналин (5 мкМ) и коллаген и ристомицин (0,5 ед/мл) (Sigma). Процесс образования агрегатов визуализировали графически. Степень агрегации тромбоцитов выражали в процентах от максимального уровня светопропускания (Т%, макс). Для измерения количества мембраносвязанного Ca^{2+} в тромбоцитах использовали метод флуоресценции. Интенсивность флуоресценции определяли в бескальциевой среде. В качестве стимулятора выхода кальция из внутриклеточных депо был использован АДФ (0,5 мкг/мл). Хелатирующая способность МСЦ по отношению к ионам кальция была изучена в интактных тромбоцитах в сравнении с ЭГТА. Измерение проводилось с помощью спектрометра (USB-2000, USA) и флуориметра Hitachi (Япония).

Статистическую обработку данных и оформление иллюстраций осуществляли с помощью компьютерной программы Origin 6.1 (Microsoft, США).

Результаты

В наших более ранних экспериментах было показано, что модифицированные сульфатированные полисахариды (МСП) СЦ-BOS-122 СЦ-GSC-14 и СЦ-GSC-63 в тестах АПТВ, АЧТВ, протромбиновое время свертывания крови, подобно гепарину, удлиняют в разной степени. В этих исследованиях получены следующие результаты: СЦ-BOS-122, в отличие от соединения СЦ-GSC-14 и СЦ-GSC-63, приводило к дозозависимому увеличению тромбинового времени и удлинению АЧТВ.

Показано, что соединение СЦ-BOS-122, в отличие от GSC-14, СЦ-GSC-63, дозозависимо удлиняет протромбиновое время. По удлинению протромбинового времени на фоне соединения СЦ-BOS-122 можно судить об ингибировании факторов активации внешнего механизма свертывания, то есть ингибировании активности V, II и VII факторов, образовании протромбиназы, ее действия на протромбин и последующем образованием фибрина. Сопоставление показателей АЧТВ и протромбинового и тромбинового времени доказывает влияние соединений СЦ-GSC-14, СЦ-GSC-63 и СЦ-BOS-122 на факторы VIII, IX, X, XI, XII свертывания крови. В результате удлинения АЧТВ и ПВ на фоне нормального тромбинового времени, можно судить об ингибирование факторов II, V, X.

В следующих экспериментах исследовано действие МСП на тромбоцитарный гемостаз в норме и в условиях ИБС. В экспериментах оценивали влияние МСП на спонтанную и индуцированную агонистами агрегацию тромбоцитов. Хотя влияние индукторов АДФ, адреналина, коллагена и ристомицина на функцию тромбоцитов известно, при оценке их действия следует устанавливать свои реверсивные значения в зависимости от условий эксперимента (от аппарата и реагентов).

В связи с этим было изучено влияние вышеперечисленных агонистов на функциональную активность тромбоцитов здорового человека и ИБС. При исследовании богатой тромбоцитами плазмы здорового человека, спонтанная агрегация тромбоцитов не наблюдалось. При добавлении в плазму индуктора АДФ, в зависимости от концентрации (1-5 мкг/мл) регистрировалась первичная однофазная и вторичная агрегация в виде двухфазной кривой. При высоких концентрациях (выше 10 мкг/мл) фиксировалась необратимая агрегация тромбоцитов (рис.1а). Другой индуктор адреналин в концентрациях 1-10 мкг/мл, так же как и АДФ, дозозависимо индуцировал агрегацию тромбоцитов. Адреналин в концентрации 1 мкг/мл вызывал агрегацию в виде двухфазной кривой, а при более высоких концентрациях вызывал необратимую агрегацию тромбоцитов, что соответствует данным литературы (рис. 1В).

В случае с плазмой крови больных с ИБС (агрегационную активность тромбоцитов плазмы крови оценивали при поступлении пациента в стационар) наблюдалась спонтанная агрегация тромбоцитов. При индицировании с АДФ (1 мкг/мл) наблюдалась вторичная агрегация, в концентрациях 5-10 мкг/мл происходила необратимая агрегация тромбоцитов. При индицировании с адреналином так же, как и при низких концентрациях (1-5 мкг/мл) адреналин вызывал необратимую агрегацию тромбоцитов. Как известно, действие АДФ опосредуется через связывание с рецептором P2Y12, играющим важнейшую роль в активации тромбоцитов, включая агрегацию, секрецию, высвобождение факторов коагуляции. Адреналин отображает ТХА2-зависимый путь активации кровяных пластинок. Полученные результаты свидетельствуют об активации рецептора P2Y12 и ТХА2-зависимого пути активации тромбоцитов плазмы больных с ИБС.

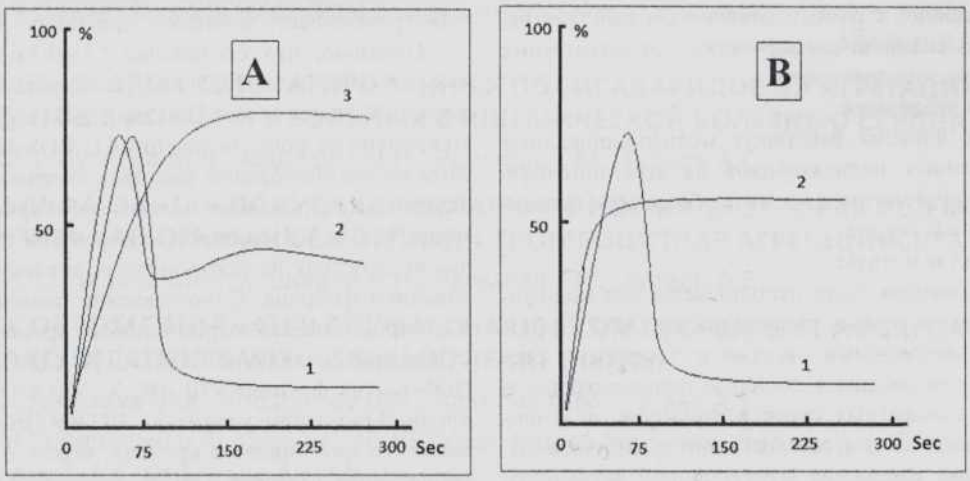


Рис. 1. АДФ-индуцируемая агрегация тромбоцитов плазмы крови здорового человека в концентрациях 1 (1), 5 (2); и 10 мкг/мл (3) (А). Адреналин-индуцируемая агрегация тромбоцитов плазмы крови здорового человека в концентрациях 1 (1) и 5 мкг/мл (2) (Б).

В следующей серии изучено действие АДФ, адреналина, ристомицина и коллагена на агрегацию тромбоцитов в плазме крови здорового человека и пациента с ИБС (рис. 2). Как известно, ристомицин-индуцированная агрегация тромбоцитов косвенно характеризует активность фактора Виллебранда, тогда как коллаген-индуцированная агрегация – целостность эндотелиального слоя.

В отличие от АДФ и адреналин-индуцированной агрегации, при коллаген- и ристомицин-индуцированной агрегации в плазме крови здорового человека и больного с ИБС наблюдалась почти одинаковая однофазная, необратимая кривая, что доказывает тот факт, что при ИБС коллаген- и ристомицин-индуцированная агрегация тромбоцитов существенных изменений не претерпевают.

При изучении действии МСП СЦ-BOS-122, СЦ-GSC-63, СЦ-GSC-14 на агрегацию тромбоцитов в плазме крови здорового человека и больного с ИБС выявлено существенное ингибиторное действия МСП, при индуцировании с АДФ и адреналином. При коллаген- и ристомицин-индуцировании изучаемые соединения не оказывали заметного влияния на агрегацию тромбоцитов, а в некоторых случаях, напротив, незначительно стимулировали агрегацию в плазме крови пациентов с ИБС (рис. 2).

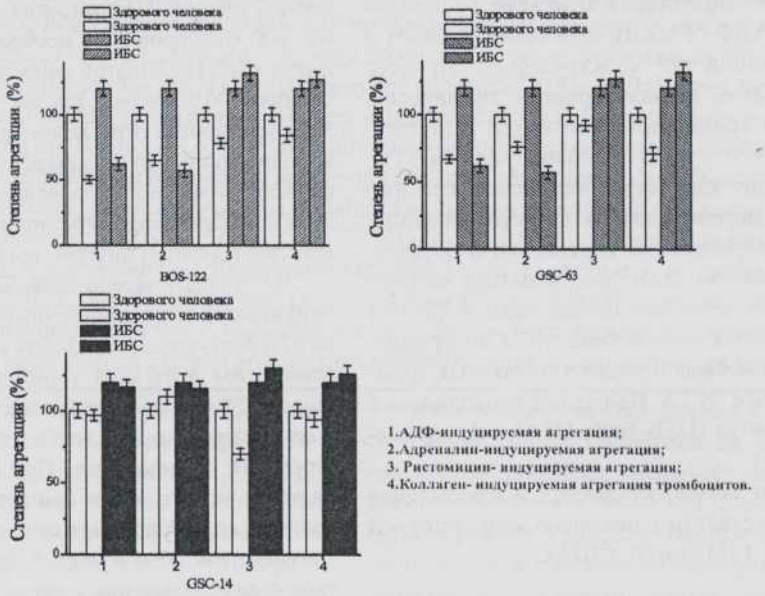


Рис. 2. Влияние СЦ-BOS-122, СЦ-GSC-63, СЦ-GSC-14 на агрегацию тромбоцитов в плазме крови здорового человека и больного с ИБС.

Полученные результаты показали, что наиболее выраженная ингибирующая активность МСП проявляется при АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, видимо, вследствие ингибирования циклооксигеназной активности тромбоцитов.

При этом все изученные полисахариды обнаруживали дозозависимый характер действия. Так, соединение СЦ-BOS-122 в низких концентрациях 1-2,5 мкг/мл индуцировало агрегацию тромбоцитов с увеличением макс. значения (10.54) и макс. наклона (9.025) агрегационной кривой (рис. 3а). При более высоких концентрациях (10 мкг/мкл) это соединение ингибировало АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов более 50% и снижало макс. значение (8.09), макс. наклон (3.95) агрегационной кривой (рис. 3а, б). Соединение СЦ-GSC-14, так же как и СЦ-BOS-122, в низких концентрациях вызывало агрегацию тромбоцитов плазмы крови у больных с ИБС с увеличением макс. значения (2.73) и макс. наклона (3.04) агрегационной кривой (рис. 3с). Однако, в отличие от соединения СЦ-BOS-122, соединение СЦ-GSC-14 при более высоких концентрациях (10-25 мкг/мл) не вызывало ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (рис. 3д).

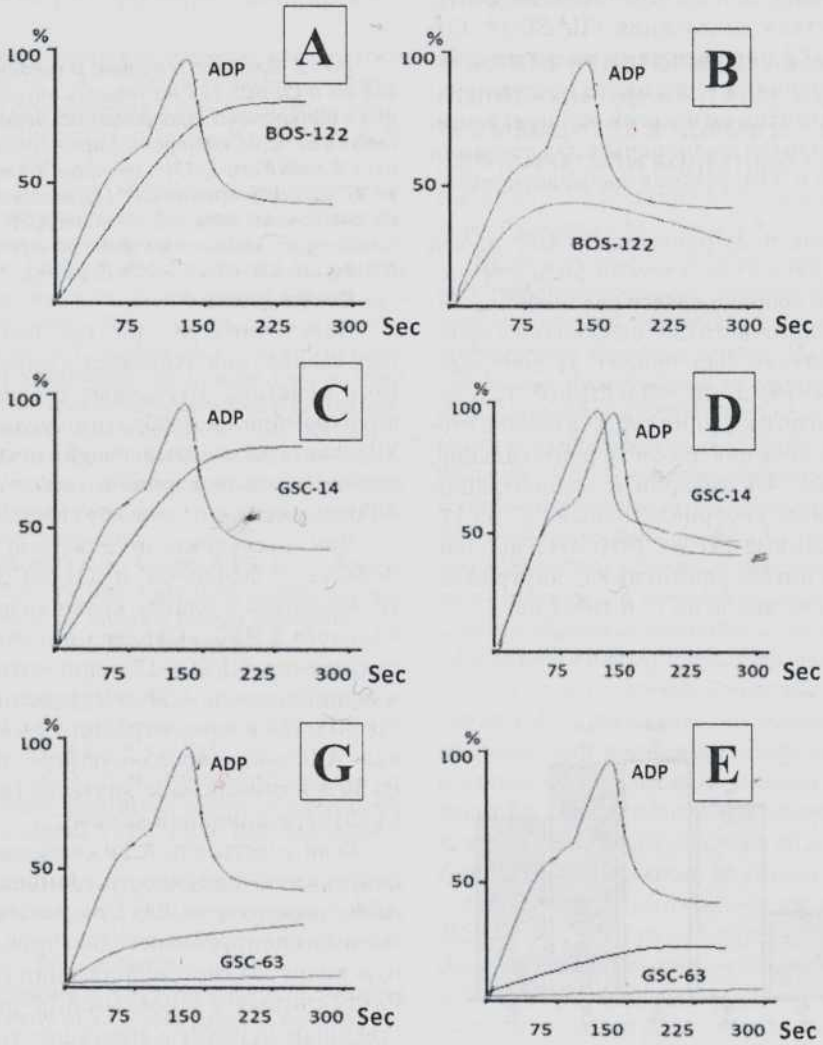


Рис. 3. Влияние СЦ-BOS-122 на АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов при ИБС в концентрациях 1 и 10 мкг/мл (A, B); в концентрациях 1 и 10 мкг/мл (C, D); в концентрациях 1 и 10 мкг/мл (G, E).

Соединение образца СЦ-GSC-63, в отличие от соединений СЦ-GSC-14, СЦ-BOS-122, и в низких концентрациях ингибировало АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов и имело минимальные значения показателя агрегации (20.99) и наклона (56.1) (рис. 3G, E).

Если учесть, что АДФ связывается со своим рецептором на поверхности тромбоцитов, связывание АДФ с рецептором P2Y1 вызывает изменение формы и инициирует агрегацию тромбоцитов (первичную волну) за счет мобилизации кальция. Рецептор P2Y12 считается основным АДФ-рецептором и отвечает за полную агрегацию тромбоцитов через ингибирование аденилатциклазы. При этом ключевым звеном активации тромбоцитов является мобилизация ионов кальция из внутриклеточных депо.

При изучении действия исследуемых МСП на уровень внутриклеточного Ca^{2+} в тромбоцитах было

показано, что на фоне АДФ (0,5 мкг/мл) соединения СЦ-BOS-122, СЦ-GSC-63 и СЦ-BOS-122 в концентрации 10 мкг/мкл на уровень внутриклеточного кальция тромбоцита оказывали различное влияние. Хелатирующая способность МСП по отношению к ионам кальция была изучена в интактных тромбоцитах в сравнении с ЭГТА. Было показано, что соединения СЦ-GSC-14 и СЦ-GSC-63, в отличие от ЭГТА, не обладают способностью связывать ионы кальция в интактных тромбоцитах, что свидетельствуют в пользу того, что эти соединения не являются хелатором ионов кальция (рис. 4).

В качестве препаратов сравнения было изучено антиагрегантное средство гепарин, не влияющее на кальциевый гомеостаз. Для того, чтобы определить, являются ли действия соединения СЦ-GSC-14, СЦ-GSC-63 и СЦ-BOS-122 ингибиторами входа и мобилизации Ca^{2+} из внутриклеточных депо, исследовали их на уровень цитоплазматической концентрации Ca^{2+}. Эксперименты были выполнены в два этапа как в присутствии, так и в отсутствие физиологических концентраций Ca^{2+}.

На первом этапе индуцированный АДФ выход Ca^{2+} из клеточных депо в присутствии физиологических концентраций сопровождался увеличением содержания внутриклеточного Ca^{2+} с базального уровня. Данный показатель был принят за контроль. Соединения СЦ-GSC-14, СЦ-GSC-63 и СЦ-BOS-122, добавленные за 2 мин до индукции с АДФ, в разной степени влияли на уровень внутриклеточного кальция. Соединение СЦ-GSC-14 и гепарин в концентрации 10 мкл/мл увеличивал внутриклеточный Ca^{2+} на 17-19%. Соединения СЦ-BOS-122 и СЦ-GSC-63 в концентрации 10 мкл/мл ингибировали выход внутриклеточного Ca^{2+} соответственно на 19 и 16% (рис. 5).

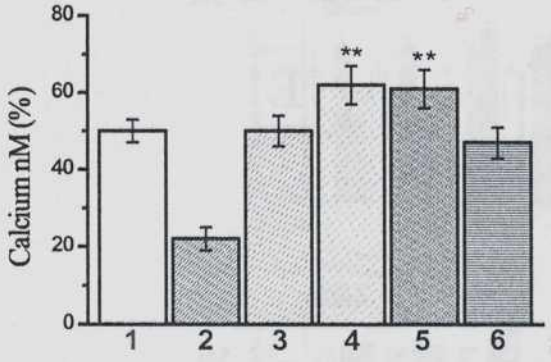


Рис. 4. Влияние соединений СЦ-GSC-14 и СЦ -GSC-63 и СЦ-BOS-122 и ЭГТА на связывание ионов кальция в интактных тромбоцитах: контроль (тромбоциты проинкубированы с 5 мкМ Fura-2/AM в течение 30 мин при температуре 37°С в отсутствии ионов Ca^{2+}) (1); тромбоциты проинкубированы с 5 мкМ Fura-2/AM в течение 30 мин при температуре 37°С в отсутствии ионов Ca^{2+} на фоне ЭГТА (2); гепарин, СЦ-GSC-14, СЦ-GSC-63 и СЦ-BOS-122 (3-6).

Возможно, соединение СЦ-BOS-122 ведет к быстрому снижению концентрации свободных ионов кальция в цитоплазме тромбоцита; соединение способно блокировать активацию тромбоцитов на любой стадии риска тромбообразования.

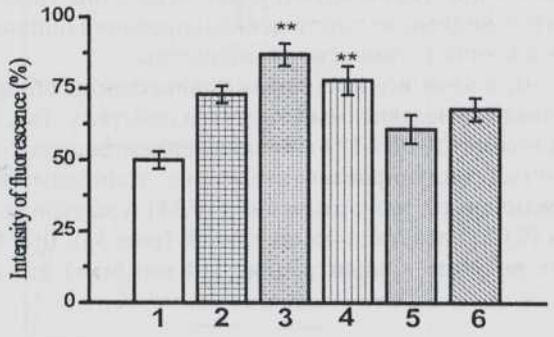


Рис. 5. Влияние гепарина и соединений СЦ-GSC-14, СЦ-GSC-63 и СЦ-BOS-122 на уровень внутриклеточного кальция в интактных тромбоцитах, добавленных за 2 мин до индукции АДФ: контроль (тромбоциты проинкубированы с 5 мкМ Fura-2/AM в течение 30 мин при температуре 37°С в отсутствии Ca^{2+} (1); влияние АДФ на выход Ca^{2+} из клеточных депо (2); влияние АДФ на уровень внутриклеточного кальция на фоне гепарина и соединения СЦ-GSC-14, СЦ -GSC-63 и СЦ-BOS-122 (3-6).

Обсуждение

Полученные результаты показали, что изученные соединения относятся к антикоагулянтам прямого действия. Изученные соединения, активируя антитромбин III, необратимо угнетают IXa, Xa, XIa и XIIa факторы свертывающей системы, нарушая при этом образование тромба, и инактивируют тромбин, а также умеренно снижают агрегацию тромбоцитов.

При исследовании действия соединений СЦ-BOS-122 , СЦ-GSC-63 и СЦ-GSC-14 на агрегацию тромбоцитов в плазме крови здорового человека и больного с ИБС, выявлено ингибиторное действие соединения СЦ-BOS-122, при котором тромбоциты индуцировались АДФ и адреналином. Соединение СЦ-BOS-122 в концентрации 10 мкг/ мкл ингибировало АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов на 50% и снижая макс. значение (8.09), макс. наклон (3.95) агрегационной кривой.

Если учесть, что АДФ связывается со своим рецептором на поверхности тромбоцитов, связывание АДФ с рецептором P2Y1 вызывает изменение формы и инициирует агрегацию тромбоцитов (первичную волну) за счет мобилизации кальция. Рецептор P2Y12 считается основным АДФ-рецептором, ответственным за полную агрегацию тромбоцитов через ингибирование аденилатциклазы. При этом ключевым звеном активации тромбоцитов является мобилизация ионов кальция из внутриклеточных депо.

Возможно, соединение СЦ-BOS-122 в наибольшей степени влияет на активность гликопротеиновых рецепторов на мембране тромбоцитов. Изученные соединения представляют определенный интерес, в связи с чем необходимо дальнейшее детальное изучение физико-химических характеристик и механизмов действия, что в конечном итоге позволит использовать их в качестве гепариноподобного препарата.

Выводы

1. Действие индукторов АДФ, адреналина, коллагена и ристомицина на функциональную активность тромбоцитов в плазме крови здорового человека и ИБС в условиях *in vitro* происходит за счет активации рецептора P2Y12 и TXA2-зависимого пути при ИБС.

2. Влияние МСП СЦ-BOS-122 и СЦ-GSC-63 на АДФ, адреналин-индуцируемую агрегацию тромбоцитов опосредовано их действием на активность гликопротеиновых рецепторов на мембране тромбоцитов.

3. МСП СЦ-GSC-14 не участвует в активации тромбоцитов и мобилизация ионов кальция из внутриклеточных депо. Возможно, его действие обусловлено прямым влиянием на факторы свертывание крови.

Литература

1. Березин А.Е. Биологические маркеры кардиоваскулярных заболеваний. – Ч. 4. – Диагностическое и прогностическое значение биомаркеров в стратификации пациентов с сердечной недостаточностью. – М.: Lambert Acad. Publ. GmbH, 2015. – 329 с.
2. Маринина Е.С., Нагибин О.А. Научное обоснование основных путей профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Universum: Медицина и фармакология. – 2018. – №2. – С. 4-9.
3. Athukorala Y., Jung W.K., Park P.J. et al. An anticoagulative polysaccharide from an enzymatic hydroly-sate of Eckonia cava Text // Carbohydrate Polymers. – 2006. – Vol. 66, №2. – P. 184-191.
4. Bloom D.E., Cafiero E.T., Jané-Llopis E. S.et al. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Economic Forum. See http://www3.weforum.org/docs/WEF.-Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases_2011.pdf.
5. Droppa M., TschernowD., Müller K.A. et al. Evaluation of clinical risk factors to predict high on-treatment platelet reactivity and outcome in patients with stable coronary artery disease (PREDICT-STABLE) // PLoS One. – 2015.
6. Farias W.R.L., Nazareth R.A., Mourro A.P.S. Dual effects of sulfated D-galactans from the Red Algae Botryocladiaoccidentalis preventing thrombosis and inducing platelet aggregation // J. Thromb. Haemost. –2001. – Vol. 86. – P. 1540-1546.
7. Fonseca R.J.C., Oliviera S.N., Melo M.R.S. et al. Slight differences in sulfatation of algal galactans account for differences in their anticoagulant and venous antithrombotic activities // Thromb. Haemost. – 2008. – Vol. 99, №3. – P. 539-545.
8. Han F., Yao W., Yang X. et al. Experimental study on anticoagu-lant and antiplatelet aggregation activity of a chemically sulfated marine polysaccharide YCP // Int. J. Biol. Macromol. – 2005. – Vol. 36. – P. 201-207.
9. Khaspekova S.G., Ziuriaev I.T., Iakushkin V.V. et al. Mean platelet volume: interactions with platelet aggregation activity and 182 glycoprotein IIb-IIIa and Ib expression levels // Biomed. Khim. – 2014. – Vol. 60, №1. – P. 94-108.
10. Pereira M.G., Benevides N.M.B., Melo M.R.S. et al. Structure and anticoagulant activity of a sulfated galactan from the red alga, Gelidiumcrinale. Is there a special structural requirement for the anticoagulant action? // Carbohydrate Res. – 2005. – Vol. 340, №12. – P. 2015-2023.
11. Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2016 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Europ. J. Heart Fail. – 2016. – Vol. 18. – P. 891-975.
12. Rodrigues J.A.G., Araujo I.W.F., Paula G.A. et al. Isolation, fractionation and anticoagulant activity of iota carrageenans from Solieriafiliformis // Ciencia Rural. – 2010. – Vol. 40, №11. – P. 2310-2316.
13. Storey R.F., Husted S., Harrington R.A. et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // J. Amer. Coll. Cardiol. –2007. – Vol. 50, №19. – P. 1852-1856.
14. Thuiller C., Richard V. Targeting endothelial dysfuncti on in hypertensive subjects // J. Hum. Hypertens. – 2005. – Vol. 19. – P. S21-S25.
15. Vagdatli E., Gounari E., Lazaridou E. et al, Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation // Hippokratia. – 2010. – Vol. 14. – P. 28-32.
16. Wallentin L., Varenhorst C., James S. et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease // Europ. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 21-30.

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ В НОРМЕ И У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Насиров К.Е., Мусаева М.К., Хошимов Н.Н., Раимова Г.М., Тураев А.С.

Цель: *изучение влияния некоторых модифицированных сульфатированных полисахаридов на агрегационную активность тромбоцитов в норме и у больных с ишемической болезнью сердца.* ***Материал и методы:*** *агрегацию тромбоцитов регистрировали на агрегометре Биола АЛАТ-2 220LA (Россия) на богатой тромбоцитами плазме выделенных из крови здорового человека и больных с ИБС. В качестве индукторов агрегации тромбоцитов использовали АДФ (2 мкМ), адреналин (5 мкМ) и коллаген и ристомицин (0,5 ед/мл) (Sigma). Для измерения количества мембраносвязанного Ca2+ в тромбоцитах использовали метод флуоресценции.* ***Результаты:*** *степень агрегации при добавлении индукторов АДФ или адреналина в плазму крови здорового человека и больного с ИБС зависит от концентрации индукторов. В отличие от АДФ и адреналин-индуцированной агрегации, при коллаген- или ристомицин-индуцированной агрегации, в плазме крови здорового человека и больных с ИБС наблюдалась почти одинаковая однофазная, необратимая кривая. При изучение действии МСП на агрегацию тромбоцитов в плазме крови здорового человека и больного с ИБС выявлено существенное ингибиторное действия МСП СЦ-BOS-122, при индуцировании с АДФ, который видимо, ингибируя выход внутриклеточного Ca2+ ведет к быстрому снижению концентрации свободных ионов кальция в цитоплазме, вследствие ингибируя циклооксигеназной активности тромбоцитов, блокирует активацию тромбоцитов снижает риск тромбообразования.* ***Выводы:*** *изучаемые соединения СЦ-BOS-122, СЦ -GSC-63, СЦ-GSC-14 в наибольшей степени влияют на активность гликопротеиновых рецепторов на мембране тромбоцитов за счет мобилизация ионов кальция из внутриклеточных депо.*

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, гликопротеидные рецепторы тромбоцитов, агрегация тромбоцитов, сульфатированные полисахариды.*

УДК: 577.15.025.3+591.1:612-019

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЯДА ЗМЕЙ РОДА COLUBER

Рахматуллаев Э.А.

COLUBER ZOTLI ILONLAR ZAHARINING QIYOSIY XUSUSIYATLARI

Rahmatullayev E.A.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE POISON OF SNAKES OF THE GENUS COLUBER

Rakhmatullaev E.A.

Ташкентская медицинская академия

Maksad: *Coluber ilonlarining zaharini zaharliligi va fermentativ faolligi bo'yicha qiyosiy randomizatsiyalashgan tadqiqotlar o'tkazildi.* ***Materiallar va usullar:*** *120 ta ikkala jinsga mansub sichqonlar tekshirildi. Sichqonlarning vazni 20±1,0 gr ga yetdi, bu tana vazniga 1 mg/100 gr dozada Coluberilonlarining zahari bilan yuborildi. Tadqiqotlarqa bulqilingan kundan boshlab 24 soat, 3 kun, 7 kun, 21 kunlardavomidao'tkazildi. Proteolitikfaolliknatriykazeinatnin ggidrolizi, L-fenilalaninnisubstratsifatida L-aminokislotalioksidazafaolligibilananiqlandi, toksiksekretsiyanamuna laridaoqsilkontsentratsiyasiLouriyusulibilananiqlandi.Raqamlimateriallarvariatsionstatistikausulibilano'rganildi.* ***Natija:*** *Coluberilonzaharining proteazlariva L-aminokislotalioksidazalariningfaolligizaharningrangigaqarabdeyarl ifarqqilmadi. Coluberilonining zaharisitotoksikxususiyatlargaega.Zaharning ferment darajasidagifarqlaribuilonning zaharinikotinliretseptorlargata'sirqilishinivanerv-mushaksinapslaridatarqalishnibuzishinivashubilanskeletvanafaso lishmushaklariningfalajlanishigaolibkelishiniko'rsatdi.* ***Xulosa:*** *Coluberturkumigamansubilonlarningzaharifermenta tivfaolligibilanajralibturadi, aniqsitotoksikta'sirgaega.*

Kalit so'zlar: *fosfolipaza, L-aminokislotalioksidaza, Coluber ilonining zahari, hujayra, sichqon.*

Objective: *Conduct a comparative randomized study of the venom of the genus Coluber snakes in terms of toxicity and enzymatic activity.* ***Material and methods:*** *120 mice of both sexes were examined. The weight of the mice reached 20±1.0 g, which was injected with the poison of Coluber snakes at a dose of 1 mg / 100 g body weight. Studies were carried out after 24 hours, 3 days, 7 days, 21 days from the start of administration. Proteolytic activity was determined by hydrolysis of sodium caseinate, L-amino acid oxidase activity using L-phenylalanine as a substrate, protein concentration in toxic secretion samples was determined by the Lowry method. Digital material processed by the method of variation statistics.* ***Results:*** *The activity of proteases and L-amino acid oxidases of Coluber snake venom does not differ significantly depending on the color of the venom. Coluber snake venom has pronounced cytotoxic properties. Intraspecific differences in the properties of the poison at the enzyme level demonstrated that the venom of this snake affects nicotinic receptors and disrupt transmission in the neuromuscular synapses and thereby cause paralysis of skeletal and respiratory muscles.* ***Conclusion:*** *The venom of the snake of the genus Coluber differs in enzymatic activity, has a more pronounced cytotoxic effect.*

Key words: *phospholipase, L-amino acid oxidase, Coluber snake venom, cell. mouse.*

Змеиный яд – сложный комплекс биологически активных соединений, являющийся ценным сырьем для фармацевтической промышленности. Применяется в производстве противоядных сывороток, а также входит в состав лекарственных препаратов в качестве болеутоляющего, противовоспалительного и местнораздражающего средства при заболеваниях периферической нервной системы [1]. Яды змей содержат в своем составе эндонуклеазу, фосфолипазу A_2, фосфодиэстеразу, оксидазу L-аминокислот. Эти биологически активные вещества могут выделяться отдельно и использоваться в качестве химических реактивов для диагностики заболеваний крови и периферической нервной системы, для моделирования ряда патологических синдромов и изучение механизма свертывания крови [5,7].

Яды змей, проявляющие ярко выраженные биологические эффекты, являются сложными белковыми смесями. Для целого ряда компонентов змеиных ядов достаточно хорошо установлены мишени на организменном или молекулярном уровнях, однако механизмы их действия на клеточном уровне далеки от понимания даже для таких хорошо исследованных белков, как альфанейротоксины или фосфолипазы A_2 [3,8].

Однако в доступной литературе мы не нашли сведений об использовании яда среднеазиатских змей при разработке лекарственных препаратов.

Цель исследования

Сравнительное рандомизированное исследование яда рода Coluber змей по уровню токсичности и ферментативной активности.

Материал и методы

Для осуществления поставленной цели были подвергнуты анализу результаты влияния яда змей рода Coluber на 120 мышах обоего пола массой 20±1,0 г. Мышей разводили в питомнике экспериментальных животных и содержали на обычном рационе вивария (зерно, овощи, крупы). Яд змей рода Coluber собирали и анализировали отдельно. Яд получали ручным способом, массируя ядовитые железы в чашки Петри диаметром 40 мм. Яд высушивали 2 недели в эксикаторе над хлористым кальцием при комнатной температуре и хранили в стеклянной таре при температуре +5-+6°С в холодильнике. При таком способе высушивания и хранения яд сохраняет свою биологическую активность в течение 3-х лет. Растворы ядов готовили непосредственно

перед опытом, растворяя навеску яда в физиологическом растворе, инкубировали при 37°С 20 мин и использовали в эксперименте в течение часа после приготовления. Стандартная концентрация раствора яда составляла 1 мг/мл. Инъекции яда животным проводили инсулиновым шприцем (1 мл) подкожно в область верхней части левого бедра. За животными наблюдали через 24 часа, 3, 7 и 21 суток.

Протеолитическую активность яда змеи рода Coluber определяли по гидролизу казеината натрия. Активность оксидазы L-аминокислот в яде определяли с использованием в качестве субстрата L-фенилаланина, концентрацию белка в образцах ядовитого секрета – методом Лоури. Цифровой материал обработан методом вариационной статистики.

Результаты исследования

Сравнение ядоотдачи ужеобразных змей рода Coluber и змей рода Naja показало, что змеи рода Coluber характеризуется более высокой ядоотдачей в пересчете на одну особь (табл. 1).

Таблица 1

Размеры и разовая ядоотдача различных видов змей

Змея	Количество животных	L. corp+L.cd, mm		Ядоотдача		P_1	P_2
		Min-max	M±m	Min-max	M±m		
Coluber	24	397-764	640±6,8	1,0-24,0	11,1±0,52	0,02	0,01
Naja	22	287-593	427±8,6	1,0-12,0	6,3±0,22	≤0,001	≤0,001

Соответствие выборок параметрам нормального распределения позволило сравнить выборочные средние с помощью t-критерия Стьюдента, выявив межвидовые различия на 0,1% уровне значимости как по средней длине тела (L. corp.+L. cd.), так и по средней разовой ядоотдаче.

Ранее у трех из четырех исследованных подвидов змей рода Coluber в некоторых популяциях был отмечен ядовитый секрет, различающийся по цвету (желтый и бесцветный) и по активности оксидазы L-аминокислот. В бесцветных образцах ядовитого секрета активность данного фермента не обнаруживается. При этом в популяциях, которые мы отнесли к номинативному подвиду змеи *C. ravergieri*, за все годы исследований отмечался яд только желтого цвета. В наших экспериментах при определении $ЛД_{50}$ образцов ядов желтого цвета и бесцветного статистически значимых различий в их токсичности не выявлено.

Таблица 2

Среднесмертельные дозы $ЛД_{50}$ желтого и бесцветного яда разных змей для мышей при внутрибрюшинной инъекции, мкг/кг

Змея	Цвет яда	ЛД50 + SЛД50	CL	CU
Coluber	желтый	3,09±0,223*	2,66	3,53
	бесцветный	2,89±0,247	2,25	3,22
Naja	желтый	0,88±0,094*	0,69	1,36
	бесцветный	0,96±0,082	0,80	1,13

Примечание. ** – p≤0,001. CL – минимальные значения яда, CU – максимальные значения яда.*

Таблица 3

Активность протеаз и оксидазы L-аминокислот яда змеи рода Coluber

Цвет яда	Пол	Количество животных	ПА, мкг тирозина/ мг белка в мин		Оксидаза L-аминокислот, Е/мг белка в мин	
Желтый	самцы/самки	38/42	8,8±0,64*	7,5-9,5	7,2±1,28	5,4-9,7
Бесцветный	самцы/самки	18/22	9,6±1,12	4,9-13,1	7,6±0,91*	5,4-12,4

Примечание. ** – p≤0,05.*

Следовательно, наличие оксидазы -аминокислот в образцах яда желтого цвета не влияет на его токсичность, как и отсутствие данного фермента в бесцветных образцах.

Токсичность является интегральной характеристикой биологической активности ядовитого секрета змей и определяется составом яда, механизмом его действия и свойствами входящих в него компонентов. Изоэффективной мерой сравнения токсичности разных ядов является величина среднесмертельной дозы $ЛД_{50}$. Она показывает дозу ядовитого секрета (в мг яда на 1 г массы экспериментального животного), вызывающую гибель 50% экспериментальных животных в течение фиксированного интервала времени.

При сравнении среднесмертельных доз $ЛД_{50}$ яда взрослых и новорожденных змей, полученных на мышах, выявлены статистически значимые различия на 5% уровне – яд змеи рода Coluber оказался токсичнее, чем ядовитый секрет змей рода Naja. Новорожденные обыкновенные змеи рода Coluber продуцируют яд, который по токсичности для мышей превышает яд взрослых змей рода Naja более чем в два раза. Весьма вероятно, что для молодых змей рода Coluber мелкие грызуны в рационе имеют большее значение по сравнению со взрослыми обыкновенными змеями.

Таблица 4

Среднесмертельные дозы $ЛД_{50}$ взрослых и новорожденных змей для мышей при внутрибрюшинной инъекции, мкг/кг

Змея	Возрастная группа	$ЛД_{50}+S_{ЛД50}$	CL	CU
Coluber	взрослые	1,37±0,042*	1,28	1,45
	новорожденные	2,69±0,136	2,43	2,96
Naja	взрослые	1,32±0,031*	1,22	1,41
	новорожденные	0,60±0,101	0,31	0,75

Примечание. ** – p≤0,001. CL – минимальные значения яда, CU – максимальные значения яда.*

Можно также предположить, что сравнительно низкая ядоотдача новорожденных может компенсироваться более высокой токсичностью их ядовитого секрета для тех пищевых объектов, которые превалируют в их спектре питания. В то же время статистически значимых возрастных различий $ЛД_{50}$ в яде змей рода Najak мы не обнаружили – для мышей яд новорожденных Naja по токсичности не отличался от ядовитого секрета взрослых особей. Вероятно, это связано с тем, что для молодых змей этого вида мелкие грызуны не являются основным кормом. По-видимому, в процессе онтогенеза ядовитый секрет претерпевает ряд изменений свойств, которые могут быть обусловлены возрастными изменениями в характере питания – как в размерах, так и в типе кормовых объектов. Такой «онтогенетический сдвиг» в характере питания наблюдается у многих видов ядовитых змей и может быть связан с изменениями в составе ядовитого секрета.

95% доверительные интервалы $ЛД_{50}$ яда самцов и самок у каждого подвида змей рода Coluber перекрываются, то есть внутри подвидов при сравнении яда самцов и самок статистически значимых различий $ЛД_{50}$ на 5% уровне значимости не выявлено. Иными словами, в популяциях исследованных подвидов змей самцы и самки одного подвида продуцируют примерно одинаково токсичный для мышевидных грызунов ядовитый секрет. Из этого следует, что ни самцы, ни самки змей рода Coluber в популяции не имеют каких-либо преимуществ при умерщвлении потенциальных пищевых объектов.

Таблица 5

Цитотоксичность яда змеи рода Coluber ($ЛД_{50}$)

Цвет яда	M±m
Желтый	3,17±0,36*
Бесцветный	3,96±0,52*

Примечание. * - p≤0,05.

Согласно данным таблицы 5, цитотоксичность бесцветного яда несколько выше, чем желтого, что объясняется специфическими фракциями ядовитого секрета и ферментативной активности и пептидного состава ядовитого секрета. Также это объясняется наличие в бесцветном яде двух гетеродимерных фосфолипаз A_2, которые обладают нейротоксической активностью.

Результаты и обсуждение

Белки и пептиды ядов змей способны влиять на все ключевые процессы жизнедеятельности клетки. Они воздействуют на клеточную мембрану и ассоциированные с ней белки/рецепторы, влияя, тем самым, на передачу сигнала, необходимого для клеточной адгезии, миграции, пролиферации и выживаемости. Компоненты змеиных ядов способны вызывать такие внутриклеточные изменения как дезорганизация цитоскелета, изменение профилей экспрессии регуляторов клеточного цикла и концентрации вторичных мессенджеров (например, ионов кальция), увеличение экспрессии проапоптозных белков, запуск процессов дифференцировки и ингибирование пролиферации [4,9].

По характеру воздействия яды змей можно разделить на две группы: нейротоксические и гемовазотоксические. К первой группе относятся яды аспидов и морских змей, ко второй – большинство ядов гадюк и гремучих змей. Нейротоксические яды обладают курареподобным действием, их цель – периферическая нервная система, передача нервного возбуждения в частности на скелетную мускулатуру. Ингибирование нервно-мышечной передачи ведет к параличу скелетной мускулатуры, включая дыхательную мускулатуру. Именно поэтому изучение воздействия змеиных токсинов на передачу нервного возбуждения на скелетную мускулатуру имеет такое большое практическое значение [6].

Гемовазотоксические яды вызывают сосудистый спазм, далее – сосудистую проницаемость, а затем отек тканей и внутренних органов. К смерти приводят геморрагия и отек паренхиматозных органов – печени и почек, причем в пораженной части тела внутренняя потеря крови и плазмы может составить несколько литров [2].

Кроме того, различия в токсичности ядов подвидов Coluber, обнаруженные на мышах, могут быть также связаны с наличием в яде *C. ravergieri* двух гетеродимерных фосфолипаз A_2, которые обладают нейротоксической активностью и отсутствуют в яде *Najaoxiana*. Это позволяет предположить, что механизм действия яда *C. ravergieri* на млекопитающих может отличаться от действия яда *N. oxiana*. Токсичность яда *N. oxiana* ниже таковой *C. ravergieri* о чем свидетельствуют более высокие значения $ЛД_{50}$ второй, и что можно связать с различиями пищевого рациона двух видов змей. У *N. oxiana* мышевидные грызуны имеют меньшее значение в рационе по сравнению с *C. ravergieri*. Основная пища змей данного вида включала прямокрылых насекомых и ящериц. В желудках также единично встречаются пауки, муравьи и жуки, которые, очевидно, имеют менее значительную роль в питании данного вида змей. По сравнению с *C. ravergieri* подвидовые различия в токсичности яда у *N. oxiana* выражены слабее: 95% доверительные интервалы $ЛД_{50}$ яда *N. Oxiana* к из разных популяций перекрываются. В целом же прослеживается менее высокая токсичность яда номинативной формы *C. ravergieri* по сравнению с *N. oxiana*, что можно связать с особенностями питания подвидов. Яд ужеобразных змей (*C. ravergieri*) более токсичен чем среднеазиатской кобры (аспидовые – *Najaoxiana*), что доказано проведенными исследованиями.

Выводы

1. Активность протеаз и оксидаз L-аминокислот яда змеи рода Coluber существенно не различаются в зависимости от цвета яда.

2. Яд змеи рода Coluber обладает выраженными цитотоксичными свойствами, что доказано проведенными исследованиями.

3. Внутривидовые отличия свойств яда на уровне ферментов продемонстрировали, что яд данной змеи влияет на никотиновые рецепторы и нарушают передачу в нервно-мышечных синапсах, вызывая тем самым паралич скелетной и дыхательной мускулатуры.

Литература

1. Calderon L.A., Sobrinho J.C., Zaqueo K.D. et al. Antitumoral activity of snake venom proteins: new trends in cancer therapy // Biomed. Res. Int. – 2014. – Vol. 34. – P. 1-19.
2. Chiappinelli V.A., Hue B., Mony L., Sattelle D.B. Kappa-bungarotoxin blocks nicotinic transmission at an identified invertebrate central synapse // J. Exp. Biol. – 1989. – Vol. 1. – P. 61-71.
3. Gasanov S.E., Dagda R.K., Rael E.D. Snake Venom Cytotoxins, Phospholipase A_2s, and Zn^{2+}-dependent Metalloproteinases: Mechanisms of Action and Pharmacological Relevance // J. Clin. Toxicol. – 2014. – Vol. 4. – P. 2-14.
4. Hodgson W.C., Wickramaratna J.C. In vitro neuromuscular activity of snake venoms // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2002. – Vol. 4. – P. 807-814.
5. Konshina A.G., Dubovskii P.V., Efremov R.G. Structure and dynamics of cardiotoxins // Curr. Protein. Pept. Sci. – 2002. – Vol. 13, №6. – P. 570-584.
6. Nirthanan S., Charpantier E., Gopalakrishnakone P. et al. Neuromuscular effects of candoxin, a novel toxin from the venom of the Malayan krait (Bungaruscandidus) // Brit. J. Pharmacol. – 2003. – Vol. 139, №4. – P. 832-844.
7. Nirthanan S., Gwee M.C. Three-finger alpha-neurotoxins and the nicotinic acetylcholine receptor, forty years on // J. Pharmacol. Sci. – 2004. – Vol. 94, №1. – P. 1-17.
8. Ranawaka U.K., Lalloo D.G., de Silva H.J. Neurotoxicity in snakebite - the limits of our knowledge // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2013. – Vol. 7, №10. – P. 22-29.
9. Shear T.D., Martyn J.A. Physiology and biology of neuromuscular transmission in health and disease // J. Crit. Care. – 2009. – Vol. 24, №1. – P. 5-10.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЯДА ЗМЕЙ РОДА COLUBER

Рахматуллаев Э.А.

Цель: *сравнительное рандомизированное исследование яда рода Coluber змей по уровню токсичности и ферментативной активности.* ***Материал и методы:*** *исследованы 120 мышах обоего пола массой 20±1,0 г, которым вводили яд змей рода Coluber в дозе 1 мг/100 г массы. Исследования проведены через 24 часа, 3 7 и 21 сутки от начала введения. Протеолитическую активность определяли по гидролизу казеината натрия, активность оксидазы L-аминокислот – с использованием L-фенилаланина в качестве субстрата, концентрацию белка в образцах ядовитого секрета определяли методом Лоури.* ***Результаты:*** *активность протеаз и оксидаз L-аминокислот яда змеи рода Coluber существенно не различаются в зависимости от цвета яда. Яд змеи рода Coluber обладает выраженными цитотоксичными свойствами. Внутривидовые отличия свойств яда на уровне ферментов продемонстрировали, что яд данной змеи влияет на никотиновые рецепторы и нарушают передачу в нервно-мышечных синапсах и тем самым вызывая паралич скелетной и дыхательной мускулатуры.* ***Выводы:*** *яд змеи рода Coluber отличаются по ферментативной активности, обладает более выраженным цитотоксическим действием.*

Ключевые слова*: фосфолипаза, оксидаза L-аминокислот, яд змеи рода Coluber, клетка, мыши.*

УДК: 617-089.5-06

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У КРЫС ПОСЛЕ КРУПНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПОД АНЕСТЕЗИЕЙ КЕТАМИНОМ

Шарипова В.Х., Валиханов А.А., Алимов А.Х., Абдуллаев Ж.Г.

КАЛАМУШЛАРДА КЕТАМИНЛИ АНЕСТЕЗИЯ ОСТИДА УТКАЗИЛГАН ЙИРИК ОПЕРАЦИЯЛАРДАН КЕЙИНГИ КОГНИТИВ БУЗИЛИШЛАР

Шарипова В.Х., Валиханов А.А., Алимов А.Х., Абдуллаев Ж.Г.

COGNITIVE IMPAIRMENT IN RATS AFTER MAJOR SURGERY UNDER KETAMINE ANESTHESIA

Sharipova V.H., Valihanov A.A., Alimov A.H., Abdullaev J.G.

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

Мақсад: *ноингаляцион анестезиянинг ва турли травматик даражадаги хирургик операцияларнинг каламушларда когнитив функцияларга таъсирини ўрганиш.* ***Материаллар ва усуллар:*** *тадқиқот эркак жинсли лаборатор каламушларда (n = 80) ўтказилди. Ҳайвонлар 4 гуруҳга ажратилди: назорат гуруҳи, анестезия гуруҳи, кичик операция гуруҳи, йирик операция гуруҳи. Давомийлигига кўра турли хотира турлари (ишчи, қисқа муддатли, узоқ муддатли ҳотира) жарроҳлик ва/ёки анестезиядан кейинги 7-кундан 23-кунгача "Т-лабиринт" ва "Очиқ майдон" тестлари ёрдамида ўрганилди.* ***Натижалар:*** *кетамин ва фентанил билан 2 соат давомида анестезия ўтказилган каламушларда турли давомийликдаги хотира турлари кўрсаткичлари назорат гуруҳи натижаларидан фарқ қилмади. Операциялар ўтказган ҳайвонларда ишчи, қисқа муддатли ва узоқ муддатли хотира бузилишлари аниқланди ва бу ўзгаришлар кичик операция ўтказган ҳайвонлар гуруҳида қайта тикланишга мойил бўлди. Йирик операциялар ўтказган ҳайвонлар гуруҳида хотира бузилишларининг узоқ вақт сақланиб қолиши намоён бўлди.* ***Хулоса:*** *2 соат мобайнида кетамин ва фентанил ёрдамида операциясиз анестезия ўтказиш каламушлар хотирасига салбий таъсир этмайди. Йирик операциялар нисбатан барқарор хотира бузилишларига олиб келиши мумкин.*

Калит сўзлар: *операциядан кейинги когнитив дисфункция, нейропсихологик текширув, хотира бузилиши, умумий анестезия, кетамин, йирик операция.*

Objective: *To study the influence of non-inhalation anesthesia and the surgical trauma of various degrees on cognitive functions of rats.* ***Material and methods:*** *The study was conducted on male rats (n=80). Animals were divided into 4 groups: control, anesthesia (ketamine and fentanyl), minor surgery and major surgery. Different memory types (working, short term, long term, delayed) were assessed using T-maze and Open Field test from 7th to 23th days after anesthesia and/or surgery.* ***Results:*** *In rats exposed to two-hour anesthesia without surgery, no differences were detected in memory scores compared to control group results. Animals of surgery groups developed deficits of working memory, short-term memory and long-term memory. This deficit tended to decrease in rats of minor surgery group in follow-up on the other hand memory impairment was persistent in major surgery group.* ***Conclusion:*** *Anesthesia using ketamine and fentanyl for 2 hours does not lead to memory deficit in rats. Major surgery is associated with relatively permanent cognitive decline.*

Key words: *postoperative cognitive dysfunction, neuropsychological testing, memory impairment, general anesthesia, ketamine, major surgery.*

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) – это нарушения когнитивных функций, которые возникают после операции и проявляются в виде умеренных когнитивных нарушений [20]. До сегодняшнего дня не существует единого мнения об этиологии и патогенезе данной патологии. Некоторые ученые считают, что ПОКД является результатом прямого токсического действия общих анестетиков на нервную систему [5]. Другие специалисты утверждают, что этиофактором ПОКД является сама хирургическая операция. По их мнению, хирургическая агрессия вызывает активацию местных и далее системных провоспалительных факторов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и др.), которые нарушают целостность гематоэнцефалического барьера и индуцируют нейровоспаление [6,7].

В исследованиях было выявлено гиппокамп-зависимое когнитивное нарушение у старых мышей [16], при изучении нарушения когнитивных функций у старых мышей после ортопедических операций было обнаружено, что севофлуран вызывает ухудшение когнитивных функций [11]. На экспериментальных моделях было показано, что нейротоксичностью могут обладать практически все опиоиды – фентанил, суфентанил и ремифентанил [14]. Существуют противоречивые данные о том, что ингаляционные анестетики могут повышать подверженность нейронов к апоптозу и усиливать нейродегенеративные процессы [8,12]. Более того, высокие дозы севофлурана могут вызывать церебральную вазодилатацию, которая нарушает ауторегуляцию мозгового кровотока во время искусственного кровообращения [21].

Различия в подходах к изучению и определению ПОКД затрудняют внедрение их результатов в клиническую практику [2,10]. Важную роль в понимании механизмов развития ПОКД играет экспериментальное моделирование, благодаря которому возможна разработка эффективных методов профилактики [25]. В предыдущих исследованиях мы из-

учали влияние разных видов анестезии на способность к обучению у крыс [3].

Цель исследования

Изучение роли неингаляционной анестезии на основе кетамина и хирургических операций различной травматичности на различные виды памяти лабораторных животных.

Материал и методы

Животные. Исследование проводилось в экспериментальной лаборатории Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. Объектами исследования были 80 лабораторных крыс-самцов в возрасте 9 месяцев, которые содержались в стандартных условиях вивария и имели свободный доступ к воде и пище. Соблюдался температурный и световой режим. С целью имитации социальной изоляции, связанной со стационарным лечением пациентов, животные содержались в индивидуальных клетках. Для адаптации животных к исследователю и во избежание реакций страха и тревоги [15] в течение 5 дней проводилось приучение их к руке (рис. 1). Когнитивное исследование осуществлялось в дневное время в отдельной «тестовой» комнате. Животных транспортировали в тестовую комнату в своих клетках за 10-15 минут до начала тестирования для адаптации к температурному и световому режиму комнаты. Регистрировался процесс нейропсихологических тестирований, анализ видеоматериала проведен с помощью тренинг программы «EthoVision XT» версия 13 (*Noldus, Нидерланды*).

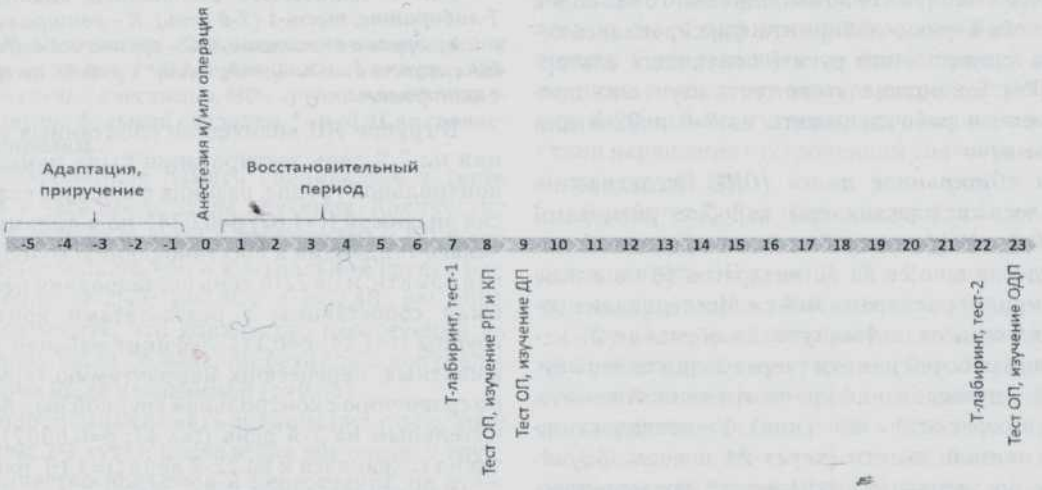


Рис. 1. Схема эксперимента. Срединная ось отражает дни исследования. ОП – открытое поле, РП – рабочая память, КП – кратковременная память, ДП – долговременная память, ОДП – отсроченная долговременная память.

Группы исследования. Животные в случайном порядке были разделены на экспериментальные группы: контрольная группа (К, n=20): в день операции (день 0) крысы были транспортированы в операционную комнату на 2 часа и без анестезии и операции обратно возвращены в виварий; группа анестезии (А, n=20): животным проведена общая анестезия с кетамином и фентанилом в течение 2 часов в условиях операционной комнаты; группа малой операции (МО, n=20): животным проведена лапаротомия с последующим ушиванием раны, после окончания операции анестезия продолжалась до достижения общей длительности анестезии 2 часа; группа большой операции (БО, n=20): животным проведена лапаротомия и нефрэктомия, анестезия проводилась по аналогичной с таковой в предыдущей группе методике.

Методика анестезии. Анестезиологическое пособие и хирургические вмешательства проводились в соответствии с международными руководствами и протоколами [4,13]. Стандартный мониторинг анестезии и операции выполнялся с помощью *Mouse Ox Plus (Starr Life Sciences Corp. USA*). Во избежание гипотермии во время анестезии и операции под стерильной подстилкой устанавливался подогреваемый коврик (*Safe Fast-Heating Carbon Fiber Pad, China*). Для индукции анестезии крыс помещали в руку исследователя, вводилась интраперитонеально (ИП) смесь кетамина 100мг/кг (Кетамин-ЗН, «Харьковское фармацевтическое предприятие «Здоровье народу», Украина) и фентанила 0,2 мг/кг (ООО «Харьковское фармацевтическое предприятие «Здоровье народу», Украина). Далее животное помещалось в бокс до потери двигательной активности. После потери двигательной активности крысу размещали на подогреваемый операционный столик, подача кислорода продолжалась до пробуждения со скоростью 1 л/мин с помощью намордной маски. Анестезию поддерживали повторным введением кетамина 50 мг/кг и фентанила 0,1 мг/кг каждые 30 минут (трехкратно).

Методика хирургических операций. Хирургические вмешательства проводились согласно международным рекомендациям с соблюдением правил асептики и антисептики [19,23]. После наступления адекватной анестезии в группах МО и БО проводилась подготовка операционного поля: шерсть сбривали, кожу обрабатывали раствором повидон-йод (*Бетадин, Mundipharma, Швейцария*). У животных группы МО выполнена срединная лапаротомия длиной 2-2,5 см. Затем рану послойно ушивали (внутренний слой – мышцы передней брюшной стенки вместе с брюшиной, наружный слой – кожа) шелковой нитью.

Послеоперационную рану обрабатывали раствором повидон-йода.

У животных группы БО выполнена срединная лапаротомия длиной 3-3,5 см. Тупым путем с левой стороны выполнен доступ в забрюшинное пространство. Левая почка и левый надпочечник мобилизованы, установлен зажим в ножку левой почки. После лигирования была произведена нефрэктомия. Рана была послойно ушита и проведена обработка антисептиком.

Тест в Т-образном лабиринте. Т-лабиринт представляет собой металлическую конструкцию следующих размеров: длина каждой «руки» по 50 см, длина основания 50 см, высота 40 см. Для тестирования животное помещали в конец основания лабиринта так, чтобы голова была направлена в обратную сторону от «рук» лабиринта. При этом животное находилось в лабиринте до выполнения 10 проходов в конец любой «руки» лабиринта, фиксировалось количество «чередований рук» (спонтанных альтернаций) [24]. С помощью этого теста изучалась пространственная рабочая память на 7-й и 22-й дни эксперимента.

Тест «Открытое поле» (ОП). Исследование проводилось в пластиковой коробке размерами 70x45x60 см. На дне коробки были проведены линии, разделяющие ее на 40 квадратов (8 по длине и 5 по ширине) размерами 8x8 см. Исследование состояло из 5 сеансов по 4 минуты: 1 – обучение, 2 – исследование рабочей памяти (через 3 мин после обучения), 3 – исследование кратковременной памяти (через 4 ч после этапа обучения), 4 – исследование долговременной памяти (через 24 ч после обучения), 5 – исследование отсроченной долговременной памяти (через 14 дней после предыдущего сеанса). Тестирование проводилось, начиная с 8-го дня исследования. Животное помещали в коробку так, чтобы его голова была направлена в сторону одного из углов коробки. Во время нахождения животного в коробке регистрировалось количество подъемов на задние лапы (rearing) и пересечений отмеченных линий (crossing).

Статистическая обработка выполнена с помощью программы Microsoft Excel 2016. Использован t-тест, различия считались значимыми при $p<0,05$. Результаты в графиках представлены в виде медианы и межквартального размаха, для более адекватной оценки разброса экспериментальных данных, чем при использовании средних и стандартного отклонения [17].

Результаты и обсуждение

Исходная масса животных и ее прибавление во время эксперимента во всех группах были сопоставимы. Данные интраоперационного мониторинга в группах анестезии, малой операции и нефрэктомии были сравнимыми и оставались в пределах физиологических норм.

Т-лабиринт. Результат исследования животных, получавших только анестезию (группа А), не отличался от контрольной группы в обоих тестах – t=-0,62; p=0,26 и t=-0,13; p=0,44 (рис. 2).

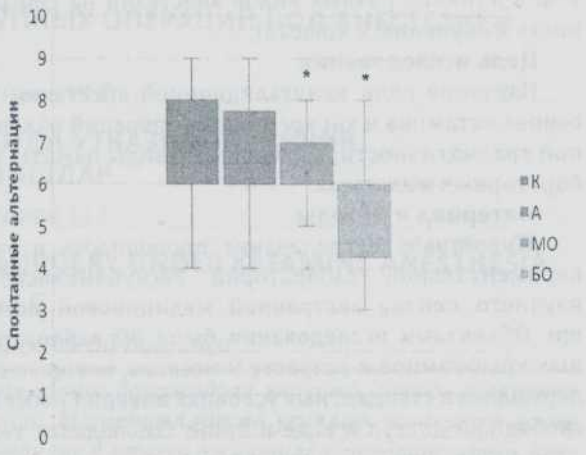


Рис. 2. Количество спонтанных альтернаций в Т-лабиринте, тест-1 (7-й день). К – контрольная группа, А – группа анестезии, МО – группа малой операции, БО – группа большой операции.* – p<0,05 по сравнению с контролем.

В группе МО количество спонтанных альтернации на 7-й день тестирования было меньше, чем в контрольной группе, разница оказалась статистически значимой (t=1,87; p=0,034), но в динамике отмечалась тенденция к восстановлению функции рабочей памяти, и на 22-й день исследования результаты были сопоставимы с результатами контрольной группы (t=1,24; p=0,11). Дефицит рабочей памяти у животных, перенесших нефрэктомию (группа БО), по сравнению с контрольной группой был более значительным на 7-й день (t=3,43; p=0,0007), данный тренд сохранялся и на 22-й день (t=3,19; p=0,001).

При сравнении результатов тест-1 и тест-2 внутри каждой группы во всех группах отмечалось улучшение рабочей памяти. В группах малых и больших оперативных вмешательств эти улучшения были незначимыми: соответственно t=-0,68; p=0,24 и t=-0,97; p=0,17. У животных, которые были подвергнуты лишь анестезии, улучшение в количестве спонтанных альтернаций на 22-й день тестирования по сравнению с результатами на 7-й день были значимыми, t=-1,89; p=0,032 (рис. 3). Несмотря на то, что результаты группы анестезии были сопоставимы с контрольными и демонстрировали отсутствие рабочей памяти, улучшение результатов внутри группы анестезии в динамике может косвенно указывать на обратимость когнитивных нарушений, оказанных действием анестетиков, если даже они были минимальными.

«Открытое поле». Тест ОП основан на познавательном инстинкте животных. В новой среде животное активно изучают «местность», поднимаясь на задние лапы и активно передвигаясь. Чем больше подъемов на задние лапы и пересечений, тем меньше животное помнит среду. После этапа обучения и трехминутной адаптации при изучении рабочей памяти его дефицит не был обнаружен ни в одной из исследуемых групп: результаты вставания на задние лапы и пересечений были сопоставимы с данными контрольной группы.

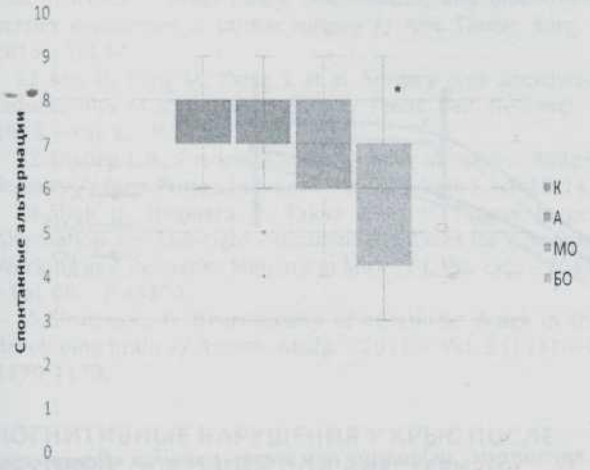


Рис. 3. Количество спонтанных альтернаций в Т-лабиринте, тест-2 (22-й день). К – контрольная группа, А – группа анестезии, МО – группа малой операции, БО – группа большой операции. * – p<0,05 по сравнению с контролем.

Кратковременная память оценивалась в тесте ОП через 4 часа после этапа обучения. Количество подъёмов на задние лапы в группах МО и БО было значительно больше, чем в контрольной группе (соответственно t=-2,45; p=0,009 и t=-2,48; p=0,008). Следует отметить, что количество пересечений во всех группах было больше, но разница с контрольной группой была незначимой (p>0,05).

Долговременная память оценивалась с помощью теста ОП на 2-е сутки после этапа обучения. В группе А количество подъёмов и пересечений не отличались от контроля (соответственно t=1,17; p=0.12 и t=-0,61; p=0,27). В целом при изучении влияния анестезии (в большинстве случаев ингаляционной) на память и поведенческие функции лабораторных грызунов не было обнаружено значимой разницы по сравнению с контрольными животными, кроме тех работ, где животные подвергались хронической экспозиции анестетиков [1,9,18]. Результаты группы малых операций указывали на дефицит долговременной памяти лишь по количеству пересечений (t=-1,83; p=0,037), а по количеству подъемов на задние лапы показатели были сопоставимы с контролем (t=-0,22; p=0,41). В группе БО изучение долговременной памяти показало его нарушение по сравнению с контрольной группой и по данным пересечений (t=-3,36; p=0,0008), и по результатам вставаний на задние лапы (t=-1,75; p=0,043).

При анализе результатов отсроченной долговременной памяти с помощью теста ОП на 23-й день исследования дефицит когнитивной функции был выявлен лишь в группе БО по результату пересечений (t=-2,21; p=0,016), тогда как количество вставаний на задние лапы у животных, перенесших нефрэктомию, было сравнимо с таковыми в контрольной группе. Учитывая наличие статистически значимой разницы лишь в одном параметре теста ОП, невозможно однозначно утверждать о наличии или отсутствии нарушения отстроченной долговременной памяти в группе БО.

В работах Q. Ren и его коллег также не было отмечено нарушение когнитивных функций мышей по данным теста ОП через 9, 12 и 24 часа после операции лапаротомия + анестезия изофлураном [22].

Как видно из анализа результатов, имеется диссоциация между количеством подъемов и пересечений, несмотря на то, что при дефиците памяти, как правило, увеличивается количество обоих параметров (рис. 4, 5). Возможно, это связано с относительно меньшим размером квадратов (8x8 см) на дне использованной нами коробки, и движения «неисследовательского характера» тоже рассчитаны трекинговой программой как пересечение. Исходя из этого, вероятно, при анализе нужно отдать предпочтение количеству подъёмов на задние лапы или использовать коробку с большими по размеру клетками [2].

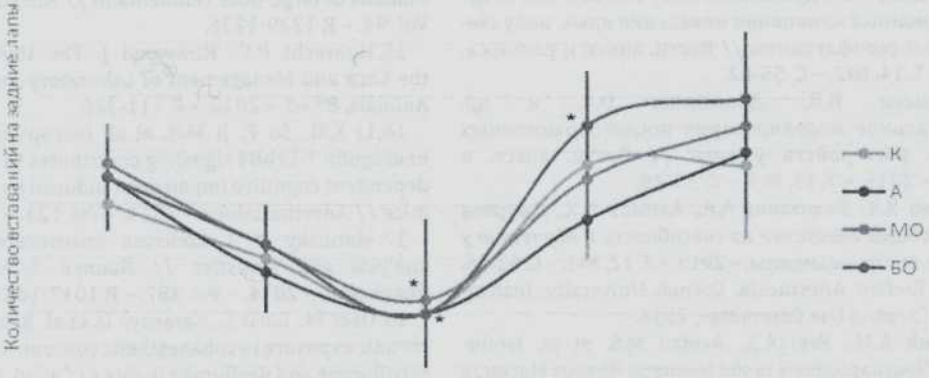


Рис. 4. Количество подъемов на задние лапы (rearing) в группах исследования при тестировании «Открытое поле». К – контрольная группа, А – группа анестезии, МО – группа малой операции, БО – группа большой операции. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. * – p<0,05 по сравнению с контролем.

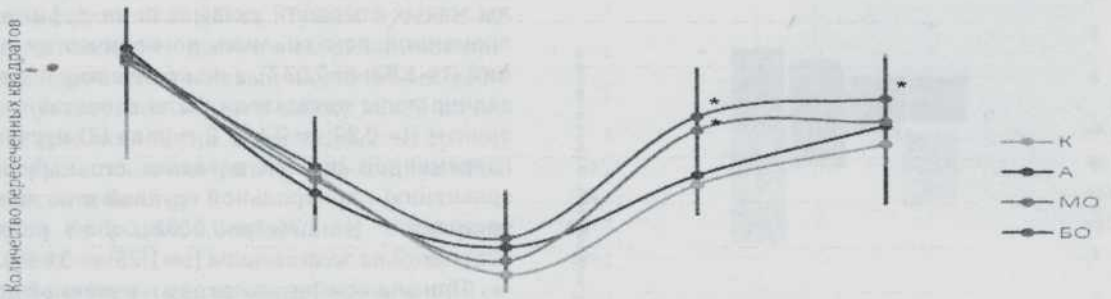


Рис. 5. Количество пересечений квадратов (crossing) в группах исследования при тестировании «Открытое поле». К – контрольная группа, А – группа анестезии, МО – группа малой операции, БО – группа большой операции. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. * – p<0,05 по сравнению с контролем.

Заключение

Результаты тестирования различных видов памяти у животных, получавшие анестезию на основе кетамина с фентанилом без хирургического вмешательства, были схожими с результатами контрольной группы. Хирургическая операция малой травматичности в сочетании с анестезией оказала минимальное воздействие на рабочую, кратковременную и долговременную память, данное ухудшение было склонно к восстановлению в исследованиях, проведенных через две недели.

Более стойкое ухудшение рабочей и кратковременной памяти отмечалось в группе животных, перенесших операцию высокой травматичности (левосторонняя нефрэктомия) в сочетании с ингаляционной анестезией. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что когнитивные нарушения после малотравматичных операций менее значительны и не продолжительны, что не характерно для операций большой травматичности.

Литература

1. Белозерцева И.В., Драволина О.А., Кривов В.О. и др. Послеоперационные изменения поведения крыс, получавших анестезию севофлураном // Вестн. анест. и реаниматол. – 2017. – Т. 14, №2. – С. 55-62.

2. Белозерцева И.В., Драволина О.А. и др. Экспериментальное моделирование послеоперационных когнитивных расстройств у крыс // Вестн. анест. и реаниматол. – 2016. – Т. 13, №5. – С. 33-49.

3. Шарипова В.Х., Валиханов А.А., Алимов А.Х., Джураев Ф.С. Влияние общей анестезии на способность к обучению у крыс // Вестн. экстр. медицины. – 2019. – Т. 12, №1. – С. 62-66.

4. Bliss S., Rodent Anesthesia. Cornell University, Institutional Animal Careand Use Committee, 2016.

5. Brambrink A.M., EversA.S., Avidan M.S. et al. Isoflurane-induced Neuroapoptosis in the Neonatal Rhesus Macaque Brain // Anesthesiology. – 2010. – Vol. 4 (112). – P. 834-841.

6. Cibelli M., Fidalgo A.R., Terrando N. et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction // Ann. Neurol. – 2010. – Vol. 68. – P. 360-368.

7. Cunningham C., Campion S., Lunnon K. et al. Systemic inflammation induces acute behavioural and cognitive changes and accelerates neurodegenerative disease // Biol. Psychiatry. – 2009. – Vol. 65. – P. 304-312.

8. Eckenhoff R.G., Johansson J.S., Wei H. et al. Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta oligomerization and cytotoxicity // Anesthesiology. – 2004. – Vol. 3 (101). – P. 703-709.

9. Haseneder R., Starker L., Berkmann J. et al. Sevoflurane anesthesia improves cognitive performance in mice, but does not influence in vitro long-term potentation in hippocampus CA1 stratum radiatum // PLoS One. – 2013. – Vol. 5, №8. – P. e64732.

10. Hovens I.B., Schoemaker R.G., van der Zee E.A. et al. Thinking through postoperative cognitive dysfunction: How to bridge the gap between clinical and pre-clinical perspectives // Brain. Behav. Immun. – 2012. – Vol. 26. – P. 1169-1179.

11. Hua N., Guoc D., Wang H. et al. Involvement of the blood–brain barrier opening in cognitive decline in aged rats following orthopaedic surgery and high concentration of sevoflurane inhalation // Brain Res. – 2014. – Vol. 1551. – P. 13-24.

12. Jevtovic-Todorovic V., Hartman R.E., Izumi Y. et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits // J. Neurosci. – 2003. – Vol. 3 (23). – P. 876-882.

13. Judith A.D. Mouse and Rat Anesthesia and Analgesia. Current Protocols in Neuroscience, 2008. – P.A.4B.1-A.4B.21.

14. Kofke W.A., Attaallah A.F., Kuwabara H. et al. The neuropathologic effects in rats and neurometabolic effects in humans of large-dose remifentanil // Anesth. Analg. – 2002. – Vol. 94. – P. 1229-1236.

15. Hubrecht R.C., Kirkwood J. The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals, 8th ed. – 2010. – P. 311-326.

16. Li X.M., Su F., Ji M.H. et al. Disruption of hippocampal neuregulin 1-ErbB4 signaling contributes to the hippocampus-dependent cognitive impairment induced by isoflurane in aged mice // Anesthesiology. – 2014. – Vol. 121. – P. 79-88.

17. Motulsky H. J. Common misconceptions about data analysis and statistics // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. – 2014. – Vol. 387. – P. 1017-1023.

18. Ozer M., Baris S., Karakaya D. et al. Behavioural effects oi chronic exposure to subanesthetic concentrations of halothane, sevoflurane and desflurane in rats // Canad. J. Anesth. – 2006. – Vol. 7 (53). – P. 653-658.

19. Pritchett-Corning K.R., Mulder G.B., Luo Y., White W.J. Principles of Rodent Surgery for the New Surgeon // J. Vis. Exp. – 2011. – Vol. 47. – P. e2586.

20. Rasmussen L.S. Defining postoperative cognitive dysfunction // Europ. J. Anaesth. – 1998. – Vol. 15, №6. – P. 761-764.

21. Reinsfelt B., Ricksten S.E., Zetterberg H. et al. Cerebrospinal fluid markers of brain injury, inflammation, and blood-brain barrier dysfunction in cardiac surgery // Ann. Thorac. Surg. – 2015. – Vol. 94.

22. Ren Q., Peng M., Dong Y. et al. Surgery plus anesthesia induces loss of attention in mice // Front. Cell. Neurosci. – 2015. – Vol. 9. – P. 346.

23. Shelley L.H., Patricia A.B. Techniques in Aseptic Rodent Surgery // Curr. Protoc. Immunol. – 2008. – Unit-1. – P. 12-14.

24. Shoji H., Hagihara H., Takao K. et al. T-maze Forced Alternation and Left-right Discrimination Tasks for Assessing Working and Reference Memory in Mice // J. Vis. Exp. – 2012. – Vol. 60. – P. e3300.

25. Stratmann G. Neurotoxicity of anesthetic drugs in the developing brain // Anesth. Analg. – 2011. – Vol. 5 (113). – P. 1170-1179.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У КРЫС ПОСЛЕ КРУПНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПОД АНЕСТЕЗИЕЙ КЕТАМИНОМ

Шарипова В.Х., Валиханов А.А.,
Алимов А.Х., Абдуллаев Ж.Г.

Цель: *изучение влияния неингаляционной анестезии и хирургических вмешательств различной степени травматичностина когнитивные функции у крыс.* ***Материал и методы:*** *работа выполнена на 80 лабораторных крысах-самцах, которые были разделены на 4 группы: контрольная, группа анестезии (кетамин, фентанил), группа малой операции, группа большой операции. Различные виды памяти по длительности (рабочая, кратковременная, долговременная) оценивали с помощью тестов «Т-лабиринт» и «Открытое поле» с 7-го по 23-й день после операции и/или анестезии.* ***Результаты:*** *показатели памяти различной длительности у животных, получавших двухчасовую анестезию с кетамином и фентанилом без хирургического вмешательства не отличались от результатов контрольной группы. У животных, перенесших операции, отмечался дефицит рабочей, кратковременной, а также долговременной памяти, который имел обратимый характер в группе малой операции. В группе животных, перенесших операцию высокой травматичности, отмечалось более стойкое ухудшение рабочей и кратковременной памяти.* ***Выводы:*** *анестезия кетамином и фентанилом в течение 2-х часов без хирургического вмешательства не вызывает дефицит памяти у лабораторных крыс. Объемные хирургические операции ассоциируются стойким нарушением памяти.*

Ключевые слова: *послеоперационная когнитивная дисфункция, нейропсихологическое тестирование, нарушение памяти, общая анестезия, кетамин, крупные операции.*

УДК: 612.824.5+617.51-001+616-085

ВЛИЯНИЕ МАННИТОЛА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА НАТРИЯ ХЛОРИДА НА ВНУТРИЧЕРЕПНОЕ ДАВЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Аваков В.Е., Ибрагимов Н.К., Муротов ТМ.Н., Кенжаев Л.Т., Жумабаев Р.Р.

MANNITOL VA NATRIY XLORID GIPERTONIK ERITMASINING KRANIOKEREBRAL JAROHATI BO'LGAN BEMORLARDA INTRAKRANIAL BOSIMGA TA'SIR QILISHI

Avakov V.E., Ibragimov N.K., Murotov T.M.N., Kenjayev L.T., Jumabaev R.R.

INFLUENCE OF MANNITOL AND SODIUM CHLORIDE HYPERTENSION SOLUTION ON INTRACRANIAL PRESSURE IN PATIENTS WITH CRANIAL BRAIN INJURY

Avakov V.E., Ibragimov N.K., Murotov TM.N., Kenzhaev L.T., Djumabaev R.R.

Ташкентская медицинская академия

Maqsad: *bosh jarohati bo'lgan bemorlar uchun davolash majmuasida 15% mannitol eritmasi va 7% natriy xlorid eritmasidan foydalanish imkoniyati va qiyosiy samaradorligini o'rganish.* ***Materiallar va usullar:*** *18 yoshdan 65 yoshgacha bo'lgan 20 ta bemorda turli xil kraniocerebral shikastlanishlar va ong darajasining tushkunligi Glazgodagi koma shkalasi bo'yicha 4 dan 11 ballgacha bo'lgan bemorlarni ko'rikdan o'tkazishdi.* ***Natijalar:*** *ko'rsatilgan dozalarda mannitolni quyish 30 daqiqadan keyin intrakranial bosimning 42,3% ga pasayishiga olib keldi va 120 daqiqadan so'ng u 23,9% ga tushib ketdi. NaCl 7% eritmasini 30-daqiqada infuziya qilish intrakranial bosimning 55,4% ga pasayishiga olib keldi va 120 daqiqaning oxirida intrakranial bosim dastlabki ma'lumotlardan 39,9% ga past bo'ldi.* ***Xulosa:*** *giperosmolyar eritmalarning kiritilishi qonning osmolyarligi o'zgarishi bilan birga keladi. NaCl 7% eritmasini kiritishda, hisoblangan dozalarda 15% mannitolga qaraganda plazma osmolyarligi oshadi.*

Kalit so'zlar: *intrakranial gipertenziya,miya shishi, kraniokerebral travma, miya perfüzyon bosimi, mannitol, hipertansif eritma.*

Objective*: To study the possibility and comparative effectiveness of using 15% mannitol solution and hypertonic 7% sodium chloride solution in the treatment complex for patients with head injury.* ***Material and methods****: 20 patients aged from 18 years to 65 years with various craniocerebral injuries and depression of consciousness level from 4 to 11 points on the Glasgow coma scale were examined.* ***Results****: Infusion of mannitol in the indicated dosage led to a decrease in ICP after 30 minutes by 42.3%, and after 120 minutes it remained below the baseline by 23.9%. Infusion of a 7% NaCl solution already by the 30th minute led to a decrease in ICP by 55.4%, and by the end of 120 minutes the ICP remained below the initial data by 39.9%.* ***Conclusions****: The introduction of hyperosmolar solutions is accompanied by a change in blood osmolarity. Intravenous introduction of a 7% NaCl solution leads to a higher increase in plasma osmolarity than 15% Mannitol in calculated dosages.*

Key words: *traumatic brain injury, hypertonic saline, mannitol, intracranial pressure, cerebral edema, CPP.*

Мозг с многих точек зрения (анатомия, клеточная организация и функция) – сложный орган, поэтому ответ на его повреждение также является сложным и многогранным [1]. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) определяется как изменение функции мозга или других его структур, патология, вызванная воздействием внешней силы [19]. Общие патологоанатомические последствия травмы головного мозга включают гематому, субарахноидальное кровоизлияние, ушиб и диффузное аксональное повреждение [1,22]. По степени тяжести ЧМТ разделяют от умеренной до тяжелой. При тяжелой ЧМТ уровень смертности достигает 30-60% [29]. Выжившие испытывают значительное бремя физических, психических, эмоциональных и когнитивных расстройств, которые нарушают жизнь людей, членов их семей. При этом общество в целом несет огромные расходы [15].

ЧМТ – одна из наиболее актуальных проблем во всех странах мира. Каждый год в мире регистрируются более 50 млн случаев ЧМТ [11]. Считают, что около половины населения нашей планеты в течение своей жизни будет иметь одну или несколько ЧМТ. В Европейском Союзе каждый год из-за ЧМТ до 1,5 млн человек госпитализируются и 57 из них умирают [20]. ЧМТ – основная причина смерти молодых людей и инвалидности лиц всех возрастных групп [32]. ЧМТ составляет 30% от всей смертности, связанной с травмами [13,15,20].

ЧМТ можно разделить на первичную и вторичную [2,4,10,22,26]. Первичная травма вызвана прямым внешним воздействием механической силы, приводящей к нарушениям гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и сосудов, способствующих отеку [9,22,25,30,34]. Вторичная травма относится к каскаду отсроченных патологических процессов, которые могут длиться часами и днями, и играют важную роль в заболеваемости и смертности в результате ЧМТ. Вторичная ЧМТ характеризуется ишемией, нарушением ГЭБ и отеком мозга [9,22,32], что связано с активацией микроглии и астроцитов в мозге, которые вырабатывают цитокины и хемокины, и привлечением периферических иммунных клеток в мозг [11,18,22,24,26].

Отек мозга после ЧМТ приводит к разрушительному повреждению структур мозга [9]. ЧМТ характеризуется смешанным механизмом цитотоксического и вазогенного отека, способствующим общему отеку мозга [5,35]. Лечение

отека мозга направлено на извлечение избытка воды из мозговой ткани во внутрисосудистоепространство. Обычно это достигается с помощью осмолярной терапии.

Тяжесть отека мозга прямо пропорционально коррелирует с увеличением внутричерепного давления (ВЧД). Повышается внутричерепное давление, снижается церебральное перфузионное давление [21]. Эти процессы приводят к нарушению мозгового кровообращения, в результате чего возникает ишемия головного мозга.

Чтобы осуществлять адекватное лечение, необходимо четко понимать характер расстройств гематоэнцефалического барьера, метаболизма мозга и мозгового кровотока,. Гематоэнцефалический барьер ограничивает поток только для жирорастворимых веществ, хотя вода может свободно перемещаться [6]. Учет этой концепции имеет решающее значение для понимания того, как маннит и гипертонический раствор помогают уменьшить отек мозга. Согласно данным Butterworth и соавт.: «движение определенного вещества через гематоэнцефалический барьер регулируется одновременно по размеру, заряду, растворимости липидов и степени связывания белков в крови». Большие молекулы маннита не способны преодолеть гематоэнцефалический барьер, а ионы натрия ограничены в их прохождении. Когда большое количество маннита или гипертонического солевого раствора попадает в кровь, поток этих веществ не может пересечь ГЭБ. Это создает гипертонус плазмы в сосудистой сети головного мозга, что приводит к росту осмотического градиента, а затем к движению воды из паренхимы головного мозга в сосуды [6].

ВЧД, превышающее 20 мм рт. ст., указывает на необходимость немедленного лечения [8,12]. В норме у взрослого в состоянии покоя ВЧД находится в пределах 6 и 16 мм рт. ст. [12,31].

Гиперосмолярная терапия является основной стратегией медицинского лечения повышенного внутричерепного давления. Маннит – сахарный спирт ($C_6H_{14}O_6$), который уменьшает реабсорбцию воды и натрия в почечных канальцах, используется для уменьшения ВЧД или отека головного мозга с 60-х годов [23]. Маннит исторически был лечением выбора; однако гипертонический солевой раствор был признан предпочтительным начальным вариантом для лечения повышенного ВЧД на основании данных литературы только в последние годы [3,33].

Цель исследования

Сравнительная оценка эффективности использования 15% раствора маннитола и гипертонического 7% раствора хлорида натрия в комплексном лечении больных с ЧМТ.

Материал и методы

Под наблюдением находились 20 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с различными черепно-мозговыми травмами и угнетением уровня сознания от 4 до 11 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ), в том числе 4-5 баллов – 1 (5%) больной, 6-8 баллов – 12 (60%), 9-11 баллов – 7 (35%). У всех больных был диагностирован ушиб головного мозга тяжелой степени. Мужчин было 16 (80%), женщин – 4 (40%). Всем больным проводили инвазивный мониторинг ВЧД путем люмбальных пункций с монометрией. Люмбальную пункцию производили на уровне L2-L4.

Для снижения ВЧД 20 мм рт. ст. 10 пациентам внутривенно вводили 15% раствор маннитола из расчета 1,0 г/кг массы тела в течение 15 мин, 10 – 7% раствор хлорида натрия из расчета 3,5 мл/кг в течение 15 мин. Длительность и кратность введения препаратов определялась показателями осмолярности плазмы, уровнем электролитов, концентрацией глюкозы, мочевины плазмы, а также динамикой ВЧД.

Одним из фундаментальных параметров гемодинамики, обеспечивающих должный уровень тканевой перфузии, является величина церебрального перфузионного давления (ЦПД), которую определяли по формуле: ЦПД мм рт. ст. = САД мм рт. ст. – ВЧД мм рт. ст. (САД – среднее артериальное давление).

САД определяли по формуле: САД = (АДС + 2 АДД)/3, где: АДС – систолическое артериальное давление, АДД – диастолическое артериальное давление.

Осмолярность плазмы определяли расчетным способом по формуле: Росм = 2x(Na+K) + глюкоза ммоль/л + мочевина ммоль/л.

Все больные получали стандартную, базисную и дифференцированную интенсивную терапию ЧМТ, принятую в нашей клинике, которая включала хирургическое вмешательство (при необходимости), краниоцеребральную гипотермию (КЦГ), антибактериальную, антиоксидантную терапию, блокаторы Na^+, Ca^{2+} каналов и NMDA-рецепторов, препараты, улучшающие реологию крови, седацию. Инфузионную терапию осуществляли комбинацией коллоидных и кристаллоидных растворов. Объем и структуру инфузии определяли на основании данных мониторинга системной гемодинамики. Энтеральное зондовое питание начинали с первых суток нахождения больного в отделении реанимации из расчета 20-25 ккал/кг массы тела в сутки. При необходимости добавляли парентеральное питание. Всем пациентам проводили ИВЛ аппаратом Wella и Drager с дыхательным объемом 8-10 мл на кг идеальной массы тела в режиме SIMV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation), ПДКВ 2-10 см вод. ст. Головной конец кровати держали приподнятым на 30°.

До начала исследования и через 30 и 120 минут после введения растворов определяли ВЧД, САД, ЧСС, ЦПД, осмолярность и электролиты плазмы.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены значения ВЧД, ЦПД и системной гемодинамики в ответ на внутривенное введение маннитола и NaCl.

Таблица 1

Показатели ВЧД, ЦПД и гемодинамики у больных с ЧМТ на фоне введения 15% раствора маннитола (числитель) и 7% раствора NaCl (знаменатель)

Показатель	Этап исследования		
	исходно	через 30 мин	через 120 мин
ЧСС, в 1 мин	76.0±4.5 73,6±2,7	80.2±3.7 77,0±3,4	82.7±4.5 75,9±3,1
АД ср, мм рт. ст.	102.6±9.5 100,1±3,1	106.7±4.2 104,4±4,3	104.4±4.0 104,2±3,4
ВЧД, мм рт. ст.	31.7±2.6 29,5±1,8	18.3±4.1* 13,3±3.5*	24.1±3.9* 17,9±3,1*
ЦПД, мм рт. ст.	70.9±6.9 70,6±1,3	88.4±2.7* 91,1.3±2,9*	80.3±2.3* 86,9±1,1*

Примечание. ** – p<0,05 по сравнению с исходными значениями.*

Результаты нашего исследования подтверждают значимое снижение ВЧД при использовании как 15% раствора маннитола, так и 7% раствора хлорида натрия. Инфузия маннитола в указанной дозировке приводила к снижению ВЧД спустя 30 минут на 42,3%, а через 120 мин оно оставалось ниже исходных данных на 23,9%. Инфузия же 7% раствора NaCl уже к 30-й минуте вызывала снижению ВЧД на 55,4%, а к концу 120 мин ВЧД оставалось ниже исходных данных на 39,9%. Полученные данные с очевидностью свидетельствуют о более выраженном снижении ВЧД при внутривенной инфузии гипертонического 7% раствора NaCl. И маннитол, и гипертонический раствор хлорида натрия приводили к повышению церебрального перфузионного давления, по-видимому, за счет их волемического эффекта и снижения ВЧД. Снижение ВЧД после инфузии гиперосмолярных растворов обратно пропорционально сказывалось на ЦПД. Так, ЦПД после инфузии маннитола через 30 и 120 минут возрастало соответственно на 19,7 и 11,7%, тогда как инфузия 7% NaCl приводила к росту ЦПД на этих этапах исследования на 22,5 и 18,7%, что свидетельствует об улучшении кровоснабжения мозга. Что касается показателей системной гемодинамики, то их изменения в ответ на введение изучаемых гиперосмолярных растворов были недостоверны. Однако необходимо отметить, что расчетные дозы 15% маннитола приводили к более выраженной тахикардии, чем 7% растворNaCl.

В таблице 2 отражена динамика осмолярности и электролитов плазмы в ответ на внутривенное введение гиперосмолярных растворов.

Таблица 2

Показатели электролитов и осмолярность плазмы у больных с ЧМТ на фоне введения 15% раствора маннитола (числитель) и 7% раствора NaCl (знаменатель)

Показатель	Этап исследования		
	исходно	через 30 мин	Через 120 мин
Осмол.пл., мосм/л	296,1±4,0 300,4±3,9	315,0±5,4* 316,2±3,1*	313,7±4,1* 315,8±5,2*
Na^+ пл., ммоль/л	151,4±3,1 149,7±2,1	149,6±2,8 157,2±3,3	144,0±3,2 154,1±3,5
K^+ пл., ммоль/л/	5,1±0,3 5,3±0,2	4,8±0,5 4,5±0,9	4,3±0,2 5,0±0,8

Примечание. *То же, что и к табл. 1.*

Полученные данные свидетельствуют о умеренном повышении осмолярности плазмы в ответ на введение гиперосмолярных растворов. В меньшей степени это касается 7% раствора NaCl. Так, расчетные дозы маннитола через 30 и 120 минут после введения приводили к повышению осмолярности плазмы соответственно на 6,4 и 5,9%, тогда как 7% раствор хлорида натрия в те же сроки вызывал повышение осмолярности плазмы на 4,9 и 4,8%.

Что касается концентрации Na^+ плазмы, то после инфузии 15% маннитола в расчетных дозировках через 30 и 120 минут она умеренно снижалась по сравнению с исходными значениями на 1,2 и 4,9%, тогда как 7% раствор NaCl, естественно, приводил к повышению концентрации Na^+ на 4,7 и 2,8%, что необходимо иметь ввиду при исходной гипернатриемии у больных. Концентрация K^+ плазмы в ответ на введение гиперосмолярных растворов маннитола и 7% NaCl весьма умеренно снижалась практически в равный степени. Надо полагать, что это снижение связано с «феноменом разбавления плазмы» в ответ на вводимые растворы и их мочегонного эффекта.

Что касается изменений концентрации сахара и азотистых шлаков в крови после введения ГСР, то в «феномене разбавления плазмы» наблюдалось лишь тенденция к их снижению относительно исходных значений (табл. 3).

Таблица 3

Содержание сахара и мочевина плазмы у больных с ЧМТ на фоне введения 15% раствора маннитола (числитель) и 7% раствора NaCl (знаменатель)

Показатель	Этап исследования		
	исходно	3-и сут	5-е сут
Сахар крови, ммоль/л	7,1±1,8 7,3±1,5	6,5±0,7 6,1±0,4	5,1±1,2 4,8±1,7
Мочевина крови, ммоль/л	9,3±1,4 9,1±1,7	7,8±2,3 7,5±2,5	6,1±1,9 6,7±1,6

Маннит может постепенно накапливаться в ишемизированной и неишемизированной церебральной ткани [7,14,16]. Прогрессирующее накопление маннита в ишемической зоне противодействует его терапевтической эффективности при отеках головного мозга. У экспериментальных животных с ЧМТ происходило не только нарушение ГЭБ, но и отмечалось значительное увеличение содержания воды в головном мозге ипсилатерального полушария [17]. Возможным механизмом, связанным с этим, может быть сокращение сосудистых эндотелиальных клеток и открытие эндотелиальных клеток вызванное маннитолом [27,38].

Проведенные нами исследования также показали, что высокий уровень глюкозы при поступлении, а также персистирующая гипергликемия коррелировали с плохими неврологическими исходами ЧМТ.

Выводы

1. Гиперосмолярные растворы (15% маннитола и 7% раствор NaCl) у больных с ЧМТ вызывают снижение ВЧД в пределах 50-40%.

2. ВЧД через 30 и 120 минут после внутривенного введения 7% раствора NaCl снижается более выражено, чем после введения 5% раствора маннитола.

3. Через 120 минут после внутривенного введения изучаемых гиперосмолярных растворов ЦПД возрастает на 11,7-18,7%.

4. Инфузии 15% раствора маннитола и 7% раствора хлорида натрия являются эффективным методом коррекции внутричерепной гипертензии у пациентов с ЧМТ.

5. Внутривенное введение 7% раствора NaCl приводит к более высокому росту осмолярности плазмы, чем маннитол 15% в расчетных дозировках.

Литература

1. Adam Ch., Brian J.Z. et al. Blood-brain barrier pathophysiology in traumatic brain injury // Transl Stroke Res. – 2012. – Vol. 302, №4. – P. 492-516.

2. Alireza S. et al. Therapeutic effects of chrysin in a rat

model of traumatic brain injury: A behavioral, biochemical, and histological study // Life Sci. – 2019. – Vol. 228. – P. 285-294.

3. Alnemari A.M., Krafcik B.M. et al. A comparison of pharmacologic therapeutic agents used for the reduction of intracranial pressure after traumatic brain injury // Wld Neurosurg. – 2017. – Vol. 106. – P. 509-528.

4. Amira S.D., Sarah M. et al. Stem cells and combination therapy for the treatment of traumatic brain injury // Behavioral Brain Res. – 2018. – Vol. 340. – P. 49-62.

5. Burda J.E., Bernstein A.M., Sofroniew M.V. Astrocyte roles in traumatic brain injury // Exp. Neurol. – 2016. – Vol. 275. – P. 305-315.

6. Butterworth J. et al. Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology(5th ed.). –N.Y.: McGraw-Hill, 2013.0.

7. Cho J., Kim Y.H. et al. Accumulated mannitol and aggravated cerebral edema in a rat model of middle cerebral artery infarction // J. Korean Neurosurg. Soc – 2007. – Vol. 42. – P. 337-341.

8. Christ O., Meena N. et al. Management of Intracranial Pressure in Traumatic Brain Injury // Intech. Open. – 2018. – Vol. 123. – P. 728-729.

9. Devin W., McBride A., Szu J.I. et al. Reduction of Cerebral Edema after Traumatic Brain InjuryUsing an Osmotic Transport Device // J. Neurotrauma. – 2014. – Vol. 31. – P. 1948-1954.

10. Elizabeth M.R., Kristin M.B. et al. Effect of controlled cortical impact on the passage of pituitaryadenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) across the blood-brain barrier // Author manuscript; available in PMC. – 2019. – Vol. 99. – P. 8-13.11

11. Feigin V.L.V., Theadom A. et al, and the BIONIC Study Group. Incidence of traumatic brain injury in New Zealand-a population-based study // Lancet Neurol. – 2013. – Vol. 12. – P. 53-64.

12. Freeman W.D. Management of intracranial pressure // Continuum (Minneap. Minn.). – 2015. – Vol. 21, №5 (Neurocritical Care). – P. 1299-1323.

13. Halinder S.M. Hypertonic saline infusion for treatingintracranial hypertension after severetraumatic brain injury // Mangat Crit. Care. – 2018. – Vol. 22. – P. 37.

14. Hong-Ke Zeng, Qiao- Sheng Wang et al. A comparative study on the efficacy of 10% hypertonic saline and equal volume of 20% mannitol in the treatment of experimentally induced cerebral edema in adult rats // BMC Neurosci. – 2010. – Vol. 11. – P. 153.

15. Jian Yin, Haixiao Zhang et al. Hypertonic Saline Alleviates Brain Edema after Traumatic Brain Injury via Downregulation of Aquaporin 4 in Rats // Med. Sci. Monit. – 2018. – Vol. 24. – P. 1863-1870.

16. Kaufmann A.M., Cardoso E.R. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol // J. Neurosurg. – 1992. – Vol. 77. – P. 584-589.

17. Kaya M., Gulturk S. et al. The effects of magnesium sulfate on blood-brainbarrier disruption caused by intracarotid injection of hyperosmolar mannitol in rats // Life Sci. – 2004. – Vol. 76. – P. 201-212.

18. Kochanek P.M., Jackson T.C. et al. Emerging therapiesin traumatic brain injury // Semin. Neurol. – 2015. – Vol. 35. – P. 83-100.19

19. Maas A.I.R., Menon D.K. et al.Traumatic braininjury – integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research // Lancet Neurol. – 2017. – Vol. 16, №12. – P. 987-1048. ISSN 1474-4422.

20. Majdan M., Plancikova D. et al. Epidemiology of Traumatic Brain Injuries in Europe: a cross-sectional analysis based on hospital discharge statistics and death certificates in 2012 // Lancet Public Health. – 2016. – Vol. 1. – P. 76-83.

21. Monte Carloandphantomstudyin the brain edema models // J. Innovative Optic. Health Sci. – 2017. – Vol. 10, №3. – P. 650050.

22. Najem D., Rennie K. et al. Traumatic Brain Injury: Classification, Models and Markers // Biochem. Cell Biol. – 2018. – Vol. 64. – P. 16.

23. Nicholas A.P., Lane B.F. et al. Hyperosmolar Therapy for the Treatment of Cerebral Edema // US Pharm. – 2018. – Vol. 43, №1. – P. 8-11.

24. Pearn M.L., Niesman I.R. et al. Pathophysiology associated with traumatic brain injury: current treatments and potential novel therapeutics // Cell Mol. Neurobiol. – 2016.

25. Pop V, Badaut J.A. Neurovascular perspective for long-term changes afterbrain trauma // Transl. Stroke Res. – 2011. – Vol. 2, №4. – P. 533-545.

26. Purbhoo K.K. Severe traumatic brain injury // South. Afr. J. Anaesth. Analg. – 2018. – Vol. 78. – P. 24.

27. Quencer R.M., Neuwelt E.A. Advances in the understanding of the bloodbrain barrier in neuro-oncology // Amer. J. Neuroradiol. – 2002. – Vol. 23. – P. 1807-1810.

28. Rapoport S.I. Osmotic opening of the blood-brain barrier: principles, mechanism, and therapeutic applications // Cell Mol. Neurobiol. – 2000. – Vol. 20. – P. 217-230.

29. Rosenfeld J.V., Maas A.I. et al. Early management of severe traumatic brain injury // Lancet. – 2017. – Vol. 380. – P. 1088-1098.

30. Simon-O'Brien E., Gauthier D. et al. Etifoxine improves sensorimotor defcits and reduces glial activation, neuronal degeneration, and neuroinflammation in a rat model of traumatic brain injury // J. Neuroinflamm. – 2016. – Vol. 13, №1. – P. 203.

31. Steiner L.A., Andrews P.J. Monitoring the injured brain: ICP and CBF // Brit. J. Anaesth. – 2006. – Vol. 97, №1. – P. 26-38.

32. Stocchetti N., Carbonara M. et al. Severe traumatic brain injury: argeted management in theintensive care unit // Lancet Neurol. – 2017. – Vol. 16. – P. 452-64.

33. Witherspoon B., Ashby N.E. The use of mannitol and hypertonic saline therapies in patients with elevated intracranial pressure: a review of the evidence // Nurs Clin. North Amer. – 2017. – Vol. 2. – P. 249-260.

34. Yazar A., Türe E. et al. Our Experience with Hyperosmolar Treatment for Patientswith Traumatic Brain Injury in a Pediatric Intensive Care Unit // Haydarpasa Num. Med. J. – 2018. – Vol. 58, №1. – P. 33-38.

35. Yu-Feng Wang, Parpura V. Astroglial Modulation of Hydromineral Balance and Cerebral Edema // Front. Mol. Neurosci. – 2018. – Vol. 00204.

ВЛИЯНИЕ МАННИТОЛА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА НАТРИЯ ХЛОРИДА НА ВНУТРИЧЕРЕПНОЕ ДАВЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Аваков В.Е., Ибрагимов Н.К., Муротов ТМ.Н., Кенжаев Л.Т., Жумабаев Р.Р.

Цель: *сравнительная оценка эффективности использования 15% раствора маннитола и гипертонического 7% раствора хлорида натрия в комплексном лечении больных с черепно-мозговой травмой (ЧМТ).* ***Материал и методы:*** *под наблюдением были 20 пациентов в возрасте от 18 лет до 65 лет с ЧМТ и угнетением уровня сознания от 4 до 11 баллов по шкале комы Глазго.* ***Результаты:*** *инфузия маннитола в указанной дозировке приводила к снижению ВЧД спустя 30 минут на 42,3%, а через 120мин оно оставалось ниже исходных данных на 23,9%. Инфузия же 7% раствора NaCl уже к 30-й минуте вызывала снижение ВЧД на 55,4%, а к концу 120-й мин ВЧД оставалось ниже исходных данных на 39,9%.* ***Выводы:*** *введение гиперосмолярных растворов сопровождается изменением осмолярности крови. Внутривенное введение 7% раствора NaCl приводит к более высокому росту осмолярности плазмы, чем 15% маннитола в расчетных дозировках.*

Ключевые слова: *черепно-мозговая травма, внутричерепная гипертензия, отек мозга, церебральное перфузионное давление, маннитол, гипертонический раствор.*

УДК: 57.083.3:18.53-06-07:618.3

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ТЯЖЕЛУЮ ПРЕЭКЛАМПСИЮ

Адизова С.Р.

PREEKLAMPSI OG'IR BO'LGAN AYOLLARDA HOMILADORLIK VA TUG'ISH JARAYONI

Adizova S.R.

THE COURSE OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN WHO HAVE HAD SEVERE PREECLAMPSIA

Adizova S.R.

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сины

Maqsad: *gipertenziv kasalliklari bo'lgan ayollarda preeklampsi rivojlanishiga, homiladorlik va tug'ruq jarayoniga moyil bo'lgan omillarni o'rganish.* ***Materiallar va usullar:*** *2018-2019 yillarda Buxoro shahrining viloyat perinatal markazi tomonidan taqdim etilgan gipertenziv sharoitlar tufayli homiladorligi murakkab bo'lgan ayollarning tug'ilishi tarixining retrospektiv tahlili o'tkazildi. Tadqiqot uchun materiallar bemorlarning tibbiy hujjatlari, laboratoriya tekshiruvlari natijalari (umumiy va biokimyoviy qon sinovlari), ultratovush tekshiruvlari va oqsil borligini aniqlash uchun siydik tahlillari.* ***Natijalar:*** *preeklampsi rivojlanishiga olib keladigan omillar turli xil somatik kasalliklar, masalan, anemiya, buyrak kasalligi bo'lib, ko'pincha reproduktiv yoshda kuzatilgan. Preeklampsiyaning eng ko'p uchraydigan asoratlari POND, tug'ruqdan keyingi qon ketish, DIC va HELLP sindromi edi. Operatsion mehnat 62%, tabiiy tug'ilish kanali orqali bajarilgan mustaqil mehnat 38,0% tashkil etdi. Operativ tug'ilishning eng tez-tez uchraydigan belgilari shundaki, tayyorgarlik ko'rilmagan tug'ilish kanali, bachadonda chandiqlar, SORP va PONP bo'lgan og'ir preeklampsi.* ***Xulosa:*** *homiladorlik paytida va pregravid davrda erta tug'ruqni o'z vaqtida bashorat qilish preeklampsi va uning akusherlik va perinatal asoratlari pasayishiga olib keladi.*

Kalit so'zlar: *preeklampsi, gipertoniya, bola tug'ilishi.*

Objective: *Study of factors predisposing to the development of preeclampsia, the course of pregnancy and childbirth in women with hypertensive disorders.* ***Material and methods:*** *A retrospective analysis of childbirth histories of women in whom pregnancy was complicated by hypertensive conditions provided by the Regional Perinatal Center Bukhara city for 2018-2019 was carried out. Materials for the study were the medical documentation of patients, the results of laboratory tests (general and biochemical blood tests), ultrasound findings and urinalysis data for the presence of protein.* ***Results:*** *Factors predisposing to the development of preeclampsia were various somatic diseases, such as anemia, kidney disease, which were often observed in early reproductive age. The most common complications of preeclampsia were POND, postpartum hemorrhage, DIC and HELLP syndrome. Operative labor accounted for 62%, independent labor through the natural birth canal 38.0%. The most frequent indications for operative delivery were severe preeclampsia due to the unpreparedness of the birth canal, uterine cicatrices, SORP, and PONP.* ***Conclusions:*** *Timely prediction of early complications during pregnancy and in the pregravid period leads to a decrease in the development of preeclampsia and its obstetric and perinatal complications.*

Key words: *preeclampsia, hypertension, childbirth.*

Актуальность проблемы преэклампсии (ПЭ) обусловлена ее высокой частотой, которая не имеет тенденции к снижению. По данным Всемирной организации здравоохранения, ПЭ в среднем осложняет течение 2,2% беременностей, причем встречается эта патология с одинаковой частотой независимо от экономического развития страны. Материнская смертность вследствие ПЭ и эклампсии достигает 1,8% в развитых странах и 14,0% в развивающихся. Резервами снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности являются прогнозирование, доклиническая диагностика, профилактика преэклампсии и её осложнений. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что выбор наиболее оптимального метода ведения беременности и родов невозможен без учета степени акушерского и перинатального риска [1,6,12,13].

Клинические проявления преэклампсии развиваются после 20 недель беременности и присущи женщине только во время беременности и родов. Преэклампсия представляет собой прогрессирующее осложнение беременности, формы проявления которой могут быть самыми различными, равно как и темпы нарастания клинических симптомов, поэтому прогнозировать дальнейший ход ее развития не всегда возможно. Единственным радикальным методом терапии данного осложнения беременности является родоразрешение [4,7,14].

Соматические заболевания, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез могут оказать влияние на инициальное звено патогенеза преэклампсии, которое возникает и разворачивается в маточно-плацентарной области. Недостаточная инвазия цитотрофобласта и неполная гестационная перестройка спиральных и радиальных артерий являются причиной снижения маточно-плацентарного кровотока, что в последующем приводит к развитию плацентарной ишемии [8,11,16]. Неадекватная плацентация, нарастающая ишемия плацентарной ткани могут спровоцировать выброс цитотоксических факторов, которые вызывают эндотелиоз микроциркуляторного русла органов-мишеней.

Создается дисбаланс вазоактивных веществ, в результате чего развивается симптомокомплекс преэклампсии [3,7]. Проникновение в организм матери одного или нескольких факторов, разрушающих сосудистые эндотелиальные клетки, обусловливает дисфункцию многих систем организма, развитие органной недостаточности и неблагоприятный исход как для матери, так и для плода [2,3,10,17].

На фоне артериальной гипертензии часто развиваются плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода, значительно увеличивается риск отслойки плаценты, отслойки сетчатки, эклампсии, внутримозговых кровоизлияний, массивных коагулопатических кровотечений. В последующие годы жизни женщины, у которых беременность протекала с гипертензионным синдромом, чаще страдают сердечно-сосудистыми и эндокринными заболеваниями, у их детей повышен риск различных метаболических и гормональных нарушений, а также сердечно-сосудистой патологии [5,8,11].

Учитывая высокие показатели материнской и перинатальной смертности, развитие грозных и тяжёлых осложнений при преэклампсии, было решено провести настоящее исследование [9,10,15].

Цель исследования

Изучение факторов, предрасполагающих к развитию преэклампсии, течение беременности и родов у женщин с гипертензивными расстройствами.

Материал и методы

Проведён ретроспективный анализ историй родов женщин, у которых беременность осложнилась гипертензивными состояниями, предоставленных Областным перинатальным центром города Бухары, за 2018-2019 гг.

Диагностическими критериями легкой и тяжёлой преэклампсии являлись повышение артериального давления (соответственно ≥140/90 мм рт. ст. и ≥160/110 мм рт. ст.), суточная протеинурия или сочетание одного или нескольких угрожающих симптомов, таких как сильные постоянные головные боли, боли в эпигастрии, олигурия, нарушение зрения, одышка, а при эклампсии – судороги.

Материалами для исследования служила медицинская документация пациенток, результаты лабораторных анализов (общий и биохимический анализы крови), заключения УЗИ и данные анализов мочи на наличие белка.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Stat Soft, США) и MS Excel 2007. Количественные данные представлены в виде средних значений (M) плюс-минус стандартное отклонение (±SD) в случае близкого к нормальному распределения признака.

Результаты

За 2018-2019 гг. в ОПЦ было 6273 родов, в том числе осложненных преэклампсией тяжелой степени 358 (5,7%), легкой степени 72 (1,1%). Всего преэклампсия диагностирована у 430 (6,8%). Гестационная гипертензия установлена у 276 (4,4%) женщин, только у одной женщины отмечалась эклампсия. У 73 (11,6%) беременных в стационаре гестационная гипертензия перешла в преэклампсию тяжёлой степени. 81 беременная с легкой преэклампсией перешла в преэклампсию тяжёлой степени на фоне консервативной терапии. У 1 (0,16%) беременной преэклампсия тяжёлой степени осложнилась эклампсией.

Данные о гипертензивных нарушениях при преэклампсии тяжелой и легкой степени в зависимости от возраста пациенток представлены в таблице. Как видно из таблицы, гипертензивные нарушения в виде преэклампсии имеют тенденцию развития у молодых беременных женщин (в возрастной группе от 23 до 29 лет), следовательно, молодые женщины больше подвержены развитию гипертензивного состояния.

Таблица

Распределение беременных с преэклампсией в зависимости от возраста

Возраст беременной, лет	Число беременных, абс. (%)
17-22	22 (4)
23-29	267 (57,6)
30-34	98 (26,4)
35 и более	43 (8,2)
Всего	430 (100)

Как видно из таблицы, 57,6% женщин были в возрасте 25,5±1,9 года, 26,4% женщины – от 30 до 34 лет.

Анемией различной степени тяжести страдали 339 (79%) женщин с преэклампсией, заболевания сердца имели место у 8 (1,2%), почек (ИМТ) у 103 (24%), заболевание печени у 13 (3%), гипертензия и диабет у 9 (2%). Как видно, эти факторы могут быть признаны предрасполагающими к возникновению гипертензивных нарушений.

Изучение ведения родов показало, что вагинальные роды были у 136 (38,0%) пациенток с преэклампсией тяжёлой степени. Обезболивание в родах центральными анальгетиками проводилось у 115 женщин, обезболивание методом эпидуральной анестезии у 21 роженицы.

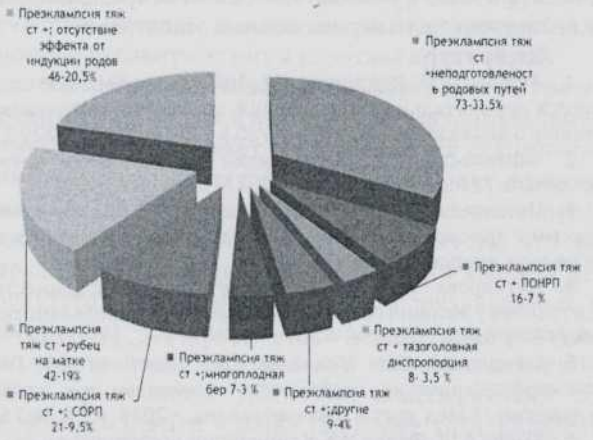


Рисунок. Показание к оперативному родоразрешению у женщин с тяжелой преэклампсией.

Оперативное родоразрешение при преэклампсии тяжелой степени проводилось у 222 (62%) рожениц. Показаниями к оперативному родоразрешению служило отсутствие эффекта от индукции родов у 46 (20,5%), неподготовленность родовых путей у 73 (33,5%), рубец на матке и преэклампсия тяжелой степени у 42 (19%). У

21 (9,5%) беременной выявлен синдром отставание роста плода (СОРП), что также явилось показанием к оперативному родоразрешению со стороны плода. У 16 рожениц преэклампсия тяжелой степени осложнилась преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП), что потребовало выполнения ургентной лапаротомии.

Осложнения при тяжелой преэклампсии наблюдались у 37 (8,6%) женщин, в том числе преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты отмечалась у 16 (3,7%). Послеродовые кровотечения имели место у 14 (3,6%) женщин, ДВС- синдром у 3 (0,7%), эклампсия у 1 (0,2%), HELLP-синдром у 2 (0,46%).

Все беременные с преэклампсией тяжёлой степени госпитализированы в реанимационное отделение. На фоне магнезиальной терапии приступ эклампсии развился у 1 женщины. Преэклампсия тяжёлой степени у 2 женщин осложнилась HELLP-синдромом. После стабилизации состояния беременная родоразрешена путём операции кесарева сечения с перевязкой 2-х пар сосудов. Во время операции развился ДВС-синдром. Произведена гемо- и плазмотрансфузия. В послеродовом периоде продолжалась магнезиальная терапия (48 ч) и антигипертензивная терапия. Родильница через месяц выписана домой с ребёнком.

Выводы

1. Факторами, предрасполагающими к развитию преэклампсии, явились различные соматические заболевания, такие как анемия, заболевание почек, которые часто наблюдались в раннем репродуктивном возрасте. Наиболее частые осложнениями преэклампсии явилось ПОНРП, послеродовые кровотечение, ДВС- и HELLP синдром.

2. Оперативные роды составили 62%, самостоятельные роды через естественные родовые пути 38.0%. Наиболее частыми показаниями к оперативным родам были тяжелая преэклампсия при неподготовленности родовых путей, рубец на матки, СОРП и ПОНРП.

3. Своевременное прогнозирование ранних осложнений во время беременности и в предгравидарном периоде приводит к уменьшению развития преэклампсии и его акушерских и перинатальных осложнений.

Литература

1. Аюпова Ф.М., Ихтиярова Г.А., Нигматова Г.М. Факторы риска перинатальных осложнений по данным ретроспективного анализа // Педиатрия (Узб.). – 2019. – С. 224-229.2
2. Барановская Е.И. Гипертензия беременных и преэклампсия // Мед. новости. – 2017. – №6. – С. 4-7.3
3. Ихтиярова Г.А. Диагностика, лечение и акушерская тактика при синдроме потери плода // Новости дерматол. и репрод. здоровья. – 2016. – №1. – С. 74-75.5
4. Ихтиярова Г.А., Адизова С.Р. Прогностическая ценность цитокинов у женщин при осложненных родах с преэклампсией // New day in medicine. – 2019. – №3 (27). – С. 217-219.4
5. Сюндюкова Б.И., Медведев С.Л., Сашенков Л.Ф. Гистоморфологические особенности плаценты при преэклампсии // Мед. вестн. Башкортостана. – 2014. – Т. 9, №5.6
6. Фарид А.Ш., Фарид М.Х. Клинические особенности и факторы риска развития преэклампсии и эклампсии у женщин в условиях Афганистана // Вестн. Авиценн. – 2014. – №4.1
7. Хайбуллина З.Р., Ихтиярова Г.А. Молекулярные механизмы действия антиоксидантов на липидный компонент клеток мозга при внутриутробной гипоксии плода // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2019. – №5. – С. 280-283.8
8. Шарафетдинов М., Мазитов А. Ассоциация полиморфизма генов некоторых провоспалительных цитокинов с риском развития преэклампсии // Практ. медицина. – 2015. – №1 (86).7
9. Aggarwal R., Kumar A. Jain Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia // J. Clin. Lab. Anal. – 2019. – Vol. 34. – P. e22834.17
10. Aslonova M.J., Hafizova D. Clinical diagnostic characteristics of pregnancy in women with antenatal fetal death // Тиббиётда янги кун. – 2017. – №3 (19). – С. 61-66.9
11. Dustova N.K., Babadjanova G.S., Ikhtiyarova G.A. Pathogenetic reasons for the development of varicose disease in pregnant women // Cent. Asian J. Pediatr. – 2019. – Vol. 2.10
12. Ikhtiyarova G.A., Tosheva I., Nasrullayeva N. Causes of fetal loss syndrome at different gestation times // Asian J. Res. – 2017. – Vol. 3, №3. – P. 32-35.13
13. Ixtiyarova G.A., Ashurova N.G., Tosheva I.I. Predgravidary preparation of women with a high group of perinatal risks and inflammatory diseases of the genitals // Europ. J. Res. – 2017. – №9-10. – С. 53-62.12
14. Jim B., Sharma S., Kebede T., Acharya A.Hypertension in pregnancy: a comprehensiveupdat // Cardiol. Rev. – 2010. – Vol. 18, №4. – P. 178-189.14
15. Karthikeyan V.J., Lip G.Y. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy // Front. Biosci. (Elite Ed). – 2011. – Vol., №3. – P. 1100-1108.15
16. Lazdam M., Davis E.F., Lewandowski A.J. et al. Prevention of Vascular Dysfunction after Preeclampsia: A Potential Long-Term Outcome Measure and an Emerging Goal for Treatment // J. Pregnan. – 2012. – Vol. 12. – P. 8.16
17. Nuraliev N.A., Ikhtiyarova G.A., Oripova F. Diagnostic Value Determination of Antibodies to Antigens of Micro – organisms in women with inflammatory diseases of the pelvic organs // **Amer. J. Med. Med. Sci.** – 2020. – **Vol. 10, №2.** – P. 124-126. 11

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ТЯЖЕЛУЮ ПРЕЭКЛАМПСИЮ

Адизова С.Р.

Цель: *изучение факторов, предрасполагающих к развитию преэклампсии, течение беременности и родов у женщин с гипертензивными расстройствами.* ***Материал и методы:*** *проведён ретроспективный анализ историй родов женщин, у которых беременность осложнилась гипертензивными состояниями, предоставленных Областным перинатальным центром города Бухары, за 2018-2019 гг. Материалами для исследования служила медицинская документация пациенток, результаты лабораторных анализов (общий и биохимический анализы крови), заключения УЗИ и данные анализов мочи на наличие белка.* ***Результаты:*** *факторами, предрасполагающими к развитию преэклампсии, явились различные соматические заболевания, такие как анемия, заболевание почек, которые часто наблюдались в раннем репродуктивном возрасте. Наиболее частые осложнениями преэклампсии явилось ПОНРП, послеродовые кровотечение, ДВС- и HELLP синдром. Оперативные роды составили 62%, самостоятельные роды через естественные родовые пути 38.0%. Наиболее частыми показаниями к оперативным родам были тяжелая преэклампсия при неподготовленности родовых путей, рубец на матки, СОРП и ПОНРП.* ***Выводы:*** *своевременное прогнозирование ранних осложнений во время беременности и в предгравидарном периоде приводит к уменьшению развития преэклампсии и его акушерских и перинатальных осложнений.*

Ключевые слова: *преэклампсия, гипертензия, роды.*

УДК: 616.617-003.7+616.617-072.2+616.617-089

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ УРЕТЕРОЛИТОТРИПСИИ У ДЕТЕЙ

Акилов Ф.А., Нуриддинов Х.З., Ходжаев Ш., Усмонов А.И., Наджимитдинов Я.С.

БОЛАЛАРДА ТРАНСУРЕТРАЛ УРЕТЕРОЛИТОТРИПСИЯНИНГ САМАРАДОРЛИГИ ВА ХАВФСИЗЛИГИ

Акилов Ф.А., Нуриддинов Х.З., Ходжаев Ш., Усмонов А.И., Наджимитдинов Я.С.

EFFICIENCY AND SAFETY OF TRANSURETHRAL URETEROLITHOTRIPSY IN CHILDREN

Akilov F.A., Nuriddinov H.Z., Hodjaev Sh., Usmonov A.I., Nadjimitdinov Y.S.

Ташкентская медицинская академия

Мақсад: *болаларда ТУУЛТ самарадорлигини аниқлаш ва операциядан кейинги асоратларни тизимлаштириш.* ***Материаллар ва усуллар:*** *2012-йилнинг январидан 2018-йилнинг декабригача бўлган муддатда сийдик йўли тошлари мавжуд 126 та болаларда ўтказилган трансуретрал уретеролитотрипсия (ТУУЛТ) натижалари ретроспектив равишда ўрганилди. Беморларнинг ўртача ёши 12,9±1,6 ташкил этди. 96 та болада (76,2%) тошлар сийдик йўлининг дистал қисмида, 30 та болада эса (23,8%) тошлар сийдик йўлининг ўрта қисмида жойлашган эди.* ***Натижалар:*** *литотрипсиядан сўнг, 120 (95,2%) та болаларда тошлардан ва уларнинг бўлакларидан тўлиқ халос қилишга эришилди. 10 мм дан кичик тошларда stone free кўрсаткичи 100% ни ташкил этди. Асоратлар модификацияланган Clavien-Dindo классификацияси бўйича 34 (27%) ҳолатларда кузатилди.* ***Хулоса:*** *болаларда ТУУЛТ сийдик йўлининг дистал ва ўрта қисмлари тошларини даволаш учун эффектив ва хавфсиз усул эканлиги исботланди.*

Калит сўзлар: *сийдик тош касаллиги, болалар, трансуретрал уретеролитотрипсия, сийдик йўли тошлари, самарадорлик, постоперацион асоратлар.*

Purpose: *to evaluate the effectiveness of TUUL in children and systematize postoperative complications.* ***Materials and methods:*** *A retrospective study of the results of transurethral ureterolithotripsy (TUUL) was performed in 126 children with ureteral stones from January 2012 to December 2018. The average age of the patients was 12.9 ± 1.6 years. The stones were located in the distal ureter in 96 (76.2%) children and in the middle ureter in 30 (23.8%).* ***Results:*** *For stones less than 10 mm in size, stone free was 100%. Complications according to the modified Clavien-Dindo classification were in 34 (27%) cases.* ***Conclusions:*** *TUUL is an effective and safe method in the treatment of children with stones of the distal and middle ureter.*

Key words: *urolithiasis, children, transurethral ureterolithotripsy, ureteral stones, effectiveness, postoperative complications.*

Мочекаменная болезнь в странах Центральной Азии является одним из самых распространенных заболеваний как среди взрослых, так и среди детей. Камни мочеточника у детей становятся причиной больших страданий и нередко приводят к тяжелым осложнениям, в связи с чем необходимо устранение суправезикальной обструкции как можно в более короткие сроки, используя при этом средства с минимальной агрессией [2,11]. Из-за высокого риска рецидива и особенностей анатомии детского возраста при наличии конкрементов в мочевом тракте предпочтение следует отлавать малоинвазивным методам вмешательства [4,5,7].

Использование эндоскопических инструментов для удаления камней расположенных в мочеточнике у детей многие урологи считали сложной операцией. Поэтому длительное время полагали, что экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия (ЭУВЛ) является методом первой линии при лечении детей с камнями мочеточника. За последнее десятилетие мнение детских урологов изменилось. Сравнительная оценка результатов ЭУВЛ и уретеролитотрипсии показала, что эндоскопический метод удаления камней, особенно при их размерах более 10 мм, значительно эффективнее [5,6]. Методом выбора в подобных ситуациях является избавление пациентов от камней с помощью эндоскопических инструментов. С появлением инструментов малого калибра трансуретральную уретеролитотрипсию (ТУУЛТ) при камнях мочеточника у детей урологи считают методом выбора, который позволяет полностью избавить от них в короткие сроки [6,13].

Несмотря на доказанную эффективность, уретеролитотрипсия, как и любое другое малоинвазивное вмешательство, может сопровождаться осложнениями. Однако до настоящего времени нет единого мнения, каким образом распределить послеоперационные осложнения по степени тяжести, что затрудняет выполнение сравнительного анализа результатов уретеролитотрипсии, произведенных в различных клиниках. Широкое распространение получила среди хирургов и в модифицированном виде применяется урологами классификация осложнений Clavien – Dindo [3]. Более того, European Association of Urology считает необходимым применение данной шкалы при изучении осложнений урологических операций [9]. Оценка осложнений уретеролитотрипсии с использованием данной классификации была использована у взрослых пациентов с камнями мочеточника [1,8]. Несмотря на эти предложения в настоящее время отсутствуют стандартные рекомендации или критерии для гра-

дации хирургических осложнений в области детской урологии. Следует подчеркнуть, что классификация Clavien – Dindo позволяет стандартизировать только послеоперационные осложнения, тогда как попытка адаптировать интраоперационные осложнения под данную классификацию могут привести к искажению результатов исследования.

Цель исследования

Оценка эффективности ТУУЛТ у детей и систематизация послеоперационных осложнений с использованием модифицированной классификации Clavien – Dindo.

Материал и методы

Проведено ретроспективное изучение результатов ТУУЛ, выполненной у 126 детей с камнями мочеточника за период с января 2012 г. по декабрь 2018 г. Средний возраст пациентов – 12,9±1,6 года (диапазон от 5 до 18 лет). В возрасте до 7 лет был 21 (16,7%) ребенок, 105 (83,3%) детей были отнесены к старшей возрастной группе. Девочек было 35 (34%), мальчиков 91 (72,2%).

Уретеролитотрипсию выполняли с помощью ригидного уретероскопа 8 Ch под общей анестезией. У 96 (76,2%) детей камни были расположены в дистальном отделе мочеточника, у 30 (23,8%) в среднем отделе. Больные с камнями, расположенным в проксимальном отделе мочеточника, в исследование включены не были, так как удаление камней в подобных случаях в нашем центре выполняют антеградным доступом. Средний размер конкрементов – 10,3±0,4 мм (от 7 до 16 мм). Камень был расположен в левом мочеточнике у 56 (44,4%) пациентов, в правом – у 70 (55,6%).

Перед операцией всем больным выполняли ультрасонографию мочевого тракта, обзорную и внутривенную урографию. Компьютерную томографию применяли в тех случаях, когда с помощью других радиологических методов исследования не удавалось выявить конкремент и определить функцию почки со стороны поражения. ТУУЛТ были подвергнуты больные только при наличии функции почек по данным экскреторной урографии, в том числе с нормальным уровнем мочевины и креатинина в сыворотке крови. При наличии пиурии проводили антибактериальную терапию в зависимости от микрофлоры и ее чувствительности к препаратам, вмешательство осуществляли при кратном уменьшении количества лейкоцитов в моче. Все больные в зависимости от размера камня были разделены на две группы: менее 10 мм и боле 10 мм.

Фрагментацию камня осуществляли с помощью гольмиевого лазера (Acctech, Китай) в 80% случаев, у остальных больных для этой цели использовали пневматический литотриптор (Electro Medical Systems S.A., Швейцария). После операции устанавливали уретральный катетер, который удаляли на 2-3-и сутки. Следует отметить, что ТУУЛТ выполняли два уролога с большим стажем работы, которые имеют опыт эндоурологических операций у взрослых больных и прошли специализацию по детской урологии.

Статистическая обработка материала выполнялась с помощью программы MS Office Excel 2007, Stat Soft Statistica 8.0 с использованием критерия Стьюдента и Фишера.

Результаты

После ТУУЛТ полностью избавить детей от камней и их фрагментов удалось 120 (95,2%) детей. Следует отметить, что у пациентов с камнями менее 10 мм показатель stone free составил 100%, причем в 94,7% случаев конкременты локализовались в дистальном отделе мочеточника. Средняя длительность оперативного вмешательства при камнях размерами менее 10 мм составила 46,5±12,4 минут, при размерах конкремента более 10 мм – 64,7±16,5 мин ($p>0,05$).

Каменная дорожка протяженностью от 2 до 25 мм, которая располагалась в дистальном отделе мочеточника, после ТУУЛТ выявлена у 3 (2,4%) больных, при этом размеры фрагментов камней не превышали 2-3 мм. Однако клинических проявлений обструкции суправезикального отдела мочевого тракта у этих детей не наблюдалось, от фрагментов камней удалось избавить их, используя альфа1-адреноблокаторы. Таким образом, с помощью ТУУЛ удалось полностью удалить камни и их фрагменты у 123 (97,6%) детей. Дополнительных вмешательств после ТУУЛТ ни одному больному не потребовалось.

Согласно модифицированной классификации Clavien – Dindo, в послеоперационном периоде после ТУУЛ у 34 (27%) больных наблюдали отклонение от стандартного течения, что было расценено нами как осложнение (табл.). Гипертермия, при которой для снижения температуры тела применяли литическую терапию, без признаков обострения инфекции мочевого тракта (ИМТ) наблюдалась у 6 (4,7%) больных. При наличии гематурии, продолжающейся более 3-х дней, только у 3 (2,4%) пациентов возникла необходимость в проведении инфузионной терапии, однако гемостатические или диуретические препараты при лечении этих больных использованы не были. Клинико-лабораторное обострение пиелонефрита, которое сопровождалось повышением температуры тела более 38ºС на протяжении 24 часов после ТУУЛТ, увеличением количества лейкоцитов в моче, наблюдали у 7 (5,5%) детей. Коррекция антибактериальной и инфузионная терапия позволила купировать пиелонефрит у 6 больных. Однако у 1 (0,8%) ребенка обострение инфекции мочевого тракта привело к ССВО, что послужило поводом для перевода его в отделение интенсивной терапии. Причиной такой ситуации явилось нарушение функции нефростомического дренажа из-за его транспозиции. Больному в условиях операционной под внутривенным наркозом выполнена замена дренажа. Усиление антибактериальной терапии и адекватное дренирование полостей почки в этом случае позволило избежать более тяжелых осложнений. Из-за боли в области уретры и наличия нефростомического дренажа у 12 (9,5%) больных применяли НПВС в течение 3-4-х суток.

Таблица

Распределение пациентов в зависимости от характера осложнений после ТУУЛТ согласно модифицированной классификации Clavien – Dindo, n=126

Степень	Осложнение	Число больных, абс. (%)
I	Гипертермия	6 (4,7)
	Транзиторное повышение уровня креатинина в сыворотке крови	-
	Гематурия, потребовавшая применения гемостатиков, дополнительной инфузионной терапия, диуретиков	3 (2,4)
II	Клинико-лабораторное обострение хронического пиелонефрита	6 (4,7)
	Потребность в НПВС в течение более чем 48 ч после оперативного вмешательства	12 (9,5)
	Обструкция и почечная колика, обусловленная свертками крови, потребовавшая дополнительной консервативной терапии	-
IIIa	Гемотрансфузия	-
	Каменная дорожка	4 (3,2)
IIIb	Установка Double-J (из-за отека слизистой мочеточника) на длительный срок	-
	Замена нефростомического дренажа	1 (0,8)
	Уринома	-
IVa	Недостаточность функции одного органа (включая необходимость выполнения гемодиализа)	-
IVb	Уросепсис (в том числе ССВО) Полиорганная недостаточность	1 (0,8)
V	Смерть пациента	-

Также нами изучены некоторые факторы, которые могли оказать влияние на частоту осложнений. На частоту послеоперационных осложнений при выполнении ТУУЛТ у детей не оказывали влияния пол пациента, сторона и уровень расположения камня в мочеточнике, наличие инфекции мочевого тракта. Тем не менее, возраст пациентов (младшая возрастная группа), размеры камня и длительность оперативного вмешательства явились существенными факторами, увеличивающими частоту осложнений. Так, при размерах камней до 10 мм осложнения встречались у 13 (17,6%) больных, при размере конкремента более 10 мм осложнения наблюдались почти в 2 раза чаще – у 24 (46,2) детей ($p>0,01$). При длительности оперативного вмешательства 46,5±12,4 мин и 64,7±16,5 мин частота осложнений составила соответственно 16,1 и 48,1% ($p>0,05$)

Следует отметить, что длительность пребывания в стационаре пациентов с осложнениями была больше, чем тех больных, у которых течение послеоперационного периода не отклонялось от принятого стандарта (соответственно 3,4±0,2 и 5,6±0,4 дня, $p>0,05$).

Обсуждение

Уретеролитотрипсия в настоящее время признана одним из самых эффективных и безопасных методов лечения детей с камнями мочеточника, в том числе дошкольного возраста [9]. Самый большой опыт применения уретероскопии у детей на сегодняшний день имеют H.S. Dogan и соавт. [4], которые выполнили оперативные вмешательства с использованием полуригидного эндоскопа у 642 пациентов в возрасте от 4-х месяцев до 17 лет. Эффективность уретеролитотрипсии составила 90,3%. Авторы использовали классификацию Satava (для оценки интраоперационных осложнений), при этом общий показатель осложнений составил 8,4%, причем половина случаев были интраоперационными. При одномерном анализе на частоту осложнений, которые согласно классификации Clavien отнесены к I, II и III степени, оказали влияние длительность оперативного вмешательства, возраст пациента, опыт хирурга, наличие внутреннего мочеточникового стента, размеры камня. Однако многомерный анализ показал, что только продолжительность операции был единственным статистически значимым параметром, влияющим на частоту осложнений. Мы выполняли удаление камней из мочеточника, используя жесткий уретероскоп и, возможно, поэтому возраст пациентов (младшая возрастная группа), размеры камня и длительность оперативного вмешательства послужили существенными факторами, увеличивающими частоту осложнений.

Для фрагментации камня используют различные методы литотрипсии. Так, A. Halinski и соавт. [7] уретеролитотрипсию выполнили у 87 детей дошкольного возраста. Полностью избавить от камней удалось 93,3% из них. Согласно классификации Clavien – Dindo из осложнений наблюдались микроскопическая гематурия I степени (9,2%) и гипертермия. В 80% случаев литотрипсию мы выполняли с помощью лазера, гипертер-

мия у детей после ТУУЛТ была вследствие обострения ИМТ, при этом существенное значение имело нарушение уродинамики верхнего мочевого тракта. Подобная ситуация может быть причиной ССВО, что мы наблюдали в одном случае, хотя, по данным A. Halinski и соавт. [7], сепсиса не было ни у одного ребенка. Авторы считают, что современные минимально инвазивные методы должны быть использованы опытными детскими урологами и в клиниках с большим объемом эндоурологических операций.

Наличие внутреннего мочеточникового стента оказывает влияние на показатель частоты осложнений при использовании классификации Clavien – Dindo (увеличивается число случаев степени I и II). Несмотря на этот факт, многие урологи считают необходимым применять стент из-за возможного отека устья мочеточника после вмешательства, особенно в тех случаях, когда выполняют баллонную дилатацию. Мы не использовали расширение устья мочеточника с помощью дополнительных инструментов, а выполняли его дилатацию только с помощью тубуса уретероскопа. Поэтому и в том числе из-за необходимости выполнения повторного вмешательства для удаления мочеточникового стента мы использовали стент только на начальных этапах применения ТУУЛТ у детей, того как в последующем отказались от дренирования верхнего отдела мочевого тракта с помощью этого устройства. Более того мы присоединяемся к мнению I. Mokhless и соавт. [10], которые считают, что использование после удаления камня мочеточникового стента у детей нередко приводит к дискомфорту ("stent syndrome"), являясь причиной применения дополнительных медикаментозный средств и требуя повторной анестезия для его удаления.

Еще одно обстоятельство, которое позволяет отказаться от мочеточникового стента, если длительность операции не превышает 90 минут, и изменения в мочеточника из-за камня носят минимальный характер [10]. Также мы согласны с мнением E.M. Galal и соавт. [6], которые рекомендуют применять стент при интраоперационных осложнениях (перфорация мочеточника). Длительность ТУУЛТ, по нашим данным, не превышала 70 мин, не было повреждения стенки мочеточника, поэтому мы считаем, что отказ от стентирования мочеточника был оправданным.

Следует отметить, что все оперативные вмешательства в центре урологии выполняли урологи, имеющие большой опыт подобных операций у взрослых больных. Мы сомневались, следует ли уделять этому внимание, однако обнаружили публикацию S. Sforza и соавт. [12], посвященную этой теме. Авторы пришли к заключению, что опытный эндоуролог, практикующий во взрослой урологии, также способен выполнить ТУУЛТ у детей. Возможно, подобная ситуация явилась одной из причин небольшого количества осложнений после ТУУЛТ, выполненной у детей.

Заключение

Трансуретральная уретеролитотрипсия является эффективным и безопасным методом лечения детей с камнями, расположенными в дистальном и среднем отделах мочеточника. Несмотря на то, что показатель осложнений, по нашим данным, составил 27%, тем не менее, их можно было легко устранить (степень I, II, III), и они не оказали существенного влияния на качество жизни детей. Возраст пациентов (младшая возрастная группа), размеры камня и длительность оперативного вмешательства стали существенными факторами, увеличивающими частоту осложнений. Конечно, на результаты ТУУЛТ влияют опыт хирурга, который выполняет эндоурологические вмешательств, и врачей, непосредственно участвующих в операции (анестезиолога). Более того, учитывая, что применение эндоскопического оборудования является технически сложной манипуляцией, подобные вмешательства целесообразно выполнять в центрах, где имеется большой опыт подобных вмешательств. Использование модифицированной классификации Clavien – Dindo для оценки послеоперационных осложнений позволяет объективно сравнить результаты разных авторов, однако следует внести соответствующие изменения, касающиеся результатов применения ТУУЛТ у детей.

Литература

1. Мамедов Э.А., Дутов В.В., Базаев В.В. и др. Адаптация классификации Clavien – Dindo при осложнениях контактной уретеролитотрипсии // Урология. – 2019. – №3. – С. 84-88.
2. De Dominicis M., Matarazzo E., Capozza N. et al. Retrograde ureteroscopy for distal ureteric stone removal in children // Brit. J. Urol. Int. – 2005. – Vol. 95, №7. – P. 1049-1052.
3. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey // Ann. Surg. – 2004. – Vol. 240. – P. 205-213.
4. Dogan H.S., Onal B., Satar N. et al. Factors affecting complication rates of ureteroscopic lithotripsy in children: results of multi-institutional retrospective analysis by Pediatric Stone Disease Study Group of Turkish Pediatric Urology Society // J .Urol. – 2011. – Vol. 186, №3. – P. 1035-1040.
5. Fong Y.K., Ho S.H., Peh O.H. et al. Extracorporeal shockwave lithotripsy and intracorporeal lithotripsy for proximal ureteric calculi--a comparative assessment of efficacy and safety // Ann. Acad. Med. Singapore. – 2004. – Vol. 33, №1. – P. 80-83.
6. Galal E.M., Fath El-Bab T.K., Abdelhamid A.M. Outcome of ureteroscopy for treatment of pediatric ureteral stones // J. Pediatr. Urol. – 2013. – Vol. 9, №4. – P. 476-478.
7. Halinski A., Halinski A., Zaniew M. et al. Interest of URS-L in the Treatment of Ureterolithiasis in Preschool Children // Front. Pediatr. – 2019. – Vol. 6, №7. – P. 324.
8. Mandal S., Goel A., Singh M.K. et al Clavien classification of semirigid ureteroscopy complications: a prospective study // Urology. – 2012. – Vol. 80, №5. – P. 995-1001.
9. Mitropoulos D., Artibani W., Graefen M. et al. Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: an ad hoc EAU Guidelines Panel Assessment and Recommendations // Europ. Urol. – 2012. Vol. 61, №2. – P. 341-349.
10. Mokhless I., Marzouk E., Thabet Ael-D. Ureteroscopy in infants and preschool age children: technique and preliminary results // Cent. Europ. J. Urol. – 2012. – Vol. 65, №1. – P. 30-32.
11. Raza A., Smith G., Moussa S., Tolley D. Ureteroscopy in the management of pediatric urinary tract calculi // J. Endourol. – 2005. – Vol. 19. – P. 151.
12. Sforza S., Tuccio A., Grosso A.A. Could surgical experience of adult endourologist overcome the learning curve of retrograde intrarenal surgery in children? // Urolithiasis. – 2019. – Vol. 19.
13. Tekgül S., Dogan H.S., Hoebeke P. et al. Guidelines on Paediatric Urology. European Society for Paediatric Urology // Europ. Assoc. Urol. – 2016. – Vol. 2.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ УРЕТЕРОЛИТОТРИПСИИ У ДЕТЕЙ

Акилов Ф.А., Нуриддинов Х.З., Ходжаев Ш., Усмонов А.И., Наджимитдинов Я.С.

Цель: *оценка эффективности ТУУЛТ у детей и систематизация послеоперационных осложнений с использованием модифицированной классификации Clavien – Dindo.* ***Материал и методы:*** *ретроспективно изучены результаты трансуретральной уретеролитотрипсии (ТУУЛТ) у 126 детей с камнями мочеточника за период с января 2012 г. по декабрь 2018 г. Средний возраст пациентов 12,9±1,6 года. Камни были расположены в дистальном отделе мочеточника у 96 (76,2%) детей, в среднем у 30 (23,8%).* ***Результаты:*** *при камнях размерами менее 10 мм показатель stone free составил 100%. Осложнения согласно модифицированной классификации Clavien – Dindo наблюдались у 34 (27%) оперированных.* ***Выводы:*** *ТУУЛТ является эффективным и безопасным методом лечения камней дистального и среднего отделов мочеточника у детей.*

Ключевые слова: *мочекаменная болезнь, дети, трансуретральная уретеролитотрипсия, камни мочеточника, эффективность, послеоперационные осложнения.*

УДК: 616.453-008.61-006

КОРТИКОСТЕРОМА: КЛИНИКО-ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ

Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю.

КОРТИКОСТЕРОМА: КЛИНИК-ЁШ ЖИҲАТЛАРИ

Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю.

CORTICOSTEROMA: CLINICAL AGING ASPECTS

Alimoukhamedova G.A., Khalimova Z.Yu.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Ё.Х. Туракулова

Мақсад: *кортизол секреция қилувчи буйрак усти бези ўсмаларида клиник-ёш хусусиятларини ўзига хослигини ўрганиш.* ***Материаллар ва усуллар:*** *мазкур тадқиқотнинг асосини кортикостеромали 45та бемор ташкил қилди. Улардан 11 (24,4%) эркак ва 34 (75,6%) аёллар бўлиб, беморларнинг ўртача ёши 27,5±10,5га тўғри келди. 45 бемордан 5 (11,2%) - болалар. Ҳамма беморларга умумклиник, биохимик, гормонал ва инструментал текширувлар ўтказилди.* ***Натижалар:*** *кортикостеромалар асосан ёшларда 18дан 44ёшгача (84,4%; χ^2=40,0; p<0,0001) ва гендер тақсимоти бўйича кўпроқ аёлларда учраши кузатилди (3:1). Болалар ва 44 ёшдан катта шахсларда ўсмалар нисбатан кам учради, назоратдаги 5 (11,2%) ва 2 (4,4%) ҳолатга мос равишда. Бизнинг кузатувларимизда кортикостеромаларнинг яққол клиник кўриниши артериал гипертензия (АГ) бўлиб, назоратдаги 91,1% беморда учради. Кечиш характери бўйича АГ худди гипертония касаллигидаги артериал гипертензияга ўхшаб, аста-секин ривожланиши ҳамда систолик ва диастолик артериал қон босимнинг мутаносиб равишда кўтарилиши билан намоён бўлди. АГнинг давомийлиги ўртача 2,7±3,1ёшни ташкил қилди. Болаларда кортикостероманинг манифест кўринишида тана вазнининг ортиши шу билан бирга бўй ўсишнинг йўқлиги кенг тарқалган асосий белгилардан бири бўлиши педиатрларни диққатини тортиши ва касалликни қидиришга йўналтириши керак.* ***Хулоса:*** *кортикостерома клиник кўринишининг кенг спектрлиги ҳамда бир қатор бошқа касалликларда учрайдиган носпецифик ва гиперкортизолизм учун характерли яққол специфик кўриниши билан характерланади. Кортикостеромаларни клиник кўринишининг кўп турлилиги ва ўзгарувчанлиги бўлиши уни ўз вақтида ташхислашни қийинлаштиради, бу эса касалликни узоқ чўзилишига, шу билан бирга асоратларнинг кўпайиши ва ўлимга олиб келади.*

Калит сўзлар: буйрак усти бези ўсмалари, Кушинг синдроми, гиперкортизолемия, артериал гипертензия.

Objective: *Was to study clinical aging characteristics of cortisol secreting formations in adrenals.* ***Subjects and methods:*** *45 patients with corticosteroma served the basis for the given study. Among them, there were 11 (24.4%) men and 34 (75.6%) women, with the average age 27.5±10.5 years old. Five (11.2%) out of 45 patients were children. All the patients had common clinical, biochemical, hormonal, and instrumental tests.* ***Results:*** *Corticosteromas were observed mostly in young age from 18 to 44 years old (84.4%; χ^2=40.0; p<0.0001), and according to gender distribution more often among women (3:1).in children and people above 44 these tumors were detected less often, 5 (11.2%) and 2 (4.4%) cases, respectively. The most often clinical manifestation of corticosteroma in our study was arterial hypertension (AH), observed in 91.1% of the patients. According to the progression mode AH was similar to one observed in case of hypertonic disease and had a gradual development, proportional rise of systolic and diastolic AP. Average duration of AH was 2.7±3.1 years. In children, the basic most prevalent symptom in manifestation of corticosteroma was gaining body mass with no growth in height, which should serve a sign for pediatricians for a targeted search for the disease.* ***Conclusion:*** *Corticosteromas characterized by a wide spectrum of clinical manifestations varying from non-specific ones, observed in some other pathologies, up to clear specific manifestations, characteristic for hypercortisolism. Multitude and variability of clinical manifestations of corticosteroma make its duly diagnostics difficult, and that is reflected in the duration of the disease, by these means increasing the number of complications and lethal outcomes.*

Key words: *adrenal tumors, Cushing syndrome, hypercortisolemia, arterial hypertension.*

Синдром Кушинга, который является результатом длительной чрезмерной секреции кортизола, представляет собой совокупность сложных симптомов и обусловливает значительную заболеваемость и смертность [2,3,6,12]. Эндогенный гиперкортицизм включает АКТГ-зависимую и АКТГ-независимую формы. Последняя встречается в 15-20% случаев и обычно представлена односторонними аденомами или карциномами надпочечников, сопровождающимися автономной секрецией кортизола [7,8,11,13]. Аденомы надпочечников – распространенные причины автономной секреции кортизола, при этом у пациентов часто могут отсутствовать явные симптомы гиперкортицизма. Но даже без проявления клинически явных фенотипических изменений последствия гиперкортизолизма могут быть существенными. Длительная гиперкортизолемия связана с повышенным риском диабета, гипертонии, переломов, сердечно-сосудистых событий и смерти [3,9,10,15].

Симптомы гиперкортизолизма чрезвычайно разнообразны и могут проявляться в разной комбинации и с разной степенью выраженности. Клинические признаки заболевания можно разделить на специфические и неспецифические. При этом специфические симптомы гиперкортицизма

могут отсутствовать у 50% больных. Преобладание неспецифических признаков и симптомов затрудняет своевременную диагностику заболевания. [1,7,8]. Клинические проявления кортикостеромы зависят от возраста пациента, а также от продолжительности и степени гиперкортизолизма [11,14] и отличаются полиморфностью.

Синдром Кушинга, вызванный кортизолсекретирующей опухолью надпочечника, ассоциируется с более высоким риском артериальной гипертензии (АГ), увеличением массы тела, нарушением углеводного обмена, дислипидемией, ишемической болезнью сердца, инсультом, остеопорозом, миопатией, гипогонадизмом, которые могут быть обратимыми после удаления опухоли, в зависимости от возраста пациента, предшествующих состояний, времени воздействия гиперкортизолемии [4,5].

Цель исследования

Изучение клинико-возрастных особенностей кортизолсекретирующих образований надпочечников.

Материал и методы

Среди обследованных нами 282 пациентов с различными образованиями надпочечников, которые находились на амбулаторном и стационарном лечении в РСНПМЦ эндокринологии МЗ РУз в 2000-2018 гг., 45 (16%) пациентов составили группу с кортикостеромами. В данной группе было 11 (24,4%) мужчин и 34 (75,6%) женщины, средний возраст 27,5±10,5 года. Из 45 пациентов было 5 (11,2%) детей.

Всем пациентам с образованиями надпочечников проводили общеклинические, биохимические, гормональные и инструментальные исследования.

Обследование больных с эндогенным гиперкортицизмом проводили в следующей последовательности: на первом этапе мы подтверждали наличие синдрома гиперкортицизма путем исследования концентрации кортизола крови с определением его ритма секреции в 8.00 и в 21.00 ч, а также суточной экскреции кортизола с мочой. Наличие эндогенного гиперкортицизма устанавливали проведением малой дексаметазоновой пробы с 1 мг дексаметазона. Далее с целью дифференцирования АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого синдрома Кушинга определяли АКТГ крови, в ряде случаев проводили большую дексаметазоновую пробу (8 мг дексаметазона). Последующая топическая диагностика осуществлялась визуализацией гипофиза и надпочечников. В пользу кортикостеромы свидетельствовали повышение нормативных показателей кортизола крови, нарушение ритма его секреции, повышение суточной экскреции кортизола с мочой, отсутствие подавления кортизола в пробе с 1 мг дексаметазона, а также низкие уровни АКТГ, отсутствие подавления кортизола в большой дексаметазоновой пробе и наличие объемного образования надпочечника на МСКТ.

Для оценки особенностей клинических проявлений использовали показатели среднего и стандартного отклонения (M±SD), а также частоту встречаемости изучаемых признаков. Оценивалось соответствие числовых данных нормальному закону распределения. Различия между сравниваемыми средними значениями независимых и зависимых выборок проводилось по однофакторному анализу «ANOVA». Для анализа достоверности различий между качественными признаками использовали критерий χ^2. Достоверный уровень для всех использованных анализов устанавливался как $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Для изучения возрастных особенностей больные кортикостеромой были распределены согласно возрастной классификации ВОЗ от 2017 г. (табл. 1).

Таблица 1

Возрастно-половой состав больных кортикостеромой (ВОЗ, 2017), абс. (%)

Возраст	Мужчины, n=11	Женщины, n=34	Всего, n=45
Детский до 18 лет	3 (37,3)	2 (5,9)	5 (11,2)
Молодой 18-44 года	8 (72,7)*	30 (88,3)*	38(84,4)*
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Средний 45-59 лет	-	1 (2,9)	1 (2,2)
Пожилой 60-74 года	-	1 (2,9)	1 (2,2)
Старческий 75-90 лет		-	-

Примечание. ** – статистически значимые значения внутри групп.*

Как свидетельствуют данные таблицы, кортикостеромы у женщин встречались в 3 раза чаще, чем у мужчин (соответственно 75,6 и 24,4%), что согласуется с данными литературы [13,14]. Причем как среди мужчин, так и среди женщин наиболее часто поражаются лица молодого возраста от18 до 44 лет (84,4%; $\chi^2=40,0$; $p<0,0001$). Среди детей и лиц старше 44 лет эти опухоли встречались гораздо реже – соответственно 5 (11,2%) и 2 (4,4%).

Многочисленность и изменчивость клинических проявлений кортикостером затрудняет их своевременную диагностику, что находит отражение в длительности заболевания, то есть в сроках от появления первых симптомов до установления правильного диагноза. Лишь у 11 (24,4%) пациентов диагноз был установлен в сроки до 1-го года от начала заболевания. У 26 (57,8%) пациентов для этого потребовалось от 1-го года до 5 лет. У 6 (13,3%) больных правильный диагноз был установлен в сроки от 5 до 10 лет, что, конечно, отразилось на результатах лечения. И, наконец, 2 (4,4%) больных для установления правильного диагноза потребовалось более 10 лет. При этом нами установлено, что независимо от длительности заболевания преобладающее число пациентов приходилось на возраст 18-44 лет, причем при длительности заболевания до 5 лет преобладали женщины, тогда как при длительности заболевания ≥5 лет соотношение мужчин и женщин составило 1:1.

21 (46,7%) пациент первично обратился за медицинской помощью к эндокринологу. 3 (6,7%) больных ранее не лечились и за медицинской помощью не обращались, а образование надпочечника было выявлено в ходе диспансеризации при УЗИ. 6 (13,3%) больных длительно обследовались и лечились у терапевта, 4 (8,9%) у гинеколога, 3 (6,7%) у кардиолога, 2 (4,4%) у невропатолога, 2 (4,4%) у уролога, 2 (4,4%) у травматолога, 1 (2,2%) у ревматолога. Причем последние пациенты лечились у врачей смежных специальностей по

поводу гипертонической болезни, ожирения, хронического пиелонефрита, мочекаменной болезни, ИБС, компрессионных переломов, нарушения менструального цикла, репродуктивных нарушений.

Хотя этиология кортикостером, как и большинства других опухолей надпочечников, неизвестна, у части больных анамнестически выявлена связь начала заболевания с предшествующей беременностью (4; 8,9%) и родами (1; 2,2%), абортом (1; 2,2%), операциями (1; 2,2%), стрессовым фактором (12; 26,7%), перенесенными инфекциями (1; 2,2%), применением гормональных препаратов (2; 4,4%). 23 (51,1%) заболевание ни с чем не связывали.

При изучении анамнеза жизни больных нами установлено, что 27 (60%) из них имели низкую физическую активность, 5 (11,1%) злоупотребляли курением, 29 (64,4%) нерационально питались, 1 (2,2%) потреблял соль в больших количествах. 13 (28,9%) пациентов в анамнезе имели также хронический пиелонефрит, 3 (6,7%) – доброкачественные новообразования, 1 (2,2%) – злокачественное образование, 2 (4,4%) – гипертонический криз, 1 (2,2%) – ИБС, 7 (15,6%) – сахарный диабет (СД), 10 (22,2%) – мочекаменную болезнь (МКБ), 7 (15,6%) – ожирение, 1 (2,2%) – атеросклероз сосудов, 1 (2,2%) – инсульт, 1 (2,2%) – транзиторные ишемические атаки (ТИА), 5 (11,1%) – компрессионные переломы, 6 (13,3%) – микроаденому гипофиза.

При анализе семейного анамнеза пациентов сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у родственников выявлены у 7 (15,6%) мужчин до 55 лет, у 13 (28,9%) женщин 65 лет, в частности гипертоническая болезнь (ГБ) имела место у 18 (40%), инсульт – у 6 (13,3%), ИБС – у 5 (11,1%), гипертонический криз – у 1 (2,2%), инфаркт миокарда – у 2 (4,4%). У 6 (13,3%) были онкозаболевания случаях, у 7 (15,6%) СД, у 2 (4,4%) заболевания почек, - у 1 (2,2%) синдром Кушинга.

Определенный интерес представляет выяснение характера ранних проявлений кортикостером, что в свою очередь позволило бы в некоторой степени облегчить их раннюю диагностику. Наиболее характерным признаком манифеста кортикостеромы в наших наблюдениях являлась АГ, которая наблюдалась у 18 (40%) пациентов. Почти одинаково часто в дебюте заболевания встречались нарушения половой функции (10; 22,2%) и прибавка массы тела (13; 28,9%). Несколько реже заболевание начиналось с болей в животе, изменения внешности. В одном случае диагноз кортикостеромы был выставлен при обследовании пациента с острым нарушением мозгового кровообращения, который длительно наблюдался у невропатолога по поводу гипертонической болезни.

У пациентов с кортизолсекретирующими аденомами надпочечников отмечаются нарушения со стороны почти всех органов и систем, что объясняется характером и действием кортизола. При этом можно выделить ряд характерных нарушений, таких как репродуктивные, кардиоваскулярные, кожно-трофические, остеопоротические, гематологические. Однако, по данным литературы, сравнительно немного наблюдений, позволяющих сделать четкие заключения о частоте отдельных симптомов и их диагностической значимости. В связи с этим мы сочли целесообразным провести детальный анализ клинических проявлений кортикостером.

Наиболее частым клиническим проявлением кортикостеромы в наших наблюдениях являлась АГ, наблюдавшаяся у 91,1% больных. Средний возраст пациентов на манифестный период АГ составил 25,3±10,2 года, причем у 40 (88,8%; χ^2=51,4; p<0,0001) больных первое повышение АД наблюдалось в возрасте до 45 лет, и только у 1 (2,2%) пациента – после 45 лет. При этом имелась положительная прямая корреляция между возрастом на момент дебюта АГ и систолическим АД (САД) (r = 0,35; p = 0,03). Цифры САД и диастолического АД (ДАД) варьировали в пределах от 140-250/90-150 мм рт. ст. При этом средний уровень максимального САД составил 158,7±35,6 мм рт. ст., максимального ДАД – 101,1±18,7 мм рт. ст. Средние значения САД/ДАД составили 140,2±17,9/89,3±12,1 мм рт. ст. При этом максимальные и средние уровни АД в группе кортикостером были значимо выше (p<0,0001), чем у лиц контрольной группы без АГ (табл. 2).

Таблица 2

Клиническая характеристика наблюдаемых больных (однофакторный дисперсионный (ANOVA) и попарный анализ)

Показатель	Контроль, n=46		Кортикостеромы, n=45	p
	без АГ, n=24	с АГ n=22		
Возраст, лет	39,6±11,1	41,3±6,9	27,5±10,5*	<0,0001
САД (макс), мм рт. ст.	122,4±5,4	157,7±13,1*	158,7±35,6*	<0,0001
ДАД (макс), мм рт. ст.	77,1±4,6	98,2±8,0*	101,1±18,7*	<0,0001
САД (среднее), мм рт. ст.	119,6±6,9	143,6±7,9*	140,2±17,9*	<0,0001
ДАД (среднее), мм рт. ст.	69,3±4,8	91,8±3,9*	89,3±12,1*	<0,0001
Длительность АГ	-	3,3±2,0	2,7±3,1	0,41
Возраст на момент АГ, лет	-	38,0±7,0	25,3±10,2*	<0,0001
Длительность заболевания, лет	-	-	2,4±2,9	
ИМТ, кг/м^2	23,8±2,6	24,5±2,7	29,6±5,8*	<0,0001

Примечание. *Данные представлены в виде M±SD; * – p<0,001.*

По характеру течения АГ была схожа с таковой при ГБ и проявлялась постепенным развитием, пропорциональным повышением САД и ДАД. Однако, у 6 (13,3%) больных отмечались не свойственные для типичной клинической картины кортикостеромы гипертонические кризы, возникающие на фоне постоянно высоко-

го АД. Более половины (64,4%; χ^2=6,4; p=0,01) больных кортикостеромой имели АГ I степени, 22,2% – II степени и лишь 4,4% – III степени. Длительность АГ варьировала от 3-х месяцев до 13 лет, в среднем составляла 2,7±3,1 года. При этом длительность АГ в период до 1-го года, то есть с момента выявления повышенных показателей АД, зафиксирована у 9 (20,0%) пациентов. Длительность АГ от 1-го года до 5 лет установлена у 24 (53,3%) обследованных, от 5 до 10 лет – у 5 (11,1%), свыше 10 лет – у 3 (6,7%). Длительность АГ ≥5 лет в 87,5% случаев наблюдалась у пациентов с длительностью заболевания ≥5 лет (χ^2=18,0; p=0,0001). Так, длительность АГ у пациентов с длительностью заболевания ≥5 лет составила 7,38±3,07 лет (p=0,0001). Длительность АГ существенно коррелировала с длительностью заболевания, то есть с длительностью гиперкортицизма, что отразилось в наличии прямой сильной корреляционной связи между этими параметрами (r = 0,94; p = 0,000).

При этом нами установлено, что при длительности АГ ≥5 лет возраст пациентов был значимо выше, чем в двух других группах сравнения (до 1-го года и от 1-го года до 5 лет) (p=0,04). При проведении корреляционного анализа была обнаружена прямая положительная связь между длительностью АГ и максимальным САД (r = 0,34; p = 0,03) и ДАД (r = 0,33; p = 0,04).

Мы также установили положительную корреляцию между длительностью заболевания и уровнями САД/ДАД, как максимального (r = 0,35; p = 0,02/ r = 0,33; p = 0,03), так и среднего (r = 0,31; p = 0,04/ r = 0,32; p = 0,03). Положительная корреляция между САД, ДАД и длительностью заболевания указывает на вредные последствия продолжительного гиперкортизолизма и значение ранней диагностики и лечения.

Далее, пациенты предъявляли жалобы на быструю прибавку массы тела (34-75,6%). 39 (86,6%) пациентов с кортикостеромой имели ИМТ более 25 кг/м^2, что существенно больше, чем в группах сравнения (без АГ – 8,3%, с АГ – 18,2%). При этом у 23 (51%) больных отмечалась избыточная масса тела, а у 16 (35,6%) – ожирение различной степени. В среднем показатели ИМТ в основной группе составили 29,6±5,8 кг/м^2 (p<0,0001), что значимо выше, чем в группах сравнения. Также была выявлена положительная корреляционная связь возраста пациента с ИМТ (r = 0,36, p = 0,01) и САД (r = 0,32, p = 0,03).

Помимо повышения АД, больные жаловались на головную боль (30; 66,7%), боль в поясничной области (24; 53,3%), сухость во рту (18; 40,0%). Кроме того, пациентов часто беспокоили нарушения в половой сфере, которые проявлялись нарушением менструального цикла (25; 55,6%), снижением потенции (4; 8,9%), снижением либидо (2; 4,4%). Нередко встречались также нейропсихологические проявления, которые проявлялись эмоциональной лабильностью (10; 22,2%), нервозностью (10; 22,2%), нарушением сна (10; 22,2%), депрессией (9; 20,0%), беспокойством (4; 8,9%). Нейромышечные симптомы были представлены мышечной слабостью (16; 35,6%), болью и онемением в руках, ногах (15; 33,3%), полидипсией (14; 31, 1%), полиурией (11; 24,4%), никтурией (4; 8,9%), мышечными судорогами (3; 6,7%).%). Еще 7 (13,3%) пациентов имели изменения на глазном дне в виде гипертонической ангиопатии.

Среди других неспецифических проявлений кортикостером отмечались общая слабость (32; 71,1%), быстрая утомляемость (16;35,6%), боль в костях (14; 31,1%), кардиалгия (11; 24,4%), учащенное сердцебиение (9; 20,0%), головокружение (8; 17,8%), периферические отеки (8; 17,8%), одышка (6; 13,3%), потливость (6; 13,3%), боль в животе (6; 13,3%), снижение остроты зрения (6; 13,3%), дрожь (4; 8,9%), шум в ушах (4; 8,9%), снижение памяти (3; 6,7%), тошнота (3; 6,7%), чувство тревоги и страха (2; 4,4%), ощущение жара (2; 4,4%), огрубение голоса (2; 4,4%), тремор во время кризов АГ (1; 2,2%), гинекомастия (1; 2,2%).

При осмотре пациентов обращали на себя внимание следующие изменения, специфичные для гиперкортицизма, то есть кушингоидное изменение внешности: диспластическое ожирение (41; 91,1%), лунообразное лицо (37; 82,2%), стрии на животе, на внутренней поверхности плеч и бёдер (33; 73,3%), отложение жира в шейном отделе позвоночника и надключичных областях (25; 55,6%), сухость и истончение кожи (20; 44%), угревые высыпания (19; 42,2%), проксимальная мышечная атрофия (15; 33,3%), гирсутизм (14; 31,1%), выпадение волос на голове (14; 31,1%), мраморность кожи (11; 24,4%), петехиальные кровоизлияния (7; 15,5%). При этом специфические симптомы гиперкортицизма могут присутствовать не у всех больных, что может вызывать затруднение в установлении правильного и своевременного диагноза.

В нашем исследовании 11,1% составили дети и подростки. Учитывая их малую численность, достоверность различий по биохимическим, гормональным, визуализационным исследованиям по сравнению с взрослым контингентом оценить было невозможно. Но мы анализировали особенности клинической картины, симптомы манифестации заболевания у детей с кортизолсекретирующими опухолями. Так, по нашим наблюдениям, кортикостеромы у детей диагностировались с опозданием. В большинстве случаев заболевание манифестировало неспецифическими признаками, которые проявлялись прибавкой массы тела (100%), задержкой физического и полового развития (60%), что приводило к выбору наблюдательной тактики и отсутствию своевременной диагностики и лечения. Далее имели место такие клинические симптомы как АГ (80%), матронизм (80%), головная боль (60%), гирсутизм (40%), стрии (40%), гинекомастия (20%), угревые высыпания (20%), аменорея (20%), боль в костях (20%), кардиалгия (20%), нарушение сна (20%), беспокойство (20%), нервозность (20%), частая смена настроения (20%). Итак, основным наиболее распространенным симптом в манифестной картине кортикостером у детей является увеличение массы тела при отсутствии увеличения роста, что должно нацеливать педиатров на целенаправленный поиск заболевания.

Заключение

Как показали полученные нами результаты, кортикостеромы встречались в основном у лиц молодого возраста от 18 до 44 лет (84,4%; χ^2=40,0; p<0,0001), чаще у женщин (3:1). Среди детей и лиц старше 44

лет эти опухоли встречались гораздо реже – соответственно у 5 (11,2%) и 2 (4,4%).

Кортикостеромы характеризовались широким спектром клинических проявлений: от неспецифических, наблюдающихся при ряде других заболеваний, до ярких специфических проявлений, характерных для гиперкортизолизма. Из-за часто имеющихся неспецифических жалоб, которые затрудняли постановку диагноза, пациенты длительное время не получали адекватного лечения.

Наиболее частым клиническим проявлением кортикостеромы в наших наблюдениях являлась АГ, наблюдавшаяся у 91,1% больных, которая является основным фактором, способствующим сердечно-сосудистой заболеваемости. По характеру течения АГ была схожа с таковой при ГБ и проявлялась постепенным развитием, пропорциональным повышением САД и ДАД. Однако в 13,3% наблюдений имели место не свойственные для типичной клинической картины кортикостеромы гипертонические кризы, возникающие на фоне постоянно высокого АД. Длительность АГ в среднем составляла 2,7±3,1 года. Выявлена прямая положительная корреляция между длительностью АГ и максимальным САД ($r = 0,34$; $p = 0,03$) и ДАД ($r = 0,33$; $p = 0,04$). При этом длительность АГ также существенно коррелировала с длительностью заболевания, то есть с длительностью гиперкортицизма ($r = 0,94$; $p = 0,000$). Установлено наличие положительной корреляции между длительностью заболевания и уровнями САД/ДАД, как максимального ($r = 0,35$; $p = 0,02$/ $r = 0,33$; $p = 0,03$), так и среднего ($r = 0,31$; $p = 0,04$/ $r = 0,32$; $p = 0,03$). Положительная корреляция между САД, ДАД и длительностью заболевания указывает на вредные последствия продолжительного гиперкортизолизма и значение ранней диагностики и выбора адекватного лечения.

У детей основным, наиболее распространенным симптомом в манифестной картине кортикостером является увеличение массы тела при отсутствии увеличения роста, что должно нацеливать педиатров на целенаправленный поиск заболевания.

Литература

1. Castinetti F., Morange I., Conte-Devolx B., Brue T. Cushing's disease // Orphanet. J. Rare Dis. – 2012. – Vol. 41, №1.
2. Clayton R.N., Jones P.W., Reulen R.C. et al. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study // Lancet Diab. Endocrinol. – 2016. – Vol. 4. – P. 569-576.
3. Di Dalmazi G., Vicennati V., Garelli S. et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study // Lancet Diab. Endocrinol. – 2014. – Vol. 2, №5. – P. 396-405.
4. Duan K., Gomez Hernandez K., Mete O. Clinicopathological correlates of adrenal Cushing's syndrome // J. Clin. Pathol. – 2015. – Vol. 68 (№3). – P. 175-186.
5. Frustaci A., Letizia C., Verardo R. et al. Cushing Syndrome Cardiomyopathy: Clinicopathologic Impact of Cortisol Normalization // Circ. Cardiovasc. Imag. – 2016. – Vol. 9, №4. – P. e004569.
6. Graversen D., Vestergaard P., Stochholm K. et al. Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis // Europ. J. Int. Med. – 2012. – Vol. 23, №3. – P. 278-282.
7. Lacroix A., Feelders R.A., Stratakis C.A., Nieman L.K. Cushing's syndrome // Lancet. – 2015. – Vol. 386 (9996). – P. 913-927.
8. Loriaux D.L. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome // New Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 376. №15. – P. 1451-1459.
9. Mayo-Smith W.W., Song J.H., Boland G.L. et al. Management of incidental adrenal masses: a white paper of the ACR incidental findings committee // J. Amer. Coll. Radiol. – 2017. – Vol. 14, №8. – P. 1038-1044.
10. Morelli V., Eller-Vainicher C., Palmieri S. et al. Prediction of vertebral fractures in patients with monolateral adrenal incidentalomas // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 101, №7. – P. 2768-2775.
11. Nieman L.K. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening // Europ. J. Endocrinol. – 2015. – Vol. 173. – P. M33-M38.
12. Santos A., Resmini E., Gómez-Ansón B. et al. Cardiovascular risk and white matter lesions after endocrine control of Cushing's syndrome // Europ. J. Endocrinol. – 2015. – Vol. 173. – P. 765-775.
13. Sharma S.T., Nieman L.K., Feelders R.A. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management // Clin. Epidemiol. – 2015. – Vol. 7. – P. 281-293.
14. Wagner-Bartak N.A., Baiomy A., Habra M.A. et al. Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation // Amer. J. Roentgenol. – 2017. – Vol. 209. – P. 19-32.
15. Yorke E., Atiase Y., Akpalu J., Sarfo-Kantanka O. Screening for Cushing syndrome at the primary care level: what every general practitioner must know // Int. J. Endocrinol. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1547358.

КОРТИКОСТЕРОМА: КЛИНИКО-ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ

Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю.

Цель: *изучение клинико-возрастных особенностей кортизолсекретирующих образований надпочечников.* ***Материал и методы:*** *под наблюдением были 45 пациентов с кортикостеромами, из них было 11 (24,4%) мужчин и 34 (75,6%) женщины, средний возраст больных 27,5±10,5 года. Детей было 5 (11,2%). Всем пациентам проводили общеклинические, биохимические, гормональные и инструментальные исследования.* ***Результаты:*** *кортикостеромы встречались в основном в молодом возрасте от 18 до 44 лет (84,4%; $\chi2=40,0$; $p<0,0001$), чаще у женщин (3:1). Среди детей и лиц старше 44 лет эти опухоли встречались гораздо реже: соответственно у 5 (11,2%) и 2 (4,4%). Наиболее частым клиническим проявлением кортикостеромы была артериальная гипертензия (АГ), наблюдавшаяся у 91,1% больных. По характеру течения АГ была схожа с таковой при гипертонической болезни и проявлялась постепенным развитием, пропорциональным повышением систолического и диастолического АД. У детей основным, наиболее распространенным симптомом в манифестной картине кортикостером являлось увеличение массы тела при отсутствии увеличения роста, что должно нацеливать педиатров на целенаправленный поиск заболевания.* ***Выводы:*** *многочисленность и изменчивость клинических проявлений кортикостером затрудняет их своевременную диагностику, что влияет на длительность заболевания, тем самым увеличивая количество осложнений и летальных исходов.*

Ключевые слова: *опухоли надпочечников, синдром Кушинга, гиперкортизолемия, артериальная гипертензия.*

УДК: 616.94:612.017:616.428-0532:616-036.882

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

Аллаберганов Д.Ш., Исраилов Р.И., Хаитов А.У.

NEONATAL SEPSISDAGI LIMFA TUGUNLARINING PATOMORFOLOGIYASI

Allaberganov D.Sh., Isroilov R.I., Xaitov A.U.

PATHOMORPHOLOGY OF THE LYMPH NODES IN NEONATAL SEPSIS

Allaberganov D.Sh., Israilov R.I., Khaitov A.U.

Ташкентская медицинская академия, Республиканский патологоанатомический центр

Maqsad: *tug'ruqdan keyingi va tug'ruqdan keyingi davrda, neonatal sepsisdan vafot etgan yangi tug'ilgan chaqaloqlarda immunitet tanqisligi fonida neonatal sepsisdagi limfa tugunlarida morfologik va morfometrik o'zgarishlarni aniqlash.* ***Materiallar va usullar:*** *tadqiqot materiallari bolalar otopsi natijalari edi. Turli xil lokalizatsiya limfa tugunlari umumiy morfologik, gistokimyoviy va morfometrik usullar bilan o'rganildi.* ***Natijalar:*** *neonatal sepsis bilan, ichki qon ketish va ikkilamchi immunitet tanqisligi bilan. Intruterinlar tomonidan olingan immunitet tanqisligi bilan, immunogenezning periferik a'zolarining asosiy morfofunktsional zonalari limfotsitlarning etarlicha yopilmaganligi sababli etuk, gipoplastikadir. Limfa tugunlarida ikkilamchi immunitet tanqisligi bilan mos keladigan strukturaviy va funktsional zonalarni bo'shatish, ularni retikulyar va biriktiruvchi to'qima bilan almashtirish, shuningdek, limfotsitlar va yorug'lik ko'payish markazlarining faollashmasligi etishmovchiligi natijasida hujayrali yoki gumoral immunitetning buzilishiga qarab o'zgarishlar sodir bo'ladi.* ***Xulosa:*** *intrauterin sepsis bilan limfa tugunlarining asosiy morfofunksional zonalari shakllanishida kechikish kuzatildi; postnatal sepsis bilan, ikkilamchi immunitet tanqisligi fonida, hujayra yoki gumoral immunitetning buzilishiga qarab, limfa tugunlarining mos keladigan strukturaviy va funktsional zonalari halokati qayd etildi.*

Kalit so'zlar: *sepsis, immunitet tanqisligi, limfa tuguni, neonatal davr, limfoid follikulalar, parakortikal zona, T ga bog'liq zona, B ga bog'liq zona, morfologiya, morfometriya.*

Objective: *To identify morphological and morphometric changes in the lymph nodes in neonatal sepsis against the background of immunodeficiency acquired in the prenatal and postnatal periods, in newborns who died from neonatal sepsis.* ***Material and methods:*** *The study material was the results of pediatric autopsy. Lymph nodes of different localization were studied by general morphological, histochemical and morphometric methods.* ***Results:*** *With neonatal sepsis, intrauterine acquired and secondary immunodeficiencies are noted. With intrauterine acquired immunodeficiency, the main morphofunctional zones of the peripheral organs of immunogenesis are immature, hypoplastic due to underpopulation of lymphocytes. With secondary immunodeficiencies in the lymph nodes, changes occur depending on damage to the cellular or humoral immunity in the form of emptying the corresponding structural and functional zones, replacing them with reticular and connective tissue, as well as the lack of activation of lymphocytes and light reproduction centers.* ***Conclusions:*** *With intrauterine sepsis, there was a lag in the formation of the main morphofunctional zones of the lymph nodes; in postnatal sepsis, against the background of secondary immunodeficiency, devastation of the corresponding structural and functional zones of the lymph nodes was noted, depending on damage to the cellular or humoral immunity.*

Key words: *sepsis, immunodeficiency, lymph node, neonatal period, lymphoid follicles, paracortical zone, T-dependent zone, B-dependent zone, morphology, morphometry.*

Сепсис – ациклическое заболевание, в основе которого обычно лежит неадекватный системный воспалительный ответ иммунокомпромиссного организма на бактериальную, как правило, условно-патогенную инфекцию, приводящую к генерализованному повреждению эндотелия сосудистого русла, стойким нарушениям микроциркуляции, расстройствам гемостаза с обязательным компенсированным или декомпенсированным ДВС-синдромом и дальнейшей полиорганной недостаточностью [9,11]. Для неонатологов сепсис представляет исключительно сложную проблему в связи с максимальной его частотой именно в неонатальном периоде, что обусловлено недостаточностью к моменту рождения неспецифических барьерных механизмов как слизистых оболочек, так и иммунитета и низкими их резервными возможностями в период становления биоценоза; дисбалансом, недостаточной контролируемостью выброса цитокинов и других медиаторов, поскольку сам акт рождения ведет к гиперцитокинемии; физиологическими особенностями иммунного статуса новорожденных, расцениваемыми как временное биологически целесообразное иммунодефицитное состояние, связанное с периодом внутриутробной жизни, родовым стрессом и переходным периодом из условий внутриутробного развития к внеутробному [6,12].

Сутью септического процесса является неспособность организма уничтожать микробы, связанная, прежде всего, с иммунодефицитным состоянием (ИДС). Последнее может быть фоновым, то есть имевшимся в организме до начала инфекционного процесса, а также закономерно возникающим в ходе его как в результате действия возбудителей и их токсинов, так и вследствие терапии. Выше уже говорилось, что сепсис практически всегда возникает у ребенка с каким-либо фоновым состоянием, которое, как правило, сопровождается ИДС. Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) любого генеза формиру-

ется в сочетании с вторичным ИДС. Наследственные и приобретенные (в результате внутриутробных вирусных инфекций – герпеса, цитомегалии и др.) иммунодефициты являются факторами высокого риска развития сепсиса. Вместе с тем подавление иммунитета, специфическая иммунологическая толерантность могут возникать и при чрезмерном количестве микробов в крови – критической массе.

При иммунодефицитных состояниях характерные изменения в первую очередь происходят в органах лимфоидной системы, как в центральных (тимус, костный мозг), так и в периферических (селезенка, лимфатические узлы) [8]. Морфологически все отклонения в структуре тимуса и периферических органов иммуногенеза, выходящие за рамки изменений при акцидентальной трансформации (АТ) и возрастной инволюции, являются, по данным литературы, указанием на иммунодефицит [3,7,10]. Вместе с тем, в доступной нам литературе нет данных о типичных морфологических перестройках, развивающихся в лимфатических узлах при иммунодефицитных состояниях, особенно при внутриутробном иммунодефиците [4,5].

Цель исследования

Выявление морфологических и морфометрических изменений в лимфатических узлах при неонатальном сепсисе на фоне иммунодефицита, приобретенного во внутриутробном и постнатальном периодах, у новорожденных, умерших от неонатального сепсиса.

Материал и методы

Объектом исследования явились паратрахеальные и брыжеечные лимфатические узлы, взятые во время аутопсии 42 новорожденных, умерших от сепсиса в неонатальном периоде, у которых посмертно по данным морфологического изучения тимуса был установлен диагноз иммунодефицитов внутриутробного и постнатального происхождения. Из детской аутопсии случаи с неонатальным сепсисом отобраны по клинико-лабораторным показателям и морфологическому изучению тимуса.

Известно, что сепсис клинически проявляется следующими основными признаками: температура тела более 38°С или менее 36°С; частота сердечных сокращений более 90 в 1 мин для взрослых; частота дыхания более 20 в 1 мин для взрослых; наличие лейкоцитоза более 12 тыс. в 1 мкл либо появление более 10% незрелых форм.

В 18 из 42 случаев был установлен ранний неонатальный сепсис, в остальных случаях – поздний неонатальный сепсис. При раннем неонатальном сепсисе лимфатические узлы, как паратрахеальные, так и мезентериальные, были незначительно увеличены. Причем их размеры были разновеликими, мягкой консистенцией. В 7 случаях раннего неонатального сепсиса при изучении тимуса были диагностирован внутриутробно приобретенный, в 3 случаях – первичный, в 8 случаях установлено повреждение иммунной системы в перинатальном периоде. При позднем неонатальном сепсисе изучение гистологического строения тимуса в 17 случаях в тимусе обнаружена акцидентальная трансформация различной степени, в некоторых из них до IV степени в виде приобретенной атрофии тимуса. Для гистологического исследования паратрахеальные и мезентериальные лимфатические узлы были обработаны по общепринятой методике. Кусочки лимфатических узлов фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 72 часов. После промывки в проточечной воде их обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и хлороформе и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5-7 мкм, изготовленные на санном микротоме, окрашивали гематоксилином и эозином, на РНК и ДНК. Морфометрическое исследование лимфатических узлов проводилось с помощью окуляр-микрометра с измерением толщины структурных элементов. Вычисляли средние показатели и арифметическую и среднеквадратическую ошибки показателей. При морфометрии определяли диаметр лимфатического узла, ширину коры (В-зона), паракортикальной Т-зависимой зоны и мозгового слоя, соотношение их для вычисления коэффициента паракортикальная зона/кора и кора/мозговой слой. Для сравнения морфометрических показателей лимфатического узла при иммунодефицитах с нормой в качестве контроля были взяты лимфатические узлы детей, умерших от синдрома дыхательных расстройств. Полученные цифровые данные были обработаны методом вариационной статистики с вычислением критериев Фишера –Стьюдента, достоверными считались различия, удовлетворяющие $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты показали, что среди умерших от неонатального сепсиса новорожденных и детей раннего детского возраста большая часть оказалась иммунологически несостоятельной. В основе иммунодефицита, приобретенного внутриутробно, лежат незрелость, гипоплазия, дисплазия, дисгенезия тимуса, гипоплазия основных морфофункциональных Т- и В-зависимых зон других лимфоидных органов, а также снижение пассивного иммунитета, переносимого от организма матери. Изучение частоты фоновых состояний сепсиса, как внутриутробно приобретенных иммунодефицитов, в зависимости от возрастных периодов детей показало, что среди мертворожденных они диагностированы в 30,4% случаев, среди детей неонатального периода – в 26,5%, а в возрасте до 1-го года – в 20,4% случаев. Следует отметить, что у детей второго полугодия жизни значительно преобладали вторичные иммунодефициты (42,6%).

Факторами риска внутриутробно приобретенного иммунодефицита при неонатальном сепсисе являются отягощенный акушерский анамнез, осложнения беременности и родов, заболевания мочеполовой системы матери, инфекции, перенесенные матерью во время беременности, в том числе ОРВИ, хронические инфекционные заболевания, болезни крови, соматические заболевания, возраст матери и т.д. Факторы риска могут привести к повреждению органов и тканей зародыша, в частности иммунной системы, на любом этапе внутриутробной жизни, но особенно уязвимыми являются так называемые критические периоды онтогенеза, когда происходит закладка, формирование, становление функций большинства важнейших органов.

При изучении условий, способствующих развитию внутриутробно приобретенных иммунодефецитов при неонатальном сепсисе, установлено, что наиболее частыми факторами риска являются вирусная инфекция (55,1%), анемия (50,7%), гестозы беременных (40,6%), хронические инфекции мочеполовой системы (30,4%). Каждая четвертая мать (24,6%) была старше 30 лет; в 29% случаев отмечена отягощенная наследственность, а эндокринопатия наблюдалась относительно редко (8,8%).

При морфологическом изучении тимуса установлено, что если повреждение иммунной системы происходит в эмбриональном периоде, то за счет преобладания альтернативных изменений развивается агенезия, гипоплазия тимуса в сочетании с врожденными пороками развития других органов. Иногда они фенотипически могут напоминать наследственные иммунодефицитные синдромы. При повреждении лимфоидных органов в фетальном периоде, наряду с альтерацией паренхимы тимуса, происходит патологическая пролиферация клеточных элементов стромы, что приводит к преждевременному склерозу тимуса. При повреждении тимуса и других лимфоидных органов в позднем фетальном периоде наблюдаются эозинофилез, распад лимфоцитов, макрофагальная реакция, которые заканчиваются акцидентальной трансформацией тимуса.

В морфогенезе развития внутриутробно приобретенного иммунодефицита при неонатальном сепсисе лежит гипоплазия ретикулярных клеток и лимфатических сосудов междольковой ткани и внутридолькового периваскуляряого пространства, которая обусловливает нарушение миграции гуморальных факторов и развитие тимомегалии. Установлено, что недозаселение тимуса стволовыми лимфоцитами связано с несостоятельностью посткапиллярных венул паренхимы тимуса с последующим ангиоматозом и атрофией тимуса. Обнаружены массивные кровоизлияния в паренхиму тимуса с распадом лимфоцитов и ретикулоэпителия с последующим локальным склерозом тимуса. Показано, что дисплазия и жировая метаплазия ретикулоэпителия тимуса часто сочетаются с болезнями накопления.

Таким образом, морфологические проявления внутриутробно приобретенных иммунодефицитов при неонатальном сепсисе зависят от срока воздействия повреждающих факторов и гистогенетических механизмов развития изменении в тимусе и характеризуются в итоге акцидентальной трансформацией незрелого типа, внутриутробной гипоплазией, агенезией, дисплазией тимуса, несвоевременным жировым метаморфозом тимуса, тимомегалией, преждевременным ретикулезом, склерозом, липоматозом и ферментопатией.

При сепсисе на фоне внутриутробно приобретенного иммунодефицита Т- и В-зависимые зоны периферических органов иммунной системы незрелые, гипоплазированы из-за недозаселения лимфоцитами, лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником и бронхами, отсутствует.

В позднем неонатальном сепсисе вторичная недостаточность иммунной системы развивается под влиянием различных экзогенных воздействий на нормальную иммунную систему. У детей причинами приобретенного иммунодефицита могут быть инфекционные заболевания вирусной, бактериальной и паразитарной этиологии, болезнями, связанными с нарушением питания, обмена, длительным применением гормонов и цитостатиков.

Патоморфологически вторичные иммунодефициты проявлялись IV-V фазами акцидентальной трансформации, приобретенной атрофией тимуса. В периферических органах иммуногенеза – опустошение структурно-функциональных зон, замещение их ретикулярной и соединительной тканью, а также отсутствие активации лимфоцитов, светлых центров размножения.

Морфогенез вторичного иммунодефицита как фоновое заболевание неонатального сепсиса заключается в том, что вследствие акцидентальной трансформации наступает приобретенная атрофия паренхимы тимуса с полной метаплазией ретикулоэпителия в ретикулез и склероз, исчезновением из паренхимы тимуса лимфоцитов и клеток-нянек, нарушением базальной мембраны коры, состоящей из ретикулярной ткани, облитерацией лимфатических сосудов и щелей междолькового пространства и внутридолькового периваскулярного пространства, где в норме происходит рециркуляция лимфоцитов, склерозированием посткапиллярных венул паренхимы тимуса. Одним словом, в результате длительного воздействия патогенных факторов в тимусе полностью блокируются все морфофункциональные элементы, и наступает паралич тимуса в иммуногенезе. Вследствие этого формируется делимфотизация Т-зависимых зон периферических лимфоидных органов, нарушается взаимоотношение Т- и В-лимфоцитов, вторично происходит гипоплазия В-зависимых реактивных зон.

Результаты исследования показали, что внутриутробно приобретенный иммунодефицит при неонатальном сепсисе установлен у новорожденных, умерших в неонатальном периоде от сепсиса, на основании морфологических изменений в виде гипоплазии, дисплазии и метаплазии основных клеточных элементов тимуса. В этих случаях в лимфатических узлах выявлены разнообразные гипопластические, диспластические и дегенеративные изменения, явившиеся морфологическими проявлениями иммунодефицитного состояния. В одних случаях лимфатические узлы отстают от развития, незрелые, представлены расширенными синусами, заполненными отечной жидкостью без лимфоцитов (рис. 1). Кора представлена небольшими скоплениями лимфоидных клеток в перивенулярной зоне, но без формирования лимфоидных фолликулов. В других случаях ориентация слоев лимфатического узла нарушена, синусы захватывают почти всю ткань узла, между которыми в мякотных шнурах содержатся единичные лимфоциты, образуя фолликулоподобные очаги, окруженные ретикулярными клетками.

При врожденной гипоплазии ретикулоэпителия тимуса в лимфатических узлах отмечалось полное истощение. Мозговой слой занимает значительную часть узла, синусы расширены и пустые, мякотные шнуры неравномерно утолщены за счет гистиоцитоза и ретикулеза. Кора и паракортикальная зона отсут-

ствуют, вместо них имеется узкий слой, состоящий из ретикулярных клеток и небольшого числа лимфоцитов (рис. 2). В некоторых случаях атрофия лимфатического узла доходит до глубокого истощения, когда мякотные шнуры синусов мозгового слоя утолщаются за счет гистиоцитоза и склероза (рис. 3); также склерозированы стенки сосудов и периваскулярные зоны.

Результаты морфометрического исследования показали, что в контрольной группе диаметр лимфатического узла в среднем составил 2058±154 мкм, что уменьшается при неонатальном сепсисе на фоне внутриутробного повреждения лимфоидных органов до 1284±118 мкм. В норме ширина коркового слоя лимфатических узлов составляла 598±47 мкм, а при неонатальном сепсисе на фоне внутриутробного иммунодефицита значительно уменьшалась (287±31 мкм), паракортикальная зона также была меньше нормы (314±38 мкм). Отмечено увеличение коэффициента паракортикальная зона/кора (1,09±0,04) по сравнению с нормой (0,73±0,09) (табл.).

В позднем неонатальном периоде при сепсисе на фоне вторичной недостаточностью иммунной системы обнаружено воздействие различных патогенных факторов, таких как вирусная и бактериальная инфекции, болезни, связанные с нарушением питания, обмена и длительным применением гормонов и цитостатиков. Патоморфологически вторичные иммунодефициты проявились IV-V фазами акцидентальной трансформации, приобретенной атрофией тимуса. В периферических органах иммуногенеза – опустошение структурно-функциональных зон, замещение их ретикулярной и соединительной тканью, а также отсутствие активации лимфоцитов и светлых центров размножения.

При неонатальном сепсисе на фоне вторичных иммунодефицитов с недостаточностью клеточного иммунитета в периферических органах отмечалась гипоплазия Т-зависимых зон. В лимфатических узлах паракортикальная зона не определялась, а кора была представлена гиперплазированными лимфоидными фолликулами с широким центром размножения, состоящим из гипертрофированных ретикулярных клеток, лимфобластов (рис. 4). Вокруг лимфоидных фолликулов лимфоциты образуют рыхлый вал. Мозговые синусы и мякотные шнуры заполнены плазматическими клетками.

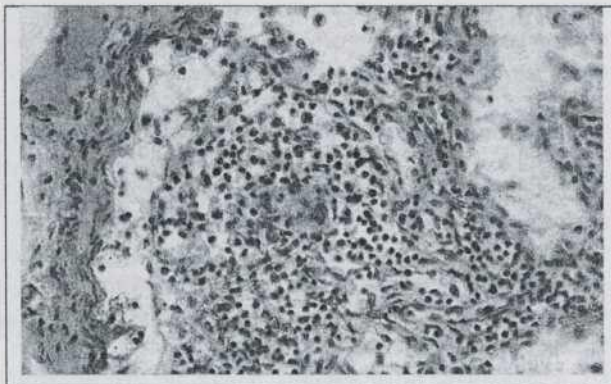


Рис. 1. Лимфатический узел при раннем неонатальном сепсисе на фоне внутриутробно приобретенного иммунодефицита. Гипоплазия коркового слоя, расширение мозговых синусов. Окраска гематоксилином и эозином. Х: ок. 10. об. 20.

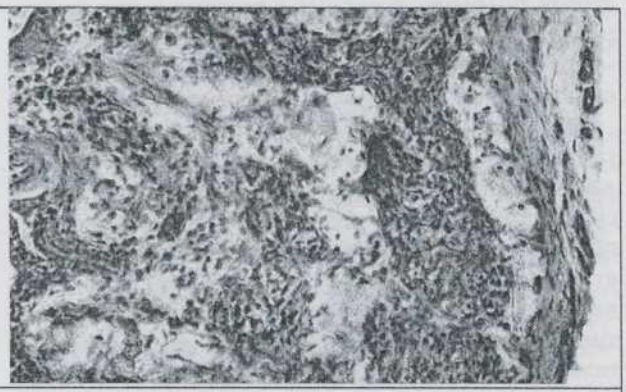


Рис. 2. Лимфатический узел при неонатальном сепсисе на фоне врожденной гипоплазии ретикулоэпителия тимуса. Кора и паракортикальная зона отсутствует, мякотные шнуры склерозированы с единичными лимфоцитами. Окраска гематоксилцном и эозином. Х: ок.10. об. 20.

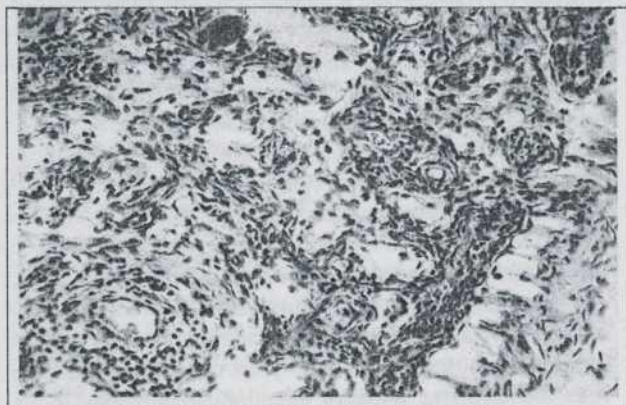


Рис. 3. Поздний неонатальный сепсис с глубоким истощением лимфатического узла с гистиоцитозом и склерозом коркового и мозгового слоев при врожденной гипоплазии тимуса. Окраска гематоксилином и эозином. Х: ок. 10. об.20.

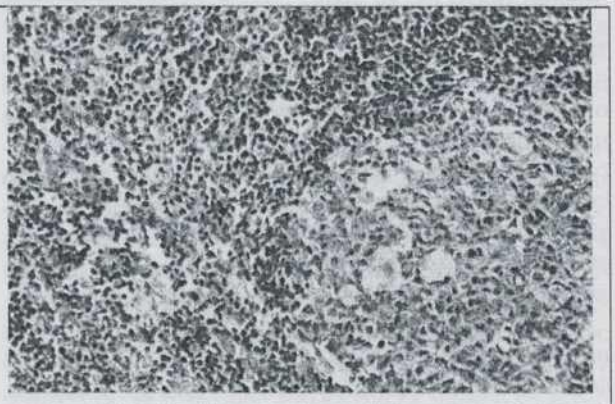


Рис. 4. Поздный неонатальный сепсис, лимфатический узел при вторичном иммунодефиците с недостаточностью клеточного иммунитета. Гипертрофия лимфоидного фолликула с широким светлым центром. Окраска гематоксилином и эозином. Х: ок. 10. об.20.

Иммунодефициты с гипоплазией В-зависимых зон сопровождались также характерными морфологическими изменениями в лимфатических узлах: корковый слой широкий за счет паракортикальной зоны, которая занимает большую площадь и представлена гиперплазированными сосудами, вокруг которых расположены ретикулярные клетки и лимфоциты, проникающие в кору и мозговой слой. Кора атрофирована, представлена остатками лимфоидных фолликулов, состоящих в основном из ретикулярных клеток и лимфобластов. В мякотных шнурах и синусах также преобладают лимфоциты над плазматическими клетками.

Таблица

Морфометрические показатели лимфатических узлов при неонатальном сепсисе с развитием иммунодефицитов, мкм

Показатель	Контроль	Внутриутробный иммунодефицит	Постнатальный иммунодефицит	
			клеточный	гуморальный
Диаметр лимфоузла	2058±154	1284±118	1751±133	1693±128
Ширина коры	598±47	287±31а	711±64	87±16б
Ширина паракортикальной зоны	434±38	314±27а	93±19	457±46б
Ширина мозгового слоя	1026±87	683±53а	947±77	1149±91б
Коэффициент паракортикальная зона/кора	0,73±±	1,09±0,04а	0,13±0,02	5,25±1,05б
Коэффициент кора/мозговой слой	0,58±0,05	0,42±0,02а	0,75±0,08	0,40±0,07

Примечание. *а – P=0,01 – достоверность различий по сравнению с контрольной группой, б – P=0,001 – достоверность различий по сравнению с предыдущей группой.*

Морфометрические исследования лимфатических узлов показали некоторое уменьшение их диаметра при обоих видах иммунологической несостоятельности. При недостаточности клеточного иммунитета паракортикальная зона (93±19 мкм) значительно уменьшена с расширением коры (711±64 мкм). Мозговой слой также достаточно широкий (947±77мкм). При недостаточности гуморального звена иммунитета кора почти не определяется, лимфоидные фолликулы очень мелкие, состоят из остатков ретикулярных клеток и лимфоцитов, ширина ее составляла 37±7 мкм. Отмечено расширение паракортикальной зоны (457±44 мкм). Также расширен мозговой слой (1149±91 мкм) за счет утолщения мякотных шнуров и расширения просвета синусов. При этом коэффициент паракортикальная зона/кора значительно повышен (5,25±1,05) – в 7 раз больше нормы.

Таким образом, морфометрические изменения лимфатических узлов в зависимости от повреждения отдельных морфофункциональных зон указывают на то, что каждая из форм иммунодефицита имеет достоверные гистометрические данные, служащие доказательством гипоплазии той или иной зоны периферических лимфоидных органов.

Заключение

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований других авторов [2], согласно которым если у новорожденных имеется иммунологическая несостоятельность, то они погибают в неонатальном периоде от сепсиса, вызванным условно-патогенной флорой. При неонатальном сепсисе на фоне вторичных иммунодефицитов в лимфатических узлах происходят изменения, которые зависят от повреждения клеточного или гуморального звена иммунитета в виде опустошения соответствующих структурно-функциональных зон, замещения их ретикулярной и соединительной тканью, а также отсутствия активации лимфоцитов и светлых центров размножения.

При неонатальном сепсисе на фоне внутриутробно приобретенного иммунодефицита основные морфофункциональные зоны периферических органов иммуногенеза незрелые, гипоплазированы из-за недозаселения лимфоцитами.

При иммунодефицитных состояниях характерные изменения в первую очередь происходят в органах лимфоидной системы, как в центральных (тимус, костный мозг), так и в периферических (селезенка, лимфатические узлы). Морфологически все отклонения в структуре тимуса и периферических органов иммуногенеза, выходящие за рамки изменений при акцидентальной трансформации (АТ) и возрастной инвалюции, являются, по литературным данным, указанием на иммунодефицит [3,7,10]. Вместе с этим, в доступной нам литературе мы не нашли данных о типичных морфологических перестройках, развивающихся в лимфатических узлах при иммунодефицитных состояниях, особенно при внутриутробном иммунодефиците.

Выводы

1. У новорожденных при неонатальном сепсисе вторичные иммунодефициты проявляются в двух формах: внутриутробно приобретенные и приобретенные в раннем постнатальном периоде.

2. При неонатальном сепсисе на фоне внутриутробно приобретенного иммунодефицита основные морфофункциональные зоны периферических органов иммуногенеза, в том числе лимфатических узлов незрелые, гипоплазированы из-за недозаселения лимфоцитами.

3. При неонатальном сепсисе на фоне вторичного иммунодефицитого, приобретенного в раннем постнатальном периоде в лимфатических узлах происходят изменения в зависимости от повреждения клеточного или гуморального звена иммунитета в виде опустошения соответствующих структурно-функциональных зон, замещения их ретикулярной и соединительной тканью, а также отсутствия активации лимфоцитов и светлых центров размножения.

Литература

1. Ахмедов М.Д. и др. Варианты и клиническая оценка вторичных иммунодефицитов при кишечных инфекциях // Вестн. врача общ. практ. – 1999. – №2. – С. 23-24.
2. Ивановская Т.Е. Иммунная система и ее связь с характером инфекционного процесса // Арх. пат. – 1998. – №7. – С. 3-12.
3. Ивановская Т.Е., Катасонова Л.П. Структура тимуса, иммунный статус и патологический процесс // Арх. пат. – 1986. – №1. – С. 3-7.
4. Камилова А.Т. и др., Коррекция дисбактериоза кишечника у детей с энзимопатиями тонкой кишки // Мед. журн. Узбекистана. – 2002. – №2-3. – С. 44-45.
5. Мокрецова Е.Б. и др. Характеристика процесса пролиферации эпителия слизистой оболочки толстой кишки в остром периоде сальмонеллеза // Арх. пат. – 2001. – Т. 63. – С. 15-18.
6. Плаксина А. Г. Патохимические особенности критического состояния у детей первого года жизни с гнойно-воспалительными заболеваниями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2010. – 22 с.
7. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: Практ. руководство; Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М.: Литтерра, 2006. – 176 с.
8. Хлыстова З.С. и др. Последовательность встраивании лимфатических органов в иммунную систему плода человека и ее значение в перинатальной патологии // Арх. пат. – 2002. – №2. – С. 16-19.
9. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных // Неонатология. – 2006. – Т. 2. – С. 7-43.
10. Яцык Г.В., Бомбардирова Е.П. Сепсис новорожденных. Современные проблемы диагностики и лечения // Практика педиатра. – 2009. – №2. – С. 6-9.
11. 11. Czaja A.S., Zimmerman J.J., Nathens L.V. Readmission and late mortality after pediatric severe sepsis // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123, №3. – P. 849-857.
12. Muller S. et al. Intestinal intraepithelial lymphocytes exert potent protective cytotoxic activity during an acute virus infection // J. Immunol. – 2000. – Vol. 164, №4. – P. 1986-1994.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

Аллаберганов Д.Ш., Исраилов Р.И., Хаитов А.У.

Цель: *выявление морфологических и морфометрических изменений в лимфатических узлах при неонатальном сепсисе на фоне иммунодефицита, приобретенного во внутриутробном и постнатальном периодах, у новорожденных, умерших от неонатального сепсиса.* ***Материал и методы:*** *материалом исследования явились результаты детской аутопсии. Лимфатические узлы разной локализации изучались общеморфологическими, гистохимическими и морфометрическими методами. Результаты: при неонатальном сепсисе отмечается внутриутробно приобретенные и вторичные иммунодефициты. При внутриутробно приобретенном иммунодефиците основные морфофункциональные зоны периферических органов иммуногенеза незрелые, гипоплазированы из-за недозаселения лимфоцитами. При вторичных иммунодефицитах в лимфатических узлах происходят изменения в зависимости от повреждения клеточного или гуморального звена иммунитета в виде опустошения соответствующих структурно-функциональных зон, замещения их ретикулярной и соединительной тканью, а также отсутствия активации лимфоцитов и светлых центров размножения.* ***Выводы:*** *при внутриутробном сепсисе отмечалось отставание формирования основных морфофункциональных зон лимфатических узлов; при постнатальном сепсисе на фоне вторичного иммунодефицита отмечалось опустошение соответствующих структурно-функциональных зон лимфатических узлов в зависимости от повреждения клеточного или гуморального звена иммунитета.*

Ключевые слова: *сепсис, иммунодефицит, лимфоузел, неонатальный период, лимфоидные фолликулы, паракортикальная зона, Т-зависимая зона, В-зависимая зона, морфология, морфометрия.*

ДОППЛЕРОМЕТРИЯ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ ПЛОДА КАК РАННИЙ ИНДИКАТОР ДИАГНОСТИКИ РЕЗУС-ИММУНИЗАЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Жабборов У.У., Расуль-Заде Ю.Г.

ҲОМИЛА БОШИНИНГ ЎРТА МИЯ АРТЕРИЯ ДОППЛЕРОМЕТРИЯСИ БУ РЕЗУС-ИММУНИЗАЦИЯСИ БОР БЎЛГАН АЁЛЛАРДА ЭРТА ТАШХИС ҚЎЙИШНИНГ ИНДИКАТОРИ

Жабборов У.У., Расуль-Заде Ю.Г.

DOPPLER METERING FETAL MIDDLE CEREBRAL ARTERY-SUCH AS EARLY DIAGNOSTIC INDICATORIN PREGNANT WOMEN WITH RHESUS-IMMUNIZATION

Jabborov U.U., Rasul-Zade Yu.G.

Республиканский перинатальный центр

Мақсад: *мақолада қони резус-манфий бўлган жами 102 та ҳомиладор аёлларнинг допплерометриясида ҳомиланинг ўрта мия артериясининг чўққидаги систолик тезлиги натижалари тахлили баён этилган.* ***Материаллар ва усуллар:*** *барча ҳомиладор аёллар 4 гуруҳга бўлинган. 1-назорат гуруҳ – 21та аёл қони резус-манфий бўлиб, туққан чақалоғининг қони ҳам резус манфий. 2-гуруҳ бу резус иммунизацияси йўқ бўлган, лекин қони резус-мусбат чақалоқ туққан 35та аёллар. 3-гуруҳ резус иммунизацияси бор бўлиб, ҳомиланинг гемолитик касаллиги бор бўлган 28та аёл. 4-гуруҳ резус иммунизацияси бор бўлиб, лекин ҳомилаичи, томиричи операциясини бошдан ўтказган 18та аёл.* ***Натижалар:*** *тахлиллар шуни кўрсатдики, 3 ва 4-гуруҳ ҳомиладор аёллар допплерометрияси қилганда, ҳомиланинг ўрта мия артериясининг чўққидаги систолик тезлиги 1 ва 2 гуруҳга нисбатан анча баланд ва кескин фарқ қилади.* ***Хулоса:*** *допплерометрия ҳомиланинг гемолитик касаллигининг ҳам анемик, ҳамда шишли формаларини эрта ташхис қўйишида самарали усул ҳисобланади.*

Калит сўзлар: *резус-иммунизация, ҳомиланинг гемолитик касаллиги, допплерометрия, ҳомиланинг ўрта мия артериясининг чўққидаги систолик тезлиги, ҳомила ичи, томир ичи қон қуйиш операцияси, чақалоққа қон алмаштириб қуйиш.*

Objective: *The research focuses on the analysis of Doppler metering peak systolic velocity in fetal middle cerebral artery in 102 pregnant women with Rh-negative blood.* ***Material and methods:*** *The women were divided into 4 groups. Group-1: 21 women who delivered baby with Rh-negative blood. The 2nd group 25 women who delivered baby with Rh-positive blood without increasing the titer of antibodies, the 3rd group 28 women who delivered baby with hemolytic disease of a newborn and the 4th group 18 women with rhesus- immunization, but who underwent antenatal operation "Intrauterine intravascular blood transfusion to the fetus".* ***Results:*** *Peak systolic velocity in fetal middle cerebral artery in 3rd and 4th group was significantly more than 1 and 2nd group.* ***Conclusion:*** *Doppler metering fetal middle cerebral artery-is early and effective diagnostic method in pregnant women with rhesus- immunization.*

Key words: *blood group, Rh-factor, rhesus antibodies, rhesus immunization, intrauterine, intravascular transfusion, hemolytic disease of the newborn, replacement blood transfusion.*

Несмотря на значительные достижения перинатальной медицины, проблема гемолитической болезни плода и новорожденного на фоне резус-конфликтной беременности в нашей стране не может считаться до конца решенной. По данным зарубежных коллег, при отсутствии своевременной диагностики и лечения резус-сенсибилизации у беременных перинатальная смертность составляет приблизительно 17,5%, мертворождаемость – около 14%. Установлено, что при последующих беременностях гемолитическая болезнь новорожденного (ГБН) протекает тяжелее, чем при сенсибилизации, выявленной при первой беременности [6].

Ультразвуковые фетометрические параметры, такие как гепатоспленомегалия, плацентометрия, допплерометрические показатели кровотока (в аорте плода, в вене и артериях пуповины) имеют лишь историческое значение и обладают низкой точностью в определении степени тяжести гемолитической болезни плода (ГБП) [4]. Выявление при УЗИ асцита и анасарки – сочетания гидроперикарда, гидроторакса, отека подкожной клетчатки головы, туловища и конечностей плода, двойной контур головки плода и увеличение диаметра вены пуповины являются запоздалым свидетельством крайне тяжелого течения гемолитической болезни плода [3].

Впервые ученый из США G. Mari в 2000 году описал метод измерения пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии при диагностике гемолитической анемии плода различной степени тяжести [8]. В дальнейшем соавторы показали, что у плода гипердинамический тип мозгового кровообращения, при котором максимальная систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии (СМА) превышает 1,5 МоМ по отношению к ее физиологической величине, начинает формироваться при снижении уровня гемоглобина в крови ниже 0,65 МоМ от среднего уровня, характерного для каждого срока гестации [7,11].

Чувствительность метода при определении анемии средней и тяжелой степени составляет 100%, легкой – 83%, частота ложноположительных результатов варьирует от 10 до 12% [10]. Этот метод в настоящее время признается в качестве наиболее эффективного для неинвазивного определения умеренной и тяжелой степени анемии плода и окончательно заменил спектрофотометрический анализ амниотиче-

ской жидкости [5,9]. Допплерометрические исследования позволяют изучать кровообращение плода в динамике без применения инвазивных технологий, их использование является необходимым и с целью диагностики заболеваний плода, влияющих на гемодинамику, в том числе анемического синдрома [1,2].

Цель исследования

Сравнительный анализ допплерометрических показателей пиковой систолической скорости (ПСС) кровотока в СМА плодов у беременных с резус-отрицательной кровью без иммунизации и с резус-иммунизацией.

Материал и методы

Ультразвуковое допплерометрическое исследование плодов проведено у 102 повторно беременных в возрасте от 19 до 44 лет с резус-отрицательной кровью, находившихся под наблюдением в Республиканском перинатальном центре.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось на аппарате Voluson E9 Expert с использованием датчиков с частотой 3,5 мГц в сроки 22-33 недели беременности. При УЗИ оценивались фетометрические показатели, наличие или отсутствие свободной жидкости в серозных полостях, индекс амниотической жидкости (ИАЖ), локализация, размеры и степень зрелости плаценты. При допплерометрии исследовали фетоплацентарный кровоток в артерии пуповины, маточных артериях и в СМА плода.

Оценку кровотока проводили в периоды отсутствия у плода дыхательной и двигательной активности. Паттерны кровотока регистрировали трижды, используя в качестве основного их среднее значение. Для регистрации допплерограммы кровотока в СМА первоначально визуализировали поперечную плоскость сечения головки плода. Включали режим цветного допплеровского картирования и визуализировали сосуды виллизиева круга. Объем участка сосуда для оценки допплеровского частотного сдвига располагали в средней части просвета СМА таким образом, чтобы он полностью перекрывал просвет сосуда.

Увеличение максимальной скорости кровотока в СМА плода для соответствующего срока беременности с высокой чувствительностью и специфичностью свидетельствует о развитии у плода гипердинамического типа кровообращения, а повышение этого показателя более 1,5 МоМ характерно для выраженной гемолитической анемии.

Все женщины были повторно беременные. Они были разделены на 4 группы: в 1-ю группу включена 21 (20,6%) женщина, родившая детей с резус-отрицательной принадлежностью крови. Во 2-ю группу вошли 35 (34,3%) беременных, родивших детей с резус-положительной принадлежностью крови без повышения титра резус-антител. В 3-ей группе были 28 (27,4%) женщин с резус-иммунизацией, родившие детей с ГБН и которым после родов проведено заменное переливание крови (ЗПК). 4-ю группу составили 18 (17,6%) женщин с резус-иммунизацией, но которым антенатально, было проведена операция «внутриутробное внутрисосудистое переливание крови плоду» (ВВПК).

5 (4,9%) беременным из 102 женщин по их желанию был проведен неинвазивный ДНК тест определения Rh-фактора плода по крови матери на сроке 10-14 недель, в одном случае ошибочно определена Rh(+) принадлежность будущего ребенка.

Статистический анализ проводился с учетом требований к обработке медицинских количественных данных с использованием программ Statistica 8.0. Корреляционный анализ выполнен с использованием непараметрического критерия Спирмена, качественные признаки сравнивались с помощью критерия $\chi 2$.

Результаты и обсуждение

У 21 женщины 1-й группы в течении беременности не отмечалось повышение титра как полных, так и неполных резус-антител. Эта группа служила контролем. У 19 (90,5%) женщин роды были срочными, у 2 (9,5%) роды закончились преждевременно. Ни один новорожденный из этой группы не родился в состоянии асфиксии. У всех новорожденных был определен резус-фактор крови, который оказался отрицательным.

У 35 беременных 2-й группы титр резус-антител составлял от 1:4 до 1:16. Интересно, что у 2женщин с шестой беременностью резус-антитела в крови отсутствовали. Родоразрешены кесаревым сечением по акушерским показаниям 11 (31,5%) пациенток, у 6 (17,1%) роды закончились преждевременно. У новорожденных этой группы не обыло признаков гемолитической болезни и, соответственно, в раннем неонатальном периоде им не потребовалось заменное переливание крови.

28 беременным 3-й группы с наличием титра Rh-антител от 1:8 до 1:128, родившим детей с ГБН и ГБП, в раннем неонатальном периоде потребовалось от 1-го до 2-х ЗПК. Что интересно, у 4 (14,3%) женщин, как это ни парадоксально, в антенатальном периоде не наблюдалось нарастания титра резус-антител. 4 женщинам с диагностической целью проведена операция «трансабдоминальный кордоцентез». Паритет родов составлял от 2-х до 9-х. У 20 (71,4%) женщин в анамнезе были различные репродуктивные потери. Частота преждевременных родов в данной группе составила (67,8%) то есть у 19 женщин. Остальные 9 (32,1%) женщин родили вовремя. 11 (39,2%) беременных родоразрешены оперативным путем. В данной группе перинатально погибли 6 (21,4%) новорожденных. Из них в одном случае была антенатальная гибель плода за счет иммунной водянки, остальные 5 – ранние неонатальные смерти новорожденных.

У 18 беременных 4-й группы был наиболее отягощенный акушерский анамнез (предыдущие роды закончились антенатальной гибелью плода от отечной формы, рождением детей с ГБН по Rh-системе тяжелой степени и ЗПК, а также наличие в семье детей-инвалидов).У 15 (83,3%) женщин в анамнезе были различные репродуктивные потери. Диапазон нарастания уровня резус-антител у беременных варьировал от 1/16 до 1/512.

Всем женщинам данной группы проведен трансабдоминальный кордоцентез, на основании гема-

тологических и биохимических данных выявлена гемолитическая болезнь плода как отечной, так и анемичной формы. У 5 (27,7%) была отечная форма ГБП, у 10 (55,5%) ГБП анемичная форма тяжелой степени, у остальных 3 (16,6%) анемичная форма ГБП средней степени. Всем беременным проведена операция «внутриутробное внутрисосудистое переливание крови плоду». 3 (16,6%) женщинам данную операцию проводили дважды. Частота преждевременных родов в данной группе составила (100%), то есть все 18 женщин. Роды у 5 (27,7%) женщин закончились естественным путем, у остальных 13 (72,3%) роды были оперативными.

В данной группе перинатальных смертей было 5 (27,7%). Из них в одном случае была интранатальная гибель плода и еще в одном антенатальная гибель плода за счет иммунной водянки, а остальные 3 – ранние неонатальные смерти у новорожденных.

При статистической обработке результатов допплерометрии мозгового кровотока у плодов были получены следующие данные: в 1-й группе беременных ПСС СМА плодов составила 53,84±9,11 см/с; во 2-й – 56,73±7,28 см/с; в 3-й – 64,26±11,07 см/с; в 4-й – 78,21±13,64 см/с. Анализ мозгового кровотока показал достоверное увеличение пиковой систолической скорости в СМА у плодов беременных 3-й и 4-й групп и достоверное различие с 1-й и 2-й группами. В то же время достоверных различий между 1-й и 2-й группами не найдено. Обращает на себя внимание тот факт, что в динамике пиковая скорость в средней мозговой артерии у плода во 2-й группе увеличивается максимально в 1,2 раза, в 3-й группе – в 1,6 раз, в 4-й – почти в 2 раза.

Выводы

1. Большое количество оперативных родов было у резус-иммунизированных беременных с высокой степенью риска отечной формы ГБП, то есть в 4-й группе, наименьшее количество кесаревых сечений было проведено у резус-неиммунизированных женщин 1-й группы.

2. Метод допплерометрии – измерение пиковой систолической скорости в средней мозговой артерии является эффективным ранним неинвазивным практическим методом диагностики анемичных и отечных форм гемолитической болезни плода у беременных с резус-иммунизацией.

3. Практически при обнаружении любого уровня титра резус-антител в крови у резус-иммунизированной беременной в сроке выше 22-х недель для диагностики среднетяжелых и тяжелых анемических форм ГБП должна проводиться допплерометрия для измерения пиковой систолической скорости в СМА.

4. Высокий уровень пиковой систолической скорости средней мозговой артерии должен служить показанием к инвазивному трансабдоминальному кордоцентезу и высокотехнологической операции «внутриутробного, внутрисосудистого переливания крови» плоду с последующим преждевременным родоразрешением в перинатальных центрах 3-го уровня.

Литература

1. Айламазян Э.К., Павлова Н.Г. Изоиммунизация при беременности. – СПб: Изд-во Н-Л, 2012.
2. Белуга М.В. Диагностика и внутриутробная коррекция анемии при гемолитической болезни плода // Журн. Гродненского гос. мед. ун-та. – 2012. – №2 (38).
3. Медведев М.В. Допплерография в акушерской практике. – М.: Медицина, 2007. – 64 с.
4. Пренатальная эхография; Под ред. М.В. Медведева. –1-е изд. – М.: Реальное время, 2005. – 560 с.
5. Bennardello F., Coluzzi S., Curciarello G. Recommendations for the prevention and treatment of haemolytic disease of the foetus and newborn // Blood Transfus. – 2015. – Vol. 13, №1. – P. 109-134.
6. Delaney M., Matthews D.S. Hemolytic disease of fetus and newborn: managing the mother, fetus and newborn // Hemato. Amer. Soc. Hematol. Edm. Progr. – 2015. – Vol. 2015, №1. – P. 146-151.
7. Lopez-Carpintero N., Rodriguez-Gonzalez R., Gonzalez-Gonzalez A. et al. Role of middle cerebral artery Doppler in the management of Rhesus alloimmunization cases // *Ginecol. Obstet. Mex.* – 2010. – *Vol.* 78, №8. – *P.* 410-417.
8. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story // Ultrasound Obstet .Gynecol. – 2005. – *Vol.* 25. – *P.* 323-330.
9. Moise K.J., Moise K.J. Diagnosing hemolytic disease of the fetus – time to put the needles away? // New Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355, №2. – *P.* 192-194.
10. Oepkes D., Seaward P.G., Frank P. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia // New Engl. J. Med. – 2006. – *Vol.* 355, №2. – *P.* – 156-164.
11. Samson J., Block D., Mari G. Middle cerebral artery Doppler for managing fetal anemia // Clin. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 53. – P. 851-857.

ДОППЛЕРОМЕТРИЯ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ ПЛОДА КАК РАННИЙ ИНДИКАТОР ДИАГНОСТИКИ РЕЗУС-ИММУНИЗАЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Жабборов У.У., Расуль-Заде Ю.Г.

Цель: *сравнительный анализ допплерометрических показателей пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плодов у беременных с резус-отрицательной кровью без иммунизации и с резус-иммунизацией.* ***Материалы и методы:*** *1-ю группа, которая служила контролем, составила 21 беременная, родившая детей с резус-отрицательной принадлежностью крóви, 2-я – 35 беременных, родивших детей с резус-положительной принадлежностью крови, но без повышения титра антител, 3-я – 28 беременных с резус-иммунизацией, которые родили детей с гемолитической болезнью новорожденного, 4-я г– 18 женщин с резус-иммунизацией, которым антенатально было проведена операция «внутриутробная внутрисосудистая переливание крови плоду».* ***Результаты:*** *отмечалось достоверное увеличение пиковой систолической скорости в средней мозговой артерии у плодов беременных 3-й и 4-й групп.* ***Выводы:*** *допплерометрия является эффективным методом диагностики как анемичных, так и отечных форм гемолитической болезни плода, потребовавших как антенатального ухода за беременными, так и постнатального ухода за новорожденными.*

Ключевые слова: *резус-иммунизация, гемолитическая болезнь плода, допплерометрия, пиковая систолическая скорость, средняя мозговая артерия, внутриутробное, внутрисосудистое переливание крови, заменное переливание крови.*

УДК: 616.831-036

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУР ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА В ДИНАМИКЕ РАННЕГО ПОСТМОРТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРИ

Жуманов З.Э., Индиаминов С.И.

МАССИВ ҚОН ЙЎҚОТИШ ЭРТА ПОСТМОРТАЛ ДАВРИ ДИНАМИКАСИДА УЗУНЧОҚ МИЯ СТРУКТУРАВИЙ ЎЗГАРИШЛАРИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

Жуманов З.Э., Индиаминов С.И.

FEATURES OF CHANGES IN THE STRUCTURES OF THE MEDULLA OBLONGATA IN THE DYNAMICS OF THE EARLY POST-MORTAL PERIOD

Jumanov Z.E., Indaminov S.I.

Самаркандский государственный медицинский институт

Мақсад: *Ўзбекистон иқлим шароитини инобатга олган ҳолда массив қон йўқотиш эрта постмортал даври динамикасида узунчоқ мия структуравий ўзгаришларининг хусусиятларини аниқлаш.* ***Материаллар ва усуллар:*** *Ўзбекистон қиш фасли иқлим шароитини (t^0 +2-5 до – 10-15^0 С) ҳисобга олган ҳолда ўткир жисмлар таъсирида қон- томир ва ички аъзолар жароҳатланиши натижасидаги массив қон йўқотишдан вафот этган 20 нафар шахслар жасадлари текширилди. Вафот этганлар ёши 20 дан 63 ёшгача, улардан 16 нафари эркак, 4 нафари аёл. Махсус текширув учун узунчоқ мия билан IV-қоринча девори олинди. Текширувда умумгистологик ва морфометрик методлар қўлланилди.* ***Натижалар:*** *эрта постмортал даврида узунчоқ мия қон-томирлардаги деструктив ўзгаришлар нейронларга қараганда анча жадал кечади. Қон-томирлар эгаллаган майдон кичрайиши 12-14 соатдан кейин, нейронларда эса 18-20 соатдан кейин кузатилади. Ўлим вақти 24-28 соатга тенг бўлганда постмортал давр 6-8 соатига нисбатан томирлар ҳажми 9,5 баробар, нейронлар ҳажми эса 2.48 марта камаяди.* ***Хулоса:*** *массив қон йўқотиш эрта посмортал даврида узунчоқ миядаги структуравий ўзгаришлар вақт жиҳатдан динамикага эга. Ушбу ўзгаришларнинг морфометрик кўрсаткичлари минтақанинг иқлимий ўзгаришларини ҳиобга олган ҳолда ўлим вақти юзасидан фикр юритиш имконини беради.*

Калит сўзлар: *узунчоқ мия, ўлим вақти, массив қон йўқотиш, арид зона.*

Objective: *To identify the features of changes in the structures of the medulla oblongata in the dynamics of the early post-mortal period after massive blood loss, taking into account the climatic conditions of Uzbekistan.* ***Material and methods:*** *In the winter season, taking into account the peculiarities of the climate in Uzbekistan (t0 + 2-5 to - 10-15^0 C), 20 corpses of people who died as a result of massive blood loss caused by damage to blood vessels and internal organs with sharp guns were examined. Among the dead men are 16, women -4, the age of the victims is from 20 to 63 years. The walls of the IV ventricle with the medulla oblongata were subjected to a special study. General histological and morphometric research methods were used.* ***Results.*** *Destructive processes in the vessels of the medulla oblongata in the early postmortal period proceed more intensively than in neurons. Significant differences in the decrease in the area occupied by the vessels, compared with the previous intervals, begin after death after 12-14 hours, and in neurons - only after 18-20 hours. With CSN equal to 24-28 hours, the size of the vessels in comparison with the 6-8-hour post-mortem interval decreases by 9.5 times, while neurons - by 2.48 times.* ***Conclusion:*** *Changes in the medulla oblongata in the early postmortal period after massive blood loss have temporary dynamics. Morphometric indicators of these changes allow us to judge the prescription of death, taking into account the climatic characteristics of the region.*

Key words: *medulla oblongata, prescription of the onset of death, massive blood loss, arid zones.*

Установление давности наступления смерти (ДНС) имеет важное значение при расследовании уголовных дел, связанных с насильственной смертью, так как помогает уточнить обстоятельства и условия ее наступления [4,5,11]. Традиционные способы установления давности наступления смерти ДНС из-за невысокой точности не соответствуют современным требованиям судебно-медицинской экспертной практики. В связи с этим в настоящее время для определения ДНС человека изучается теплопроводность кожи в области трупных пятен [3], биохимические изменения в стекловидном теле глаза [8], проводятся фотоколориметрическое исследование синовиальной жидкости коленных суставов трупа человека [6], посмертная термометрия ткани головного мозга [7]. Не потеряло своей актуальности и изучение морфологических критериев органов, в том числе и головного мозга, для изучения ДНС [2,10].

Цель исследования

Выявление изменений структур продолговатого мозге в динамике раннего постмортального периода после массивной кровопотери с учетом климатических условий Узбекистана.

Материал и методы

В зимний период года с учетом особенностей климата Узбекистана (температура воздуха от +2-5 до -10-15°С) исследовали 20 трупов лиц, погибших в результате массивной кровопотери, вызванной повреждением сосудов и внутренних органов острыми орудиями. Объём внутренней кровопотери у погибших составил от 2500 до 4500 см^3, кроме того, во всех случаях наблюдалась наружная кровопотеря. Среди

погибших мужчин было 16, женщин – 4, возраст пострадавших – от 20 до 63 лет. Упитанность всех погибших средняя. По протоколам осмотра места происшествия и трупа, а также по заключениям экспертизы трупа изучены: состояние кожи, слизистых и серозных оболочек; степень развития и выраженности посмертных изменений; степень кровенаполнения органов, тканей; наличие и состояние крови в крупных сосудах, в полостях сердца. Исследование трупов проводили в интервале посмертного периода: 6-8 (4), 8-10 (3), 10-12 (2), 12-14 (2), 14-16 (2), 16-18 (2), 18-20 (2), 20-24 (2), 24-28 часов. Кусочки продолговатого мозга, взятых от трупов, фиксировали в 10% нейтральном формалине, проводили через спиртовую батарею, заливали в парафин, окрашивали гематоксилином и эозином, по методам Ван-Гизона и Маллори. Сначала проводили визуальное микроскопическое исследование, затем – количественное исследование с применениями методов морфометрии. Площади нейронов и сосудов продолговатого мозга измеряли с помощью сетки Г.Г. Автандилова с 100 точками (в %). Для математической обработки данных применен метод Стьюдента – Фишера с определением средней арифметической M, средней ошибки относительных величин m и коэффициента достоверности разности t.

Результаты и обсуждение

Изучение структуры нейронов и нейроглии показало, что через 6-8 часов постмортального периода ядра нейронов продолговатом мозге смещены на периферию, пикнотично изменены. Цитоплазма окрашивается интенсивно, в ней определяются очаги просветления, что свидетельствует о гидропической вакуолизации. Глиоциты немногочисленны. Через 8-10 часов в нейронах отмечается кариопикноз, отростки их не определяются. Через 10-12 часов постмортального периода в нейронах наблюдается более выраженный кариопикноз. Через 12-14 часов после смерти в нейронах вокруг ядра продолговатого мозга отмечаются признаки кариолизиса. В просвете сосудов содержится небольшое количество форменных элементов крови (ФЭК). Вокруг многих нейронов и глиоцитов, отмечается умеренный перицеллюлярный отек (рис. 1).

Через 14-16 часов после смерти в нейронах продолговатого мозга на фоне их набухания отмечается кариолизис. Тела нейронов, их тела округлены, ядра крупные и светлые, цитоплазма гомогенно базофильная, иногда содержит мелкие вакуоли, отмечается околоядерный хроматолиз. В магноцитах хроматофильная субстанция в виде крупных глыбок. В этих нейронах отмечается очаговый хроматолиз, пикноз, кариолизис. Через 16-18 часов постмортального периода в нейронах наблюдается полный кариолизис. Через 18-20 часов нейроны сморщены. В дальнейшем (20-24 ч) тела нейронов выглядят сморщенными, а через 24-28 часов они еще больше сжимаются и наблюдаются начальные стадии цитолиза (рис. 2).

Сосуды продолговатого мозга в динамике постмортального периода после массивной кровопотери также подвергаются существенным структурным изменениям. В более ранние сроки постмортального периода (6-8 ч) наблюдается умеренный спазм артерий всех калибров, в таких случаях просвет их приобретает округлые форму, наблюдаются признаки набухания стенки сосудов. В просвете сосудов содержится небольшое количество ФЭК. В последующем сроке отмечается умеренный спазм артерий всех калибров, также присоединяются признаки атонии сосудов (8-10 ч). В дальнейшем (10-12 ч) в сосудах продолговатого мозга в некоторых ядрах эндотелиоцитов отмечаются очаговый пикноз и кариолизис, слои стенки не различаются, а через 12-14 ч в них начинаются деструктивные изменения, так как ядра эндотелиоцитов не определяются (рис. 3). Через 14-16 часов стенки артерий набухшие вследствие отека, ядра эндотелия не определяются, в некоторых сосудах ядра миоцитов гипохромные. В просветах сосудов отмечаются большие агрегаты эритроцитов, причем их форма изменена или вообще не различима. К 16-18 часам постмортального периода некоторые эндотелиоциты вакуолизированы, содержимое сосудов выглядит гомогенным, очертания эритроцитов не определяются. В дальнейшем (18-20 ч) эти изменения усиливаются, слои стенки не различаются. Деструктивные изменения крупных, средних и мелких артерий более выражены (20-24 ч), а через 24-28 часов наступает полная деструкция стенки сосуда (рис. 4).

Морфометрические исследования показали, что по мере возрастания срока постмортального периода в продолговатом мозге наблюдается прогрессивное уменьшение размеров нейронов и сосудов. Из таблицы 1 видно, что деструктивные процессы в сосудах в постмортальном периоде протекают более интенсивно, чем в нейронах. Достоверные различия уменьшения площади, занимаемой сосудами, по сравнению с предыдущим интервалом начинаются после смерти через 12-14 часов, а нейронов – только через 18-20 часов. При ДНС, равной 24-28 часам, размеры сосудов по сравнению с 6-8 часами посмертного интервала уменьшаются в 9,5 раза, тогда как нейронов – в 2,48 раза. Морфологическая картина изменений нейронов и сосудов подтверждает данные морфометрии, так как в сосудах они протекают более быстрыми темпами, приводя в последнем сроке наблюдения к их полной деструкции.

Таблица 1

Морфометрические показатели нервных и сосудистых структур продолговатого мозга в разные сроки ДНС после массивной кровопотери, %

ДНС, ч	Площадь нейронов	Площадь сосудов
6-8	2,92±0,11	6,65±0,0,19
8-10	2,5±0,9	6,25±0,25
10-12	2,25±0,25	5,75±0,47
12-14	2,19±0,19	5,46±0,47***
14-16	2,07±0,17	5,25±0,48
16-18	1,97±0,17	5,23±0,44
18-20	1,55±0,21***^^^	4,76±0,2***
20-24	1,23±0,10	4,23±0,10
24-28	1,2±0,13***^^^ººº	0,7±0,2***^^^ººº

Примечание. ** – различия по сравнению с данными 1-й группы значимы (* – p<0,05, *** – p<0,001); ^ – различия по сравнению с данными 2-й группы значимы (^ – p<0,05, ^^ – p<0,01, ^^^ – p<0,001); º – различия по сравнению с 3-й группой значимы (º – p<0,05, ºº – p<0,01, ººº – p<0,001).*

Известно, что ткань мозга бедна ферментами лизосом, поэтому по сравнению с другими органами она достаточно долго противостоит аутолизу и гниению [1]. Более ранняя деструкция сосудов продолговатого мозга может быть связана с наличием в них крови, которая быстрее всего подвергается аутолизу. Мультидетекторная компьютерная томография показала, что процессы гниения начинаются с внутрисосудистого газообразования [9].

Для характеристики деструктивных процессов в нейронах и сосудах продолговатого мозга нами разработана их оценка в баллах (табл. 2).

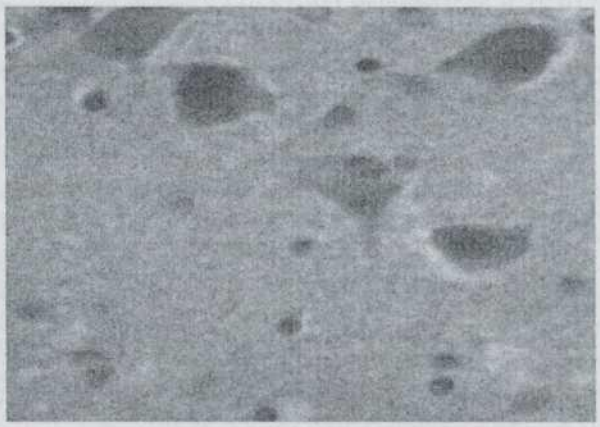


Рис. 1. Деструктивные изменения нейронов в продолговатом мозге в постмортальном периоде (через 12-14 ч) после массивной кровопотери. Окраска гематоксилином и эозином. Об.40, ок.10.



Рис. 2. Выраженные деструктивные изменения нейронов в продолговатом мозге через 24-28 ч. постмортального периода после массивной кровопотери. Окраска гематоксилином и эозином. Об.40, ок.10.

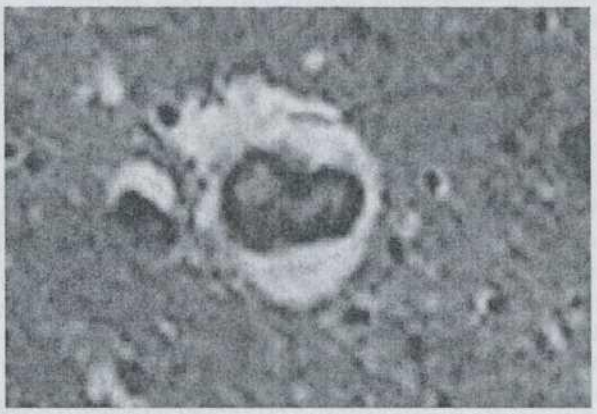


Рис. 3. Деструктивные изменения сосудов в продолговатом мозге при массивной кровопотере через 12-14 ч постмортального периода. Окраска гематоксилином и эозином. Об.40, ок.10.

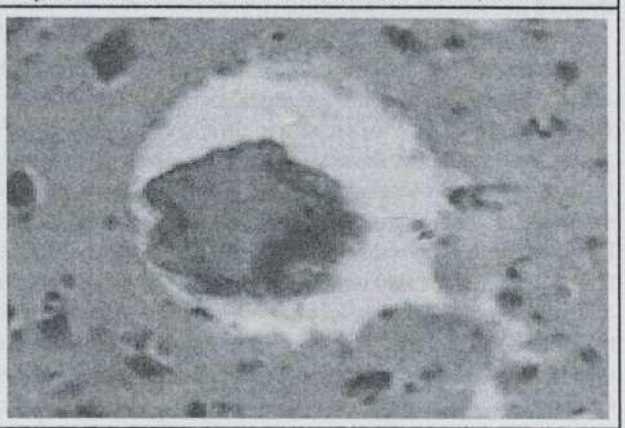


Рис. 4. Выраженные деструктивные изменения сосудов в продолговатом мозге при массивной кровопотере через 24-28 ч постмортального периода. Окраска гематоксилином и эозином. Об.40, ок.10.

Таблица 2

Морфологические изменения в нервных и сосудистых структурах при разной степени аутолиза

Количество быллов	Проявления аутолиза	Посмертные изменения структур	
		нейроны	сосуды
1	слабые	гидропические изменения, кариопикноз	набухание стенки, денудация эндотелиоцитов
2	умеренные	кариолизис	потеря слоистости в стенке
3	сильные	кариоцитолиз	гомогенизация стенки
4	очень сильные	полная деструкция	полная деструкция

На основании этих данных проведена оценка состояния нейронов и сосудов продолговатого мозга в баллах в разные сроки постмортального периода (табл. 3). Балльная оценка позволила установить объективные критерии состояния нервных и сосудистых структур в процессе их аутолиза в разные сроки посмертного интервала. Сумма баллов, отражающих изменения нервных и сосудистых структур, равная 2, соответствует 6-7 часам постмортального периода, 3 баллам – 12-14 часам, 5 – 18-20 часам, 7 баллам – 24-28 часам. Данная оценка может быть применена в экспертной практике для установления ДНС.

Таблица 3

Сравнительная оценка нервных и сосудистых структур в разные сроки постмортального периода, балл

Структура	ДНС, ч								
	6-8	8-10	10-12	12-14	14-16	16-18	18-20	20-24	24-28
Нейроны	1	1	1	1	2	3	3	3	3
Сосуды	1	1	2	3	3	3	3	4	4
Σ	2	2	3	4	5	5	6	7	7

Таким образом, в условиях зимней температуры жаркой аридной зоны в продолговатом мозге по мере увеличения срока постмортального периода после массивной кровопотери изменения нервных и сосудистых структур отражают ДНС. Отмечается постепенное нарастание процессов аутолиза, причем в сосудах они протекают более интенсивно, чем в нейронах. В динамике раннего постмортального периода сравнительная характеристика морфологических и морфометрических параметров нейронов и сосудов продолговатого мозга позволяет судить о сроках ДНС после массивной кровопотери с учетом климатических условий региона.

Выводы

1. В зимнее время жаркой аридной зоны в продолговатом мозге по мере увеличения срока постмортального периода после массивной кровопотери изменения нервных и сосудистых структур отражают ДНС.

2. Структурные изменения в сосудистых структурах продолговатого мозга в раннем постмортальном периоде после массивной кровопотери наступают раньше, чем в нейронах.

3. Морфометрические показатели этих изменений позволяют судить о давности наступления смерти с учетом климатических особенностей региона.

Литература

1. Богомолов Д.В., Богомолова И.Н. Пособие по общей судебно-медицинской гистологии. – М.: Изд-во ФГУ РЦСМЭ Росздрава, 2010. – 53 с.
2. Индиаминов С.И., Жуманов З.Э. Морфологическая и морфометрическая характеристика структур коры больших полушарий при смерти от массивной кровопотери в разные сроки постмортального периода // Вестн. врача. – 2019. – №2. – С. 11-14.
3. Килин В.В. Анализ теплопроводности кожи в области трупных пятен для установления давности смерти, при различном темпе ее наступления // Пробл. экспертизы в медицине. – 2006. – №4. – С. 20-22.
4. Кузовков А.В. Определение давности смерти человека неинвазивным термометрическим способом: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2017. – 179 с.
5. Попов В.Л., Лаврукова О.С., Приходько А.Н., Лябзина С.Н. Установление времени заселения трупа некрофильной мухой Protophormia terraenovae (Diptera, Calliphoridae) для определения продолжительности постмортального интервала // Вестн. суд. медицины. – 2016. – №3. – С. 4-8.
6. Садртдинов А.Г. Фотоколориметрическая диагностика давности смерти на поздних сроках посмертного периода: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2017. – 165 с.
7. Щепочкин О.В. Термометрия головного мозга в аспекте определения давности наступления смерти: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ижевск, 2001. – 23с.
8. Belsey S.L., Flanagan R.J. Postmortem biochemistry: Current applications // J. Forensic. Leg. Med. – 2016. – Vol. 41. – P. 49-57.
9. Levy A.D., Harcke H.T., Mallak C.T. Postmortem imaging: MDCT features of postmortem change and de composition // Amer. J. Forensic. Med. Pathol. – 2010. – Vol. 31, №1. – P. 12-17.
10. MacKenzie J.M. Examining the decomposed brain // Amer. J. Forensic. Med. Pathol. – 2014. – Vol. 35, №4. – P. 265-270.
11. Zhang G.L., Ma J.Y., Sun Q. et al. Effects of postmortem interval on mouse ovary oocyte survival and maturation. // PLoS One. – 2014. – Vol. 29, №5. – P. 983-984.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУР ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА В ДИНАМИКЕ РАННЕГО ПОСТМОРТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРИ

Жуманов З.Э., Индиаминов С.И.

Цель: *выявление изменений структур продолговатого мозге в динамике раннего постмортального периода после массивной кровопотери с учетом климатических условий Узбекистана.* ***Материал и методы:*** *в зимний период года, с учетом особенностей климата Узбекистана (t° от +2-5 до -10-15°С) исследовали 20 трупов лиц, погибших в результате массивной кровопотери, вызванной повреждением сосудов и внутренних органов острыми орудиями. Мужчин 16, женщин 4, возраст от 20 до 63 лет. Специальному исследованию подвергли стенки IV желудочка с участком продолговатого мозга. Применяли общегистологические и морфометрические методы исследования.* ***Результаты:*** *деструктивные нарушения в сосудах продолговатого мозге в раннем постмортальном периоде протекают более интенсивно, чем в нейронах: уменьшение площади, занимаемой сосудами, начинаются после смерти через 12-14 часов, а в нейронах – только через 18-20 часов. При давности наступления смерти, равной 24-28 часам, размеры сосудов по сравнению с 6-8-часовым посмертным интервалом уменьшаются в 9,5 раза, тогда как нейронов – в 2,48 раза.* ***Выводы:*** *изменения продолговатого мозге в раннем постмортальном периоде после массивной кровопотери имеют временную динамику. Морфометрические показатели этих изменений позваляют судить о давности наступления смерти с учетом климатических особенностей региона.*

Ключевые слова: *продолговатый мозг, давность наступления смерти, массивная кровопотерия, аридная зонаы.*

КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДЕТЕЙ УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Закирова У.И., Содикова Н.Б., Эмирова А.Р.

BRONXIAL ASTMA BILAN KASALLANGAN O'ZBEKISTON AHOLISINING KLINIK-GENEOLOGIK TAHLILLARI

Zokirova U.I., Sodikova N.B., Emirova A.R.

CLINICAL AND GENEALOGICAL ANALYSIS OF CHILDREN OF THE UZBEK POPULATION WITH BRONCHIAL ASTHMA

Zakirova U.I., Sodikova N.B., Emirova A.R.

Ташкентская медицинская академия

Maqsad: *bronxial astma (BA) bilan kasallangan o'zbek aholisining ushbu kasallikka irsiy moyilligini aniqlash uchun klinik va geneologik xususiyatlarini o'rganish.* ***Materiallar va usullar:*** *3 yoshdan 14 yoshgacha bo'lgan O'zbekiston aholisining 80 nafar bemorlari (probandlari) nasl-nasabining klinik va genealologik tahlili o'tkazildi. Bemorlar Toshkent shahridagi klinikaning allergologiya bo'limiga yotqizilgan. I, II, III darajali qarindoshlarning 271 qarindoshlari o'rtasida oilaviy so'rov o'tkazildi. Ushbu bemorlarning qarindoshlari probandning ota-onalarini faol so'rov orqali aniqlandi.* ***Natijalar:*** *kasallikning populyatsion chastotasi bilan solishtirganda probandlarning qarindoshlari orasida AD ning oilada to'planishining yuqori darajasi ushbu patologiyaning genetik determinizm gipotezasini tasdiqlaydi. AD bilan og'rigan bemorlarning oilalarida o'tkazilgan nasl-nasabni tahlil qilishda nasldan naslga o'tish xavfi yuqori, takroriy bronxit, bronxial astma va fon allergik kasalliklari kabi bronxopulmoner va allergik kasalliklar uchun og'ir irsiyat ustunligi aniqlangan.* ***Xulosa:*** *AD rivojlanishining klinik va geneologik belgilariga ega bolalarda ushbu kasallikning klinik ko'rinishidan ancha oldin o'z vaqtida bashorat qilish va birlamchi tibbiy-profilaktika yordamida ehtiyotkorlik bilan profilaktika choralarini ko'rish zarur.*

Kalit so'zlar: *bolalar, bronxial astma, genealogiya, irsiyat.*

Objective: *To study the clinical and genealogical characteristics of children of the Uzbek population with bronchial asthma (BA) to determine the hereditary predisposition to this disease.* ***Material and methods:*** *clinical genealogical analysis of the pedigrees of 80 patients (probands) of AD of the Uzbek population aged 3 to 14 years was carried out. Patients were hospitalized in the allergy department of a Tashkent city clinic. A family survey of 271 relatives of a proband of I, II, III degree of kinship was carried out. Relatives of these patients were identified through an active survey of proband's parents.* ***Results:*** *A high level of family accumulation of AD among relatives of probands in comparison with the population frequency of the disease confirms the hypothesis of genetic determinism of this pathology. A genealogical analysis in the families of patients with AD revealed a high risk of heritability, a significant predominance of burdened heredity for bronchopulmonary and allergic diseases, such as recurrent bronchitis, bronchial asthma and background allergic diseases.* ***Conclusions:*** *In children with clinical and genealogical criteria for the development of AD, it is necessary to predict the disease in a timely manner long before the clinical manifestations and conduct careful follow-up and preventive measures in primary health care.*

Key words: *children, bronchial asthma, genealogy, heredity.*

На сегодняшний день бронхиальная астма (БА) является одной из главных проблем современной педиатрии. Актуальность ее объясняется неуклонным ростом во всех странах мира случаев заболевания с более тяжелым клиническим течением, нередко заканчивающихся инвалидностью и летальным исходом. В этом отношении Узбекистан не является исключением: в нашей республике за последние годы отмечается рост БА среди детского населения более чем в 20 раз. Удельная частота БА у детей, проживающих в г. Ташкенте, составляет 4,1%, а на 1000 детского населения – 1,7%. Например, уровень заболеваемости БА в динамике (2004-2014 гг.) в регионах Бухарской области возросла на 24,4%, а в Ташкентской области – на 37,1%. При этом детская инвалидность в Бухаре в 19,5 раза больше, чем в Ташкентской области. Авторы связывают такую распространенность БА с проживанием детей в экологически неблагоприятных зонах гор Бухары [8].

В практической работе врачей постановка диагноза БА запаздывает на 4-5 лет, что связано с диагностикой заболевания по обращаемости, негативным отношением родителей к постановке диагноза, а также с недостаточным знанием врачами критериев диагностики.

На современном этапе медицины многими авторами доказано, что БА у детей является результатом взаимодействия генетической предрасположенности и факторов внешней среды, то есть БА – мультифакторная патология [4]. Бронхиальная астма – широко распространенное заболевание, частота которого в детской популяции, по разным данным, составляет от 2 до 10% с тенденцией к росту в течение последнего десятилетия. Подобная тенденция отражает усиление воздействия факторов внешней среды – аллергенов и различных неспецифических повреждающих агентов – на генетически предрасположенных к данному заболеванию индивидуумов. На роль наследственности в развитии аллергических заболеваний исследователи обращали внимание еще в прошлом веке, отмечая агрегацию заболевания в семьях [2,5].

Знание генетических факторов развития заболеваний в структуре общей патологии детского воз-

раста дает возможность определить потребность в прогнозировании патологии у детей задолго до клинических проявлений. Генетические механизмы формирования бронхолегочных заболеваний среди детского населения в последние годы стали объектом широкомасштабных исследований во всем мире. Применение клинико-генеалогического метода исследования дает возможность выделить из сложного патологического фенотипа наследственной болезни составляющие ее дискретные признаки и проследить их наследование [1,10].

В литературе описаны различные варианты наследования предрасположенности к бронхиальной астме в разных популяциях, поэтому мы решили определить распространенность и путь наследования БА у детей узбекской популяции методом клинико-генеалогических исследований. Клинико-генеалогический метод помогает поставить правильный диагноз и, следовательно, выбрать адекватное лечение и своевременно проводить целенаправленные профилактические мероприятия [7,3].

Цель исследования

Изучение клинико-генеалогических особенностей детей узбекской популяции с БА для определения наследственной предрасположенности к данному заболеванию.

Материал и методы

Нами проведен клинико-генеалогический анализ родословных 80 больных (пробандов) БА узбекской популяции в возрасте от 3 до 14 лет. Больные находились на стационарном лечении в аллергологическом отделении клиники города Ташкента. Проведено семейное обследование 271 родственника пробанда I, II, III степени родства. Родственники этих больных выявлялись путем активного опроса родителей пробанда. Проведены комплексное обследование и анализ медицинской документации братьев и сестер (сибсов) и родителей пробанда.

Родственниками I степени родства послужили родители и родные братья и сестры (сибсы) больного. Родственниками II степени родства – дядя, тети, бабушки и дедушки больного. Родственники III степени родства – двоюродные братья и сестры больного. Среди родственников больного БА I, II, III степени родства (271) в исследование вошли родители – 113 (41,7%), сибсы – 92 (33,9%), другие родственники (двоюродные сестры и братья, бабушки и дедушки) – 765 (28%). Нами определен индекс наследуемости, при этом указывалось общее число обследованных и число выявленных носителей признака. Индекс наследуемости будет равен отношению общего числа обследованных к числу выявленных носителей заболевания [1,10].

Контрольную группу составили 50 практически здоровых детей сопоставимого возраста и популяции без бронхолегочной патологии и аллергологического анамнеза, их родители, сибсы и родственники I, II, III степени родства.

Диагноз бронхиальной астмы, степень тяжести заболевания и обострения у пробандов установлен согласно существующим стандартам, предусмотренным современной классификацией клинических форм БЛЗ у детей и «Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы» [6,11]. Всем обследованных, помимо определения биологического и социального анамнезов, клинического осмотра, проводились общеклинические лабораторные исследования, специфические анализы крови, спирография, рентгенологическое исследование органов грудной клетки и придаточных пазух носа (при необходимости), электрокардиография.

Статистическая обработка полученных данных осущест влялась с использованием программ Microsoft Exsel 2013. Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применялся критерий хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Нами проведено клиническое обследование 80 больных с атопической БА в возрасте от 3-х до 14 лет, поступивших в аллергологическое отделение 1-й клиники города Ташкента. Больные были разделены на 3 группы: контролируемая БА – (62,5%) больных, частично контролируемая БА – 21 (26,2%) и неконтролируемая бронхиальная астма – 8 (10%). Это были больные БА с истинно астматическим синдромом, как следствие аллергического отека, бронхоспазма и гиперсекреции. Дети с отягощенной по аллергическим заболеваниям наследственностью, повышенной концентрацией IgE и продолжающимися эпизодами обструкции составляли группу риска по формированию бронхиальной астмы. У 58 (72,5%) больных развитию БА предшествовал аллергический ринит. У 19 (23,8%) больных БА была легкой интермиттирующей формы, у 25 (31,2%) – легкой персистирующей, у 29 (36,2%) – среднетяжелой и у 6 (7,5%) – тяжелой формы.

На основании анамнеза и заключения выписки из стационара выявлено, что у 67,5% детей эпизоды рецидива заболевания чаще всего происходили на фоне острых респираторных вирусных инфекций. При этом критериями обострения БА служили кашель, свистящие хрипы и удлинённый выдох, отсутствие на рентгенограмме инфильтративных или очаговых теней в лёгких. Дети с аллергическими фоновыми заболеваниями поступали в стационар без признаков интоксикации, рецидивы заболевания происходили при контакте с аллергенами, в анализе крови отмечалась эозинофилия.

Анализ полученных данных показал, что БА чаще болели дети от 11 до 14 лет (42,5%) (рис. 1). При этом у детей младше 3-х лет заболеваемость БА значительно снижается до 8,75%. Наиболее поражаемый возраст пробандов среди родителей был в возрасте от 21-32 лет. В последних исследованиях выявлена высокая распространенность среди детей 3-6 лет, проживающих в городских условиях Алтая, при этом аллергическая форма БА преобладала над неаллергической [9].

Для выявления конституциональных особенностей больных с БА нами определены половые различия в частоте распространенности данного заболевания. Половые различия в частоте проявления БА у детей прослеживалось очень четко. Среди наблюдаемых нами больных преобладали мальчики

61,5%, девочки составляли 38,7%, что согласуется с данными других исследователей, которые этот факт объясняют меньшей биологической устойчивостью организма мальчиков [7]. В возрасте 7-14 лет больных БА мальчики составляли 26%, девочки 15,5% (p<0,05) (рис. 2).

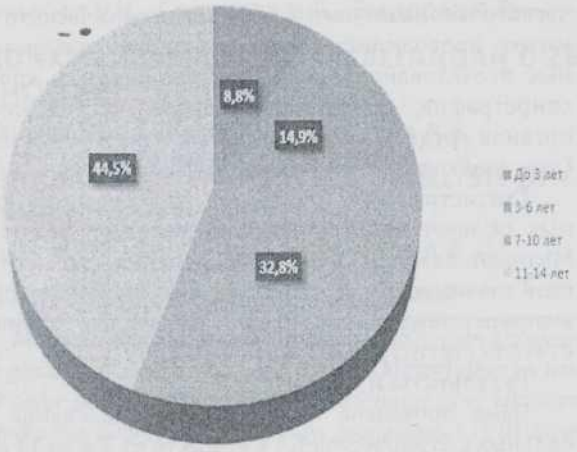


Рис. 1. Распределение детей с БА по возрасту, %.

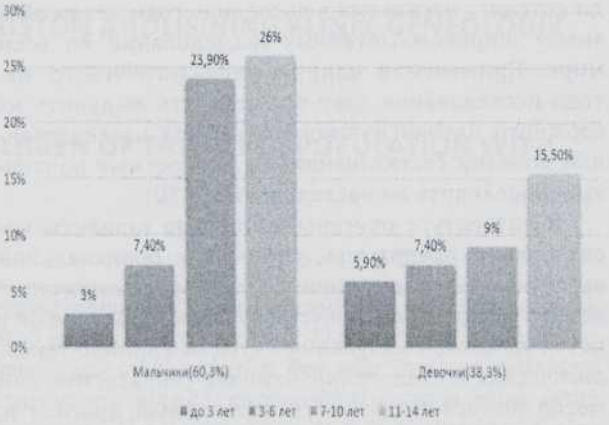


Рис. 2. Распределение больных БА по возрасту и полу, %.

В группу родственников I степени родства вошли родители и сибсы больного (родные братья и сестры), II степени родства – дяди, тети, бабушки и дедушки, III степени – двоюродные сибсы по обеим линиям больного.

Анализ частоты заболеваний в семье пробандов, больных БА, позволил установить достоверное преобладание отягощенной наследственности по бронхолегочным заболеваниям (БЛЗ), в частности рецидивирующих бронхитов (РБ) и БА у родственников в трех поколениях преимущественно по материнской линии. У родителей и сибсов пробанда I, II степени родства также часто наблюдались аллергические заболевания: хронический аллергический вазомоторный ринит у родителей, ларингит и различные формы аномалии конституции в детском возрасте у сибсов, атопический дерматит и другие у других родственников. В семьях пробандов с бронхиальной астмой наибольший процент больных приходится на родственников I степени родства: матери, отцы, сестры, братья, дочери и сыновья.

На примере одного больного с БА представлена схема родословной семьи мальчика 12 лет (рис. 3). Анализ родословной показал, что заболевание БА передалось из поколения в поколение преимущественно по материнской линии. Пробанд унаследовал заболевание от матери ребенка, которая имеет наследственную предрасположенность к БА от своих родителей по материнской линии. При этом по линии отца здоровые члены семьи имеют здоровое потомство. Следовательно, у данного больного был высокий риск заболеваемости БА, так как болезнь отмечалась у родителя и бабушки пациента. Результаты генеалогического исследования большинства пробандов свидетельствуют об аутосомно-доминантном типе наследования пробанда мужского пола БА. Нами определен индекс наследуемости, который вычислен отношением общего числа обследованных к числу выявленных носителей заболевания. Индекс наследуемости составил выше 0,5 (0,65), что говорит о высоком уровне риска развития заболевания.

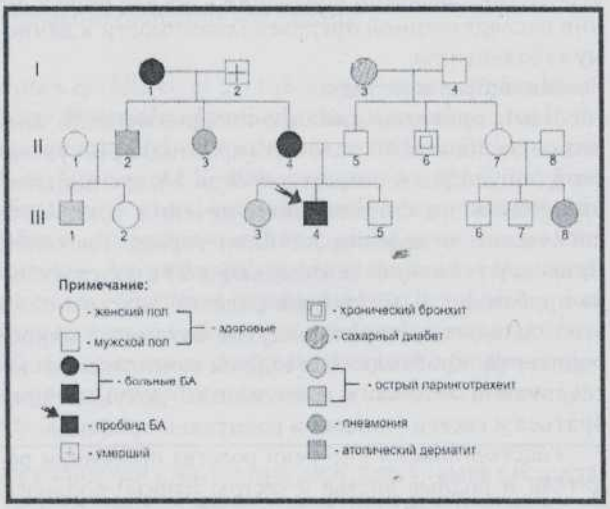


Рис. 3. Схема родословной семьи с БА.

Нами исследована агрегация заболеваний в семье больных БА в трех поколениях родственников. Основную группу нашего исследования составили родители – 113 (41,7%), сибсы – 92 (33,9%) и другие родственники больного (двоюродные сестры и братья, бабушки и дедушки) – 76 (28%). При этом у родителей больных БА отмечалась наследственная отягощенность по БЛЗ, в частности РБ отмечалась в 3,6 раза, хронический обструктивный бронхит (ХОБ) – почти в 4 раза, а БА – в 5,8 раза чаще, чем в контрольной группе (p<0,05). При этом названные заболевания часто наблюдались у родственников больного по материнской линии.

Анализ распространенности БЛЗ у сибсов больных также показало достоверное преобладание отягощенной наследственности по БЛЗ, в частности РБ отмечались в 4 раза чаще, по БА в 2,2% случаев, чем в группе контроля (p<0,05).

Исследования показали, что у родителей больных БА имелась наследственная отягощенность по аллергическим фоновым заболеваниям в раннем возрасте, в частности экссудативно-катаральный диатез. Аллергические проявления в виде пищевой и бытовой аллергии, проявляющийся респираторным хроническим аллергозом по типу хронического вазомоторного ринита или риносинусита, отмечались в 2,9 раза чаще, чем в контрольной группе ($p<0,05$). Аномалии конституции в раннем возрасте в виде детской экземы, атопического дерматита выявлялись в 2,3 раза чаще, чем в контроле ($p<0,05$). Коморбидные состояния (аллергический ринит, атопический дерматит) наблюдали и другие авторы, при этом у детей с тяжелой астмой чаще имелась наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям со стороны матери [1,2].

В таблице представлены данные о распространенности бронхолегочных и аллергических фоновых заболеваний в семьях больных БА.

Таблица

Агрегация заболеваний в семье больных БА, %

Заболевание	Родители		χ^2	p	Сибсы		χ^2	p	Родственники		χ^2	p
	БА, n=113	контроль, n=56			БА, n=92	контроль, n=46			БА, n=76	контроль, n=71		
РБ	13,3	3,6	3,90	0,05	17,4	4,3	4,60	0,03	10,5	8,5	4,60	0,03
ХОБ	14,2	3,6	4,41	0,04	4,3	2,2	0,42	0,52	2,6	-	0,18	0,67
БА	10,6	1,8	4,12	0,04	2,2	-	1,01	0,31	11,8	2,8	4,32	0,04
Пн	5,3	3,6	0,25	0,62	6,5	4,3	0,27	0,61	6,6	4,8	0,56	0,45
ХВР, риносинусит	15,9	5,4	3,85	0,05	13,0	6,5	1,35	0,25	18,4	15,5	1,15	0,28

Примечание. *ХОБ – хронический обструктивный бронхит, Пн – пневмония, ХВР - хронический вазомоторный ринит.*

В группе сибсов хронический вазомоторный ринит или риносинусит отмечались в 2 раза чаще, чем в контроле ($p<0,05$). Аномалии конституции в виде детской экземы, атопического дерматита встречались в 2,7 раза чаще, чем в контрольной группе ($p<0,05$). При этом аллергические фоновые и бронхолегочные заболевания часто наблюдались у родственников по материнской линии. У сибсов в анамнезе преобладали случаи аллергических фоновых заболеваний в раннем возрасте, в частности экссудативно-катаральный диатез.

Что касается бронхолегочных заболеваний у остальных родственников (двоюродные сестры и братья, бабушки и дедушки), то у 76 (28%) больных отмечались случаи ХОБ, у 2,6% имелась наследственная отягощенность по БА, что было в 4 раза чаще, чем в контроле ($p<0,05$). Эти заболевания чаще наблюдались у родственников больного по материнской линии. При анализе распространенности аллергических фоновых заболеваний в раннем возрасте у данных родственников больного также выявлено достоверное преобладание отягощенной наследственности более чем в 2 раза у детей с БА (22,4 %) по сравнению с контролем (11,3%).

Таким образом, одним из генетических факторов риска развития БА является наличие бронхолегочных и аллергических фоновых заболеваний у родственников I, II, III степени родства, преимущественно по материнской линии.

Тщательно собранный генеалогический анамнез, проведение необходимых обследований, пробное лечение позволяют своевременно диагностировать причину заболевания. Учитывая высокую распространенность бронхопульмонологических и аллергических заболеваний в популяции, актуальным для прогноза и возможной профилактики является выявление значимых факторов риска развития этих состояний у часто и длительно болеющих детей [2,7]

Проведенное нами генеалогические исследование больных БА на мультифакторность подтверждает влияние наследственности и экзогенных факторов на формирование болезни, то есть отмечается полигенный тип наследования. Высокий уровень семейного накопления БА среди родственников пробандов по сравнению с популяционной частотой заболевания подтверждает известную гипотезу. Следовательно, у детей, имеющих клинико-генеалогические критерии развития БА, необходимо своевременно прогнозировать заболевание задолго до клинических проявлений и проводить диспансерное наблюдение и профилактику с индивидуальным грамотным подходом.

Выводы

1. Дети с БА узбекской популяции чаще всего болели в возрасте от 7 до 14 лет, при этом среди наблюдаемых нами больных преобладали мальчики (соответственно 61,2 и 38,8%).

2. Индекс наследуемости составил выше 0,5 (0,65), что говорит о высоком уровне риска развития заболевания у пациентов.

3. Анализ частоты заболеваний в семье детей, больных БА, позволил установить достоверное преобладание отягощенной наследственности по РБ, хроническому обструктивному бронхиту, БА и аллергическим фоновым заболеваниям.

4. Высокий уровень семейного накопления БА среди родственников пробандов по сравнению с популяционной частотой заболевания подтверждает гипотезу генетической детерминированности данной патологии.

5. У детей, имеющих клинико-генеалогические критерии развития БА, необходимо своевременно прогнозировать заболевание задолго до клинических проявлений и проводить тщательное диспансерное наблюдение и профилактические мероприятия в первичном звене здравоохранения.

Литература

1. Бородина А.А., Брегель Л.В., Буйнова С.Н. Факторы риска тяжелого течения бронхиальной астмы у детей // Сибирский мед. журн. – 2009. – №8. – С. 162-164.
2. Богорад А.Е. Роль наследственности при бронхиальной астме у детей // Детский доктор. – 1999. – №4. – С. 9-14.
3. Закирова У.И. Прогнозирование развития и диспансерное наблюдение подростков с бронхиальной астмой с учетом клинико-генетических особенностей заболевания // Pol. J. Sci. (Польша), 2018. – №4. – С. 47-51.
4. Лаврова О.В., Дымарская Ю.Р. Бронхиальная астма у детей: факторы предрасположенности // Практ. пульмонол. – 2015. – №2. – С. 2-9.
5. Сависько А.А., Батюшин М.М. и др. Прогнозирование риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей // Фундамент. исследования. – 2011. – №6. – С. 154-157.
6. Чучалин А.Г., Геппе Н.А. и др. Современная классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, №4. – С. 15-19.
7. Черкашина И.И., Никулина С.Ю., Либердовская Е.Д. и др. Клинико-генеалогический и анализ соматометрических семей больных бронхиальной астмой // Сибирское мед. обозрение. – 2012. – №6. – С. 28.
8. Шарипова Н.С. Особенности распространения бронхиальной астмы в некоторых регионах Республики Узбекистан // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т. 5, №4 (15). – С. 59-62.
9. Шахова Н.В., Камалтынова Е.М. и др. Распространенность аллергической и неаллергической бронхиальной астмы и спектр сенсибилизации среди детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях алтайского края // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2019. – Т. 64, №1. – С. 88-93.
10. Шнайдер Н.А., Козулина Е.А., Дмитренко Д.В. и др. Применение клинико-генеалогического анализа в практике педиатра и семейного врача // Вестн. клин. больницы. – 2009. – №51. – С. 33-39.
11. Global Initiative for astma. Global strategy for astmamangement and prevention. Global Initiative for astma.2018. https// w.w.w.ginaastma.org/ 2018-. gina-report-global- strategy- for- astma-management-and- prevention.(the link is activeon.3/11/08).

КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДЕТЕЙ УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Закирова У.И., Содикова Н.Б., Эмирова А.Р.

Цель: *изучение клинико-генеалогических особенностей детей узбекской популяции с бронхиальной астмой (БА) для определения наследственной предрасположенности к данному заболеванию.* ***Материал и методы:*** *проведен клинико-генеалогический анализ родословных 80 больных (пробандов) БА узбекской популяции в возрасте от 3 до 14 лет. Больные находились на стационарном лечении в аллергологическом отделении клиники города Ташкента. Проведено семейное обследование 271 родственника пробанда I, II, III степени родства. Родственники этих больных выявлялись путем активного опроса родителей пробанда.* ***Результаты:*** *высокий уровень семейного накопления БА среди родственников пробандов по сравнению с популяционной частотой заболевания подтверждает гипотезу генетической детерминированности данной патологии. При генеалогическом анализе в семьях больных БА, выявлен высокий риск наследуемости, достоверное преобладание отягощенной наследственности по бронхолегочным и аллергическим заболеваниям, таких как рецидивирующий бронхит, бронхиальная астма и фоновые аллергические заболевания.* ***Выводы:*** *у детей, имеющих клинико-генеалогические критерии развития БА, необходимо своевременно прогнозировать заболевание задолго до клинических проявлений и проводить тщательное диспансерное наблюдение и профилактические мероприятия в первичном звене здравоохранения.*

Ключевые слова: *дети, бронхиальная астма, генеалогия, наследственность.*

УДК: 618.2:616.94-037-084-085-07

ИММУНОДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Ихтиярова Г.А., Ахмедова М.Д., Адизова С.Р.

PREEKLAMPSIYA BO'LGAN AYOLLARDA PERINATAL PATOLOGIYALARNI IMMUNODIAGNOSTIK PROGNOZLASH

Ixtiyarova G.A., Ахмедова М.Д., Adizova S.R.

IMMUNODIAGNOSTIC PROGNOSIS OF PERINATAL PATHOLOGY IN WOMEN WITH PREECLAMPSIA

Ikhtiyarova G.A., M.D. Akhmedova, Adizova S.R.

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али Ибн Сины

Maqsad: *homiladorlik, tug'ruq, tug'ruqdan keyingi davrni maqbul taktikasini ishlab chiqish uchun asoratli tug'ruqlarda yallig'lanishga qarshi sitokinlarning rolini o'rganish.* ***Materiallar va usullar:*** *95 nafar homilador ayollarning qon zardobi tarkibida yallig'lanishga qarshi interleykinlar tekshirildi, ulardan 75 nafari preeklampsiya va perinatal patologiyalar kuzatilgan ayollar, indüksiyadan oldin va keyin, 20 nafari esa fiziologik homiladorlik kuzatigan ayollar. Induksiya milliy protokollar bo'yicha o'tkazildi.* ***Natijalar:*** *Il-6 kontsentratsiyasi 14,3 martaga oshdi, bu yallig'lanish jarayonini tarqalganligini anglatadi. Perinatal patologiyasi bo'lgan preeklampsi bilan og'rigan 75 ayolni tahlil qilishda ularning hech birida normal natijalarga erishilmadi, aksincha, 8 ta namunada ular 8,2 baravar katta bo'lib, 73 pg / ml ni tashkil etdi.* ***Xulosa:*** *perinatal patologiyalarda yallig'lanishga qarshi sitokinlarning prognostik qiymati yuqori va bu 62,2% dan 81% gacha, bu FPE diagnostik markyori sifatida hamda homiladorlik davrda homila patologiyalarini prognozlash uchun tavsiya etish mumkin.*

Kalit so'zlar: *preeklampsiya, perinatal patologiya, sitokinlar.*

Objective: *study the role of anti-inflammatory cytokines in complicated childbirth in order to develop optimal management tactics and induction type in predicting childbirth and postpartum period in women with rheumatic fever..* ***Materials and methods:*** *The content of anti-inflammatory interleukins in serum was detected in 95 pregnant women, 75 of them with preeclampsia and perinatal pathology, before and after induction, with 20 courses of physiological labor.* ***Result:*** *The concentration of IL-6 increased by 14.3 times, which meant the generalization of the inflammatory process. In the analyzes of 75 women with preeclampsia with antenatal fetal death, none of them had normal results, on the contrary, in 8 samples they were 8.2 times larger, amounting to 73ng/ml.* ***Conclusion:*** *In general, the prognostic value of pro- inflammatory cytokines in perinatal pathologies is high and varies from 62.2% to 81% which can be recommended as one of the reliable markers for the diagnosis of perinatal pathology and as monitoring the course of the inflammatory process, which may develop in child birth and the postpartum period, as well as to predict the outcome of the pathological condition of the fetus and mother during pregnancy.*

Key words*: preeclampsia, perinatal pathology, cytokines.*

Несмотря на достижения современной медицины, преэклампсия беременных по-прежнему остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной смерти [2,6,10]. Удельный вес преэклампсии в структуре осложнений беременности колеблется от 10,1 до 20,0%, а среди причин материнской и перинатальной смертности составляет соответственно 21,3 и 12,10% [7,13].

Иммунный баланс в функциональной системе мать-плацента-плод формируется под влиянием факторов, среди которых значительную роль играют состояние здоровья женщины перед гестацией, иммунные генетические различия супругов, местные иммунные реакции в системе мать-плацента-плод [4,5,11]. Поскольку нарушение плодово-материнских иммунных взаимоотношений при плацентарной недостаточности является важным звеном патогенеза, оценка цитокинового статуса должна стать неотъемлемой частью комплексного обследования беременных с осложненным течением беременности и родов с преэклампсией, дородовым излитием вод, антенатальной гибелью плода (АГП) [2,8,9].

Данные о роли факторов иммунной системы матери в формировании осложненных родов многообразны, следовательно, изучение иммунной реактивности у беременных с плацентарной недостаточностью открывает новые возможности ранней диагностики перинатального гипоксически-ишемического поражения плацентарного комплекса и, несомненно, будет способствовать разработке адекватной тактики ведения и прогнозирования дальнейшего течения родов и послеродового периода при их осложнениях [1,3,6,9].

Цель исследования:

Изучение роли провоспалительных цитокинов при осложненных родах с целью разработки оптимальной тактики ведения и вида индукции с одновременным прогнозированием течения родов и послеродового периода у женщин с преэклампсией.

Материал и методы

Содержание провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови определяли у 95 беременных, из них 75 с преэклампсией и перинатальными патологиями до и после индукции и 20 с физиологическим течением родовой деятельности. Индукция проводилась по национальному протоколу.

Результаты и обсуждение

Общеизвестным фактом является то, что при перинатальной патологии с преэклампсией особую роль играет фетоплацентарная недостаточность, основной причиной которой является выраженная воспалительная реакция всего организма, в том числе и матки [7,8]. В патогенезе развития антенатальной гибели плода особое место отводится медиаторам воспаления, особенно провоспалительным, таким как ИЛ-6 и ИЛ-8. Большой интерес представляют результаты исследования провоспалительных цитокинов и возможность использования этих данных для прогнозирования родов: сроках, методов родоразрешения и исхода послеродового периода в акушерской практике, что позволит разработать адекватную тактику ведения. Высокие значения ИЛ-6 и ИЛ-8 указывают на процесс созревания шейки матки перед предстоящими родами, что также может служить диагностическим маркером [6,12].

Повышение уровней провоспалительных цитокинов под действием внутриутробной инфекции (ВУИ) во II и III триместрах беременности приводит к увеличению синтеза простагландина амниотическими оболочками, что приводит к преждевременному развитию родовой деятельности. Исходя их этого, мы смогли прогнозировать ближайшие сроки родоразрешения.

У 75 (89%) женщин основной группы роды завершились через естественные родовые пути, у 11% женщин с рубцами на матки выполнено кесарево сечение. Продолжительность АГП составила от 2-х до 4-х суток. Сыворотку для определения цитокинов собирали в первые же сутки после поступления в стационар с диагнозом преэклампсии, АГП. Сроки гестации в двух группах были сопоставимы. ИЛ-6 и ИЛ-8 относятся к провоспалительным цитокинам, концентрация которых была повышена. Содержание ИЛ-6 повысилось в 14,3 раза, что указывало на генерализацию воспалительного процесса. ИЛ-6 в основном регулирует иммунный ответ, реакции острой фазы и воспаления, тормозит синтез TNF-α, что наблюдалось и в наших исследованиях. У больных с высокими значениями ИЛ-6 уровень TNF-α, снижался, приближаясь к нормативным данным.

Концентрация ИЛ-8 также возрастала до 60,8±7,9 пг/мл, в 1,8 раза превышая контрольные значения (35,6±10,2 пг/мл). Местное действие ИЛ-8 приводит к усиленному проникновению активированных макрофагов, что может способствовать плацентарной дисфункции.

В целом для пациенток с декомпенсированной хронической плацентарной недостаточностью, которая осложнилась преэклампсией и перинатальной патологией, характерно наличие выраженных системных нарушений иммунного статуса в виде повышения в сыворотке крови уровня ИЛ-6, ИЛ-8.

По показателям провоспалительных интерлейкинов появилась возможность своевременного вмешательства в процесс родов, несмотря на некоторые теории, с одновременным появлением перспективы снизить случаи кровотечения и септических осложнений в послеродовом периоде. Кроме того, полученные результаты нами послужат прогностическим критерием исхода заболевания.

По данным литературы [5,6], повышение уровня ИЛ-6 и ИЛ-8 свидетельствует о крайне тяжелом состоянии пациентки или даже о ее предстоящей гибели в случае запоздалого вмешательства. Такие результаты получены у 10 (13,3%) из 75 пациенток, у которых окончательным диагнозом был АГП со сроком давности внутриутробной гибели до 5 дней с бактериемией. Учитывая комплекс диагностических маркеров, мы смогли своевременно принять решение в пользу индукции родов в экстренном порядке, после максимальной стабилизации гемостаза.

Кроме того, определение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови у пациенток позволяло оценить степень зрелости шейки матки и родовой доминанты и прогнозировать возможный инфекционный риск.

Провоспалительные цитокины обеспечивают мобилизацию воспалительного ответа: ИЛ-6, ИЛ-8 обладают выраженной плейотропной эффективностью. Они играют большую роль в развитии и течении родовой доминанты.

При патоморфологическом исследовании биоптатов женщин с преэклампсией при АГП выявлялись признаки хронического воспалительного процесса с одновременным повышением концентрации интерлейкинов в сыворотке, что указывает на наличие выраженной и продолжительной воспалительной реакции и перекликается с высокими значениями таких интерлейкинов как ИЛ-6 и ИЛ-8. Содержание ИЛ-6 повысилось в 14,3 раза, что означало генерализацию воспалительного процесса. Анализы ни у одной из у 75 женщин с преэклампсией при АГП не были нормальными, напротив, в 8 пробах содержание ИЛ-6 в 8,2 раза превышало норму, составив 73 пг/мл (табл.).

ИЛ-6 в основном регулирует иммунный ответ, реакции острой фазы и воспаления, тормозит синтез TNF-α, что наблюдалось и в наших исследованиях. У женщин, у которых были высокие значения ИЛ-6, показатель TNF-α снижался, приближаясь к нормативным данным. Такие результаты были в 16 из 45 проб.

Таблица

Сывороточный уровень цитокинов у женщин с преэклампсией при АГП

Цитокин	Концентрация цитокинов в сыворотке крови, пг/мл		
	контрольная группа, n=20	индукция	
		до, n=75	после, n=45
ИЛ-6	8,9±3,1	73,7±17,4*	11,6±5,2
ИЛ-8	35,6 ±10,2	60,8±7,9	39,6±11,9

Примечание. ** – p<0,05.*

Основными функциями ИЛ-6 является регуляция процессов созревания антителообразующих клеток и продукция сывороточных иммуноглобулинов.

Концентрация ИЛ-6 у пациенток с АГП в среднем составляла 73,7±17,4 пг/мл, почти в 9 раз превышая значения у здоровых беременных (8,9±3,1 пг/мл).

У 32 пациенток с преэклампсией с АГП, у которых показатели ИЛ-6 были выше контроля, клинически отмечались глубокие изменениями фетоплацентарного комплекса, что подтвердили и результаты морфологических исследований плаценты и биоптатов после родов.

По данным литературы, ИЛ-6, наряду с другими цитокинами, способствует успешной имплантации, способен секретироваться трофобластом. Активируя супрессорное звено лимфоцитов, ИЛ-6 может затруднять реализацию эффекторных реакций иммунной системы матери по отношению к плоду. С другой стороны, ИЛ-6 активирует коагуляционные реакции, что может привести к формированию плацентарной недостаточности. Это означает, что не только хроническая ВУИ может способствовать развитию декомпенсированной формы фетоплацентарной недостаточности (ФПН), но и высокие значения провоспалительных цитокинов осложняют коагуляционные показатели крови, в результате чего происходит АГП при наслоении преэклампсии.

Концентрация ИЛ-8 также была высокой, в среднем составляя 60,8±7,9 пг/мл, превышая контроль в 1,8 раза (35,6±10,2 пг/мл).

Интерлейкин 8 – один из основных провоспалительных цитокинов, образуемый макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками. Играет важную роль в системе врождённого иммунитета, выступая в качестве хемоаттрактанта для нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов, является ключевым индуктором острой воспалительной реакции. Местное действие ИЛ-8 приводит к повышению проникновения активированных макрофагов, что может способствовать плацентарной дисфункции.

Прогностическая ценность ИЛ-6 и ИЛ-8 составила 86,6% в 39 случаях и совпадала с клиникой декомпенсированной ФПН на фоне ВУИ с преэклампсией при АГП. Анализ полученных данных показал, что изначальное повышение уровня провоспалительных цитокинов у беременных с осложненным течением родов свидетельствует о наличии в организме выраженного иммунного ответа на развитие дегенеративно-воспалительных процессов. После завершения родов, уже на 2-3-и сутки, при благоприятном течении патологического процесса уровень этих цитокинов начинал достоверно снижаться.

Выводы

1. Повышенный исходно уровень провоспалительных цитокинов и последующее выраженное их снижение у больных с преэклампсией при АГП, возможно, отражают изменение направленности иммунного ответа в процессе лечения в результате переключения доминирующего изначально клеточного Th-1-типа на гуморальный, что следует расценивать как благоприятный прогностический показатель.

2. Достоверное повышение уровня ИЛ-6 и ИЛ-8 у больных с преэклампсией, ДИОВ и при АГП позволяет использовать их в качестве дополнительных критериев иммунодиагностики.

3. В целом прогностическая ценность провоспалительных цитокинов при перинатальных патологиях высокая и варьирует в пределах от 62,2 до 81%, в связи с чем их можно рекомендовать в качестве достоверных маркеров диагностики ФПН и при мониторинге течения воспалительного процесса, который, возможно, может развиваться в родах и в послеродовом периоде, а также для прогнозирования исхода патологического состояния плода и матери во время беременности.

Литература

1. Аюпова Ф.М., Ихтиярова Г.А., Нигматова Г.М. Факторы риска перинатальных осложнений по данным ретроспективного анализа // Педиатрия (Узб.). – 2019. – С. 224-229.
2. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. – М.: Медицина, 2014. – 4 с.
3. Ихтиярова Г.А Дифференциальные методы прерывания беременности у женщин с антенатальной гибелью плода в различные сроки гестации: Дис. ... д-ра мед. наук. – Ташкент, 2019. – 209 с.
4. Ихтиярова Г.А. Диагностика, лечение и акушерская тактика при синдроме потери плода // Новости дерматол. и репрод. здоровья. – 2016. – №1. – С. 74-75.
5. Ихтиярова Г.А. Дифференцированные подходы к ведению беременных с антенатальной гибелью плода // Новости дерматол. и репрод. здоровья. 2016. – №1-2. – С. 73-74.
6. Нуралиев Н.А., Ихтиярова Г.А. Diagnostic Value Determination of Antibodies to Antigens of Micro-organisms in women with inflammatory diseases of the pelvic organs // Amer. J. Med. Med. Sci. – 2020. – Vol. 10, №2. – P. 124-126.
7. Рахманова И.И. Антенатальная гибель плода: роль инфекций // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2017. – №3. – С. 172-174.
8. Тошева И.И., Ихтиярова Г.А. Морфологические и микробиологические изменения в плаценте у женщин с преждевременным излитием околоплодных вод // Пробл. биол. и медицины. – 2019. – №4 (115). – С. 146-148. 11
9. Хайбуллина З.Р., Ихтиярова Г.А. Молекулярные механизмы действия антиоксидантов на липидный компонент клеток мозга при внутриутробной гипоксии плода // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2019. – №5. – С. 280-283.
10. Aslonova M.J., Hafizova D. Clinical diagnostic characteristics of pregnancy in women with antenatal fetal death // Тиббиётда янги кун. – 2017. – №3 (19). – С. 61-66.
11. Chaouat G. Current knowledge on natural killer cells, pregnancy and pre-eclampsia // Introduct. Reprod. Biomed. Online. – 2008. –Vol. 16, №2. – P. 170-172.
12. Dustova N.K., Babadjanova G.S., Ikhtiyarova G.A. Pathogenetic reasons for the development of varicose disease in pregnant women // Cent. Asian J. Pediatr. – 2019. – Vol. 2, Issue 2.
13. Ikhtiyarova G.A., Tosheva I., Nasrullayeva N. Causes of fetal loss syndrome at different gestation times // Asian J. Res. – 2017. – №3 (3). – P. 32-35.
14. Ixtiyarova G.A., Ashurova N.G., Tosheva I.I. Predgravidary preparation of women with a high group of perinatal risks and inflammatory diseases of the genitals // Europ. J. Res. – 2017. – №9-10. – С. 53-62.

ИММУНОДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Ихтиярова Г.А., Ахмедова М.Д., Адизова С.Р.

Цель: *изучение роли провоспалительных цитокинов при осложненных родах с целью разработки оптимальной тактики ведения и вида индукции с одновременным прогнозированием течения родов и послеродового периода у женщин с преэклампсией.* ***Материал и методы*** *содержание провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови определяли у 95 беременных, из них 75 с преэклампсией и перинатальной патологиий до и после индукции и 20 с физиологическим течением родовой деятельности.* ***Результаты:*** *содержание ИЛ-6 повысилась в 14,3 раза, что означало генерализацию воспалительного процесса. Ни у одной из 75 женщин с преэклампсией при перинатальной патологии результаты не.* ***Выводы:*** *прогностическая ценность провоспалительных цитокинов при перинатальных патологиях варьирует в пределах от 62,2% до 81%, поэтому их можно рекомендовать в качестве достоверных маркеров диагностики фетоплацентарной недостаточности, а также для прогнозирования исхода патологического состояния плода и матери во время беременности.*

Ключевые слова: *преэклампсия, перинатальная патология, цитокины.*

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛОБНЫХ ДОЛЕЙ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Кадырбеков Р.Т., Ташматов Ш.Н.

MIYA YARIM SHARLARINING FRONTAL LOBLARINING GLIAL O'SMALARINI DIAGNOSTIKASI VA DAVOLASH

Qodirbekov R.T., Tashmatov Sh.N.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GLIAL TUMORS OF THE FRONTAL LOBES OF THE CEREBRAL HEMISPHERES

Kadyrbekov R.T., Tashmatov Sh.N.

Ташкентская медицинская академия, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нейрохирургии

Maqsad: *olib tashlash hajmiga va o'smalarning xususiyatiga qarab, miyaning frontal lobidagi glial o'smalarni klinik natijalari va davolash usullarini tahlil qilish orqali o'rganish.* ***Materiallar va usullar:*** *kuzatuv ostida 2016-2018 yillarda Respublika ixtisoslashtirilgan neyroxirurgiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazining neyro-onkologiya bo'limida kasalxonaga yotqizilgan 17 yoshdan 60 yoshgacha bo'lgan miyaning frontal loblarining glial o'smalari bo'lgan 44 bemor bor edi.* ***Natijalar:*** *tashxis qo'yish, bemorlarni fizik tekshiruvdan o'tkazish, nevrologik holatni baholash, KT/MSCT yoki miyaning MRG. Jarrohlik aralashuvlar miyaning frontal lobining o'smalarini olib tashlash bilan frontal suyaklarning kraniotomiyasi yoki kranioektomiyasini o'z ichiga oladi.* ***Xulosa:*** *etarlicha diagnostika usullari va zamonaviy jarrohlik aralashuv usullari va qo'shma davolash usullari, shuningdek, diagnostika va davolash algoritmidan foydalanish amaliyotchilarga tezkor tashxis qo'yish va frontal mintaqadagi pufak o'smalari joylashgan joyiga va tabiatiga qarab davolashning oqilona usullarini tanlash imkonini beradi.*

Kalit so'zlar: *miya shishi, diagnostikasi, davolash.*

Objective: *To study glial tumors in the frontal lobe of the brain by analyzing clinical outcomes and treatment modalities, depending on the size of the removal and the nature of the tumors.* ***Materials and methods:*** *Under observation in 2016-2018 in the neuro-oncology department of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Neurosurgery there were 44 patients aged 17 to 60 years with glial tumors of the frontal lobes of the brain.* ***Results:*** *Diagnosis, physical examination of patients, assessment of neurological status, CT / MSCT or MRI of the brain. Surgical interventions include craniotomy or cranioectomy of the frontal bones with removal of tumors of the frontal lobe of the brain.* ***Conclusion:*** *Adequate diagnostic methods and modern surgical intervention methods and joint treatment methods, as well as the use of diagnostic and treatment algorithms allow practitioners to quickly diagnose and select rational methods of treatment depending on the location and nature of bladder tumors in the frontal region.*

Key words: *brain tumors, diagnosis, treatment.*

Опухоли головного мозга, в частности глиомы, являются одной из актуальных проблем современной клинической нейрохирургии. Важность этой проблемы заключается в том, что это патология все чаще встречается в молодом и среднем возрасте, приводя к инвалидности и даже смерти лиц трудоспособного возраста [1,2,5,6].

Общепризнанным является комплексный подход к лечению глиальных опухолей головного мозга, включающий хирургическое вмешательство, лучевую терапию и антибластическую химиотерапию. По данным Американской ассоциации опухолей головного мозга, наиболее распространенными типами первичных опухолей являются глиомы, представляющие 74,6% всех злокачественных опухолей, в то время как более пораженной областью является лобная доля (22%), в частности префронтальная кора (ПФК), передняя часть лобной доли, которая сильно развита у людей, играющая роль в регуляции личности, эмоциональных и поведенческих функций, что приводит к серьезным когнитивным нарушениям.

Основные задачи клинической нейроонкологии сводятся к двум основным моментам:

-ранняя диагностика опухолей мозга;

-проведение хирургического вмешательства.

Как при доброкачественных, так и при злокачественных опухолях основной задачей является как можно ранняя диагностика новообразований.

Основной составной частью комплексного лечения является хирургическое вмешательство, которое заключается в максимально возможном радикальном удалении и дальнейшем проведении всего комплекса лечебных мероприятий, во многом зависящие также от гистоструктуры, локализации и характера опухолей [3,4,6].

Цель исследования

Изучение результатов лечения глиальных опухолей лобных долей головного мозга путем анализа клинического течения и лечения в зависимости от объема удаления и характера опухолей.

Материал и методы

Под нашим наблюдением были 44 больных с глиальными опухолями лобных долей головного мозга в возрасте от 17 по 60 лет, находившихся на стационарном лечении в отделения нейроонкологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра нейрохирургии в 2016-2018 гг.

В качестве необходимых диагностических мероприятий для установления диагноза больным проводилось клиническое обследование, включающее физикальный осмотр и оценку неврологического статуса, КТ, или МРТ головного мозга. ГОперативные вмешательства включали краниотомию или краниоэктомию лобных костей с удалением новообразования.

Результаты и обсуждение

Ранними признаками супратенториальных глиом головного мозга у 48% больных в основном были симптомы внутричерепной гипертензии. Из-за низкой настороженности врачей больные длительное время лечились от других заболеваний. На момент выполнения КТ и МРТ головного мозга опухоли достигли уже больших размеров и хорошо выявлялись указанными методами.

Трудности диагностики были также обусловлены своеобразием клинического течения опухоли головного мозга, когда на первый план выступали медленно прогрессирующие общемозговые симптомы при скудной, мягкой и поздно появляющейся очаговой симптоматике. Это приводило к диагностическим ошибкам, больные зачастую поступали в специализированные лечебные учреждения в субкомпенсированном и декомпенсированном состоянии. В подобных случаях значительно труднее, а иногда и вообще невозможно, установить топический диагноз без применения КТ и МРТ. Своевременная же постановка топического диагноза у больных с опухолями лобной доли головного мозга позволяет решить вопросы тактики лечения [3].

По данным ряда авторов, время между возникновением первого симптома заболевания и постановкой диагноза в среднем составляет 6,5 месяцев, к этому моменту опухоль уже имеет довольно значительные размеры [1,2,5]. В нашем исследовании с ошибочными диагнозами по месту жительства больные наблюдались в среднем 10 месяцев ± 2 недели. Диагноз был установлен благодаря применению методов нейровизуализации (КТ, МРТ). Часто они выполнялись в последнюю очередь, когда отмечалось ухудшение состояния больных и отсутствие эффекта от консервативного лечения.

В связи бурным развитием клинической картины заболевания, сопровождающимся выраженным гипертензионным синдромом 15 (18,1%) из 44 больных за медицинской помощью обратились впервые, у 10 (10,8%) из них клинически было заподозрено новообразование головного мозга.

У 17 (5,6%) больных очаговая симптоматика была выявлена в виде гемипареза и речевых нарушений, сопровождающихся застойными явлениями на глазном дне. В последующем эти больные были направлены на КТ- и МРТ-исследование, которое подтвердило диагноз.

Для ранней диагностики и выбора адекватного лечения огромное значение имеет данные КТ- или МРТ-исследования головного мозга. У 19 (43,2%) из 44 больных глиальные опухоли были диагностированы на КТ головного мозга, у 23 (52,2%) – на МРТ. У 2 (4,6%) пациентов, несмотря на выполнение КТ и МРТ головного мозга, диагноз опухоли был верифицирован после гистологического исследования, так как признаки опухоли были сомнительными. КТ и МРТ выполнялись из-за прогрессирования заболевания (учащение и усложнение эпилептических пароксизмов, нарастание проявлений гипертензионного синдрома) и отсутствия эффекта от консервативной терапии.

Анализ собранного материала показал, что среди опухолей лобных долей встречались новообразования разнообразной гистологической структуры, причём преобладали анапластические варианты (58,5%). Опухоли распространялись преимущественно за пределы одной доли (30,5%). По нашему мнению, степень радикальности удаления глиальных опухолей зависит от ее локализации и характера роста.

Радикальность оперативного вмешательства у 44 больных была следующей:

- тотальное удаление – у 6 (13,7%) больных;
- субтотальное удаление – у 28 (63,6%);
- частичное удаление – у 10 (22,7%).

По поводу продолженого роста реоперации проводились 27 (49%) из 44 оперированных больных с глиальными опухолями головного мозга.

За все время наблюдений зарегистрировано 4 (18,2%) летальных исхода.

По гистоструктуре опухоли лобной доли головного мозга:

- астроцитомы – у 26 (61,5%) больных;
- олигодендроглиомы – у 11 (25,5%);
- нейрально-глиальные – смешанные глиомы – у 7 (13%).

По степени анаплазии:

- доброкачественные – у 18 (41%);
- анапластические – у 26 (59%) больных.

Характеристика комплексного лечения доброкачественных и злокачественных глиом заключается в следующем.:

Всего оперированы 44 больные, из них доброкачественные глиомы были у 18 (40,4%) больных, злокачественные глиомы – у 26 59,6%).

Комбинированное (хирургическое + химио + лучевое) лечение было проведено 25 (56,8%) больным. У 15 (60%) из 25 больных были доброкачественные глиомы, у 15 (60%) – злокачественные глиомы.

2. Только хирургическое лечение было проведено 19 (43,2%) больным. У 8 (42%) были доброкачественные глиомы, у 11 (58%) – злокачественные глиомы.

При глиальных опухоли независимо от радикальности оперативного вмешательства рецидивы/процедивы возникли в 40% случаев. Анализ наших данных показал, что чаще рецидив/процедив отмечался при частичном и субтотальном удалении опухоли.

Все больные с опухолями III и IV степени анаплазии после операции получали лучевую и химиотерапию.

Отдаленные результаты лечения прослежены у 24 (52,8%) из 44 больных.

Послеоперационная тактика лечения больных с глиальными опухолями лобных долей больших полушарий головного мозга основывалась на данных послеоперационного контроля удаления (то-

тального, субтотального, частичного) опухоли и гистологического диагноза.

После выполненной операции удаления глиомы в течение первого года необходимо диспансерное наблюдение у нейрохирурга, желательно в учреждении, где выполнялась операция. При отрицательной динамике клинической картины заболевания требуются проведение внеочередного нейровизуализационного обследования и осмотр нейрохирурга.

Эффективность лечения оценивали по данным КТ и МРТ, сравнивая данные до начало лечения и после каждого курса химио- и лучевой терапии.

Суммарная оценка всех показателей позволяет охарактеризовать качество жизни больного на момент обследования. Увеличение суммарного показателя на протяжении наблюдения за больным указывает на положительную тенденцию течения болезни или реабилитационного периода, а его уменьшение – на отрицательную тенденцию.

При наличии гипертензионного, эпилептического синдромов или появления очаговой неврологической симптоматики следует иметь повышенную онкологическую настороженность, применять как можно раньше методы нейровизуализации и направлять пациента к офтальмологу. В случае выявления опухоли или при затруднении в постановке диагноза обязательна консультация нейрохирурга.

Необходимо отметить, что самыми информативными методами инструментальной диагностики на сегодняшний день являются КТ и МРТ. Необходимо использовать нейронавигацию в хирургическом лечении опухолей головного мозга для уменьшения травматичности хирургического воздействия, повышения радикальности операций, снижения интра- и послеоперационных осложнений и улучшения качества жизни больных. На этапе выполнения доступа необходимо использовать безрамочную интерактивную навигацию для выполнения экономного кожного разреза, формирования оптимального трепанационного окна, места кортикотомии и траектории операционного воздействия.

Исследования и изучение первых признаков заболевания позволили нам разработать собственный алгоритм диагностики и лечения больных с глиальными опухолями лобных долей (рисунок).

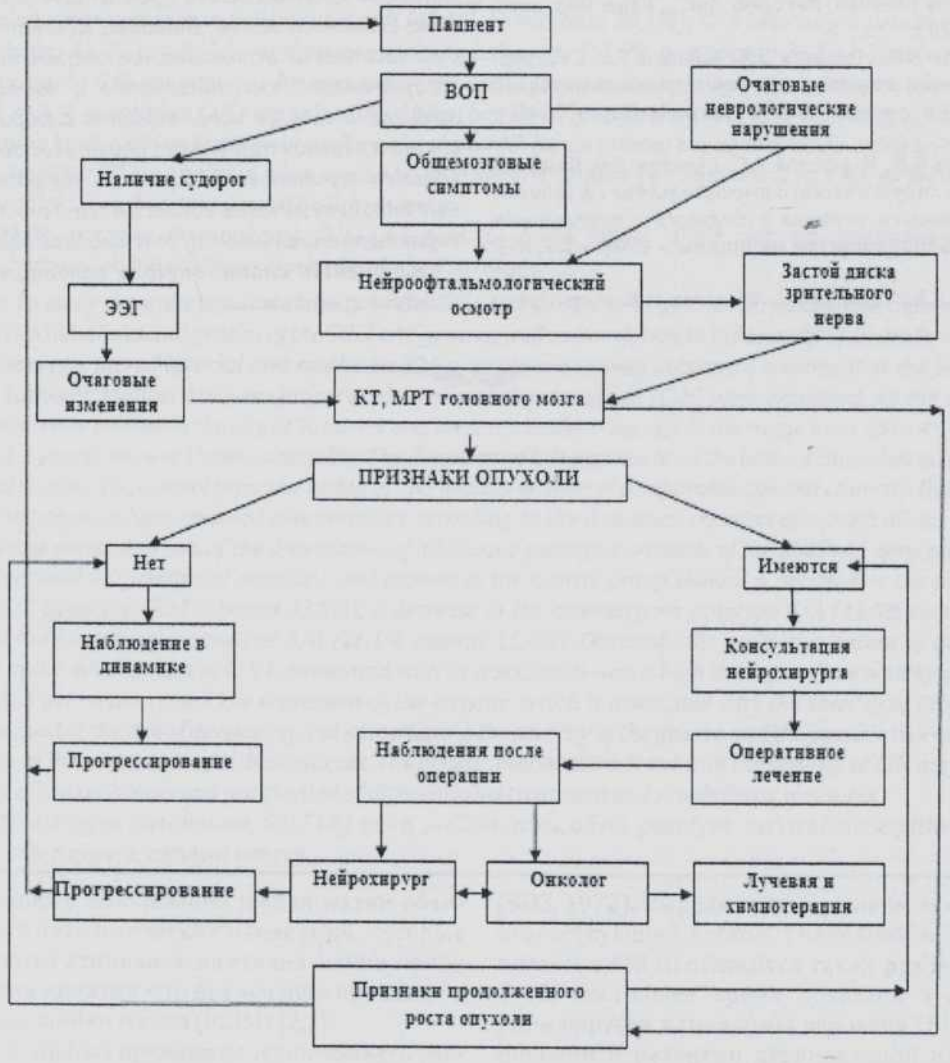


Рисунок. Алгоритм диагностики и лечения глиальных опухолей лобных долей головного мозга.

Выводы

1. КТ и МРТ играют немаловажную роль в диагностике, лечении, а также в дальнейшем наблюдении больных в динамике, позволяют своевременно определить рецидив и продолженный рост опухоли.

2. Выбор адекватного метода диагностики и оперативного вмешательства, а также алгоритма диагностики и лечения позволяет достичь лучших результатов лечения в зависимости от локализации и характера глиальных опухолей лобный области.

3. Адекватные методы диагностики и использование современных методов хирургического вмешательства и комбинированного лечения, а также использование алгоритма диагностики и лечения позволяют практическим врачам своевременно установить диагноз и выбрать рациональные тактику лечения в зависимости от локализации и характера глиальных опухолей лобной области.

Литература

1. Балязин-Парфенов И.В. Ранняя диагностика и новые подходы к комплексному лечению злокачественных глиальных опухолей больших полушарий головного мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ростов н/Д, 2011. – 39 с.

2. Дергунова Н.И. Рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике глиальных опухолей головного мозга и контроле эффективности различных методов лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2004. – 20 с.

3. Коновалов А.Н., Лошаков В.А., Кобяков Г.Л. Стандарты, рекомендации и опции в лечении глиальных опухолей головного мозга у взрослых // Вопр. нейрохир. – 2008. – №1. – С. 3-8.

4. Мартынов Б.В., Парфенов В.Е., Свистов Д.В. Влияние вида и объема хирургического вмешательства на течение послеоперационного периода у больных с глиальными опухолями // Бюл. сибирской медицины. – 2008. – Т. 7, №5. – С. 231-236.

5. Олюшин В.Е., Тиглиев Г.С., Филатов М.В. и др. Итоги и перспективы комплексной терапии больных глиомами больших полушарий головного мозга // Материалы 3-го съезда нейрохирургов России. – СПб, 2002. – С. 136.

6. Queralt M., Alegre J., Suriñach J.M., Fernández de Sevilla. Frontal tumor and mental deterioration // Rev. Clin. Esp. – 1993. – Vol. 9. – P. 185-186.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛОБНЫХ ДОЛЕЙ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Кадырбеков Р.Т., Ташматов Ш.Н.

Цель: *изучение результатов лечения глиальных опухолей лобных долей головного мозга путем анализа клинического течения и лечения в зависимости от объема удаления и характера опухолей.* ***Материал и методы:*** *под наблюдением были 44 больных с глиальными опухолями лобных долей головного мозга, в возрасте от 17 по 60 лет, находившихся на стационарном лечении в отделения нейроонкологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра нейрохирургии в 2016-2018 гг.* ***Результаты:*** *для установления диагноза больным были проведены физикальный осмотр, оценка неврологического статуса, КТ/МСКТ или МРТ головного мозга. Оперативные вмешательства включали краниотомию или краниоэктомию лобных костей с удалением опухолей лобной доли головного мозга.* ***Выводы:*** *адекватные методы диагностики и использование современных методов хирургического вмешательства и комбинированного лечения, а также использование алгоритма диагностики и лечения позволяют практическим врачам своевременно установить диагноз и выбрать рациональные тактику лечения в зависимости от локализации и характера глиальных опухолей лобной области.*

Ключевые слова: *опухоли головного мозга, диагностика, лечение.*

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ЛОКУСА G-638A ГЕНА SULT1A1 У ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ

Камилова И.А., Пахомова Ж.Е.

SERVIKAL INTRAEPITELIAL NEOPLAZIYA BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA SULT1A1 GENINING G-638A LOKUSINING GENETIK POLIMORFIZMI

Komilova I.A., Paxomova J.E.

GENETIC POLYMORPHISM OF THE GULT-638A LOCUS OF THE SULT1A1 GENE IN PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Kamilova I.A., Pakhomova J.E.

Ташкентская медицинская академия

Maqsad: *SULT1A1 genining genetik o'zgaruvchanligi va G-638A allellari va SULT1A1 genining gentipslari tufayli mutatsion o'zgaruvchanligini o'rganish, shuningdek, bachadon bo'yni bachadonining klinik tekshiruvdan o'tgan serviks neoplaziyasi bilan bog'liqligini o'rganish.* ***Materiallar va usullar:*** *Toshkent tibbiyot akademiyasining Ayollar salomatligi markazida servikal intraepitelial neoplaziya (CIN) bo'yicha ambulator davolashda bo'lgan 226 bemor ko'rikdan o'tkazildi. Barcha ko'rikdan o'tganlar Toshkent shahrida tug'ilgan va doimiy istiqomat qilganlar va 18 yoshdan 45 yoshgacha bo'lgan (o'rtacha yoshi 36,9±1,1 yosh) bola tug'ish yoshidagi, o'zbek millatiga mansub. CIN diagnostikasi klinik ma'lumotlar va kolposkopik va sitologik tadqiqotlar asosida o'tkazildi. Nazorat guruhiga taqqoslash yoshiga va etnik guruhga ega bo'lgan 165 sog'lom ayollar kirdi.* ***Natijalar:*** *gen polimorfizmining genetik tahlilida variant allellari va sulfotransferaza genlarining genotiplari chastotasi mezoniga ko'ra anormalliklar aniqlandi. Servikal intraepitelial neoplazasi bo'lgan bemorlarda va nazorat guruhidagi ayollarda SULT1A1 gen polimorfizmining allel va genotipik variantlarining tarqalishi tahlili gozozigot G/G genotipining chastotasi pasayganligini ko'rsatdi (43,6% ga nisbatan 30,1%); G/A heterozigot genotipining pasayishi (40,6% ga nisbatan 43,8%) va A/A homozigot genotipining ko'payishi (15,8% ga nisbatan 26,1%). Shubhasiz, CIN rivojlanishidagi homozigotli G/G genotipining himoya xususiyati uning ferment faolligining yuqori darajasi bilan bog'liqligi va aksincha, G/A va A/A genotiplari CIN ning zo'ravonligi bilan bog'liq bo'lgan fermentning ta'sirini kamaytiradi.* ***Xulosa:*** *SULT1A1 kasallikning kuchayishi va kuchayishi xavfi va o'zbekistonlik bemorlarning populyatsiyasida uning onkologik o'zgarishi xavfi bilan bog'liq. CIN ning og'irligi bilan bog'liq bo'lgan genetik belgilar patologiyaning og'irligi va tabaqalashtirilgan davolash va profilaktik tadbirlarning asosi bo'lishi mumkin.*

Kalit so'zlar: *estrogen metabolizmi, SULT1A1 geni, G -638A lokusi, allele, genotip, bachadon ichi bo'shlig'i neoplaziyasi, homozigot, heterizigota, bachadon bo'yni saratoni.*

Objective: *To study the mutational variability of the SULT1A1 gene due to genetic variations and different distribution frequencies of G-638A alleles and gentips of the SULT1A1 gene, as well as its relation to the severity of clinically verified cervical neoplasia of the cervix uteri.* ***Material and methods:*** *226 patients undergoing outpatient treatment at the Women's Health Center of the Tashkent Medical Academy for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) were examined. All the examined were born and permanently resided in the city of Tashkent and were of childbearing age in the range from 18 to 45 years (average age was 36.9±1.1 years), were of Uzbek nationality. The diagnosis of CIN was made on the basis of clinical data and colposcopic and cytological studies. The control group consisted of 165 healthy women of comparable age and ethnicity.* ***Results:*** *A genetic analysis of gene polymorphism revealed abnormalities according to the frequency criterion of variant alleles and genotypes of sulfotransferase genes. Analysis of the distribution of allelic and genotypic variants of the SULT1A1 gene polymorphism in patients with cervical intraepithelial neoplasia and women in the control group showed a decrease in the frequency of the homozygous G/G genotype (30.1% versus 43.6%); a decrease in the heterozygous genotype G/A (43.8% versus 40.6%) and an increase in the homozygous genotype A/A (26.1% against 15.8%). Obviously, the protective nature of the homozygous G/G genotype in the development of CIN is associated with its association with a high level of enzyme activity and, conversely, the G/A and A/A genotypes reduce the expression of the enzyme, which is associated with the severity of CIN.* ***Conclusions:*** *SULT1A1 is involved in the risk of developing and exacerbating the severity of the disease and the possible risk of its oncological transformation in the population of Uzbek patients. The genetic marker associated with the severity of CIN may be a criterion for the severity of the pathology and justification of differentiated treatment and prophylactic measures.*

Key words: *estrogen metabolism, SULT1A1 gene, G-638A locus, allele, genotype, cervical intraepithelial neoplasia, homozygote, heterizygote, cervical cancer.*

Предраковые заболевания шейки матки объединяют патологические изменения, которые характеризуются атипизмом эпителия шейки матки при отсутствии инвазии, что без лечения приводит к развитию рака шейки матки (РШМ) [2,3].

В 1968 г. R. Richart предложил использовать термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки» (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) (ВОЗ, 1972). Выделяют три степени тяжести CIN, соответствующие легкой, умеренной и тяжелой дисплазии, к CIN III относится также рак in situ [7].

В настоящее время доказана этиологическая роль вирусов папилломы человека (ВПЧ) в возникновении и развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии [2-4].

В соответствии с современными представлениями развитие CIN представляет собой каскад определенных молекулярно-генетических изменений, заключающихся в нарушениях таких основных клеточных процессов, как апоптоз, пролиферация клетки, межклеточные взаимодействия, приводящие в конечном итоге к неопластической или онкологической трансформации [4].

Процессы неопластической и онкологической трансформации цервикального эпителия при CIN контролируются генами ВПЧ. При инфицировании клетки ВПЧ продуцирует онкобелки Е6 и Е7, которые инициируют неопластические процессы в клетках. Онкопротеин ВПЧ Е7 способен нейтрализовать противовирусную способность интерферонов и подавлять иммунный ответ, создавая предпосылки для злокачественной трансформации [10].

Помимо вирусных онкобелков Е6 и Е7, важнейшее влияние на развитие ВПЧ-обусловленных неопластических процессов шейки матки оказывает гормональный или эстроген-зависимый фактор [11,12,20].

В пролиферации и метаболизме клеток цервикального эпителия принимает участие важнейший женский половой гормон эстрадиол. Инактивация эстрадиола осуществляется ферментативной системой цитохромов Р-450 в 2 основных метаболита: 16α-гидроксиэстрон (16α-OHE1) и 2-гидроксиэстрон (2-OHE1). Высокий уровень 16α-OHE1, ассоциированный с экспрессией белка Е7 ВПЧ, способствует активизированию пролиферации и генотоксических повреждений наследственного аппарата, развитию эстрогензависимого канцерогенеза; 2-OHE1, напротив, нормализует клеточный рост. Таким образом, инфицированная ВПЧ клетка способна превращать эстрадиол в канцерогенный 16α-гидроксиэстрон – прямой активатор экспрессии гена Е7, ответственного за опухолевую трансформацию клеток, при этом метаболизм эстрадиола сдвигается в сторону преимущественного синтеза агрессивного 16α-гидроксиэстрона. Экспрессия 16α-OHE1 и возникающий вследствие этого дисбаланс женских половых гормонов являются инициирующими факторами неопластической и онкологической трансформации цервикального эпителия. Агрессивная форма эстрадиола, в свою очередь, стимулирует синтез онкобелка Е7, который инициирует клеточную пролиферацию и малигнизацию, а также блокирует механизмы иммунологической защиты, формируя самоподдерживающий механизм развития неоплазии цервикального эпителия [4,10,13].

Инактивация эстрогенов осуществляется ферментами I фазы метаболизма – цитохромами Р450: CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, которые окисляют эстрогены непосредственно в тканях-мишенях до неактивных и немутагенных продуктов [5,6,18,19].

Исследования последних лет указывают на то, что полиморфные варианты генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов, могут быть ассоциированы с риском возникновения гормонально-зависимых опухолей органов репродуктивной системы у женщин [8,9,12,15,20]. Свой вклад в увеличение вероятности развития CIN могут вносить и гены, кодирующие ферменты метаболизма эстрогенов [14,17].

Настоящее исследование посвящено анализу полиморфных вариантов гена SULT1A1 в популяции пациенток узбекской национальности с диагнозом цервикальная интраэпителиальная неоплазия, проживающих в городе Ташкенте, с целью выявления генетически детерминированных факторов риска развития данного заболевания.

Цель исследования

Изучение мутационной изменчивости гена SULT1A1, обусловленной генетическими вариациями и различной частотой распределения аллелей и гентипов G-638A гена SULT1A1, а также её связи с тяжестью клинически верифицированной цервикальной неоплазии шейки матки.

Материал и методы

Нами были обследованы 226 пациенток, проходивших амбулаторное лечение в Центре женского здоровья Ташкентской медицинской академии по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN). Все обследованные родились и постоянно проживали в г. Ташкенте и находились в детородном возрасте в диапазоне от 18 до 45 лет (средний возраст был равен 36,9±1,1 года), относились к узбекской национальности. Диагноз CIN устанавливали на основании клинических данных и материалов кольпоскопического и цитологического исследования.

Контрольную группу составили 165 здоровых женщин сопоставимого возраста и этнической принадлежности.

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации и Правилами клинической практики в Республике Узбекистан. У всех обследованных получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы крови из локтевой вены, забираемой согласно инструкции производителя. Для анализа полиморфизмов генов был использован метод аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической детекцией.

В работе использовались стандартные наборы реактивов для изучения мутации G-638A гена SULT1A1, постановка аллель-специфической ПЦР осуществлялась с помощью стандартных наборов научно-производственной фирмы Литех (РФ) согласно инструкции производителя.

Все добровольцы были проинформированы о целях и методах исследования. От каждой участницы было получено добровольное информированное согласие на обработку персональных данных, использование и хранение результатов, полученных в ходе генетического исследования. Полученные результаты распространённости аллелей и генотипов полиморфизма изучаемого гена G-638A SULT1A1 в популяции пациенток с CIN сравнивали с контрольными показателями.

Для подтверждения независимого распределения аллелей в изучаемых полиморфизмах был проведён тест Харди – Вайнберга. Статистические данные обрабатывались в программе INSTAT.

Результаты и обсуждение

Распределение частот генотипов полиморфных вариантов генов фермента сульфотрансфераза 1A1 (SULT1A1) в группах пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и в контрольной выборке соответствовало ожидаемому по Харди – Вайнбергу, что свидетельствовало о независимом распределении аллелей в изучаемых полиморфизмах (табл. 1).

Таблица 1

Ожидаемые и наблюдаемые частоты генотипов полиморфизма G-636A гена SULT1A1 по распределению Харди – Вайнберга

Основная группа пациентки с CIN n=226					
Аллель	Частота аллелей				
G	0,52				df
A	0,48				1
Генотип	Частота генотипов		χ^2	P	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
G/G	0,30	0,27	0,221		
G/A	0,44	0,59	0,254		
A/A	0,26	0,23	0,243		
Всего	1,0	1,0	0,718		1
Контрольная группа, n=165					
Аллель	Частота аллелей				
G	0,64				df
A	0,36				1
Генотип	Частота генотипов		χ^2	P	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
G/G	0,44	0,41	0,184		
G/A	0,40	0,46	0,734		
A/A	0,16	0,13	0,363		
Всего	1,0	1,0	1,281		1

При молекулярно-генетическом анализе полиморфного варианта гена SULT1A1 установлено статистически достоверное снижение частоты носителей мутантного аллеля G в выборке пациенток с цервикальной неоплазией до 51,9%, по сравнению с 63,9% в контрольной группе (χ^2 = 10,7; P≤0,002; OR = 0,6; CI 95% – 0,469-0,841) и статистически незначимое увеличение частоты встречаемости аллеля A, составившее соответственно у пациенток с CIN 48,01% против 36,1% (χ^2 = 10,7; P≤0,002; OR = 1,6; CI 95% – 1,189-2,131) (табл. 2). Таким образом, увеличение носительства аллеля A повышает вероятность обнаружения CIN в 1,592 раза.

Установлено достоверное снижение частоты встречаемости гомозигот мутантного генотипа GG в выборке пациентов с цервикальной неоплазией до 30,08% против 43,8% в контрольной выборке (χ^2 = 7,6; P≤0,005; OR = 0,6; CI 95% – 0,336-0,945) и статистически незначимое увеличение частоты аллелей гетерозиготного типа GA до 43,8% у пациенток с неоплазией против 40,6% в контрольной группе (χ^2 = 0,4; P≥0,525; OR = 1,1; CI 95% – 0,759-1,713).

Наличие CIN было ассоциировано с достоверным увеличением частоты обнаружения гомозиготного генотипа A/A – до 26,1% против 15,8% в контрольной группе (χ^2 = 6,0; P≤0,015; OR = 1,9; CI 95% – 1,130-3,150). Как показали результаты исследований, наличие гомозиготного генотипа AA увеличивает риск развития CIN в 1,889 раза (табл. 2).

Эстрогены играют критическую роль в возникновении и развитии онкологической патологии у женщин. Фермент сульфотрансфераза 1A1 (SULT1A1) и связывает, и инактивируют эстрогены и их метаболиты, защищая клетки от опосредованного эстрогенами митоза и мутагенеза. Гены SULT1A1 содержат полиморфные участки в кодирующей и промоторной областях, причем разные аллели кодируют функционально различающиеся аллозимы. Данные литературы свидетельствуют о том, что точечная замена (SNP) G →A позиции 638 в гене приводит к замене аминокислот Arg → His, что сопровождается снижением активности фермента [13,14]. Полученные результаты свидетельствуют о протективной роли аллеля A и гомозиготного генотипа A/A в развитии CIN.

Таблица 2

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма G-636A в гене SULT1A1 у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией

Генотипы и аллели полиморфизма G-636A гена SULT1A1	Частота обнаружения		χ^2 P	OR 95% CI
	пациентки с CIN, n=226	контрольная группа, n=165		
Генотип				
G/G	68/30,1	72/43,6	7,6 P<0,006	0,6 0,336-0,845
G/A	99/43,8	67/40,6	0,4 P>0,525	1,1 0,759-1,713
A/A	59/26,1	26/15,8	6,0 P<0,015	1,9 1,130-3,156
Σ	226/100,0	165/100,0		
Аллель				
G	235/51,9	211/63,9	10,7 P<0,002	0,6 0,469-0,841
A	217/48,01	119/36,1	10,7 P<0,002	1,6 1,189-2,131
Σ	452/100,0	330/100,0		

Исходя из предположения, что носительство аллелей SULT1A1 кодирующей малоактивные аллозимы, определяет большую вероятность возникновения патологии шейки матки и её более агрессивное течение, мы исследовали ассоциацию аллельного генотипического полиморфизма SULT1A1 с риском заболевания и его тяжестью. При этом установлена ассоциация полиморфизма аллелей и генотипов гена SULT1A1 с тяжестью цервикальной интраэпителиальной неоплазии и риском её онкологической трансформации (табл. 3, 4).

Нарастание тяжести патологии ассоциировано со снижением частоты аллеля G и увеличение удельного веса аллеля A.

Так, у пациенток с клинически и кольпоскопически верифицированной LSIL частота аллеля G составила 55,7% против в 63,9% контроле (χ^2 = 4,8; P≤0,029; OR = 0,7; CI 95% – 1,043-1,915); при более тяжелом клиническом течении HSIL CIN II частота аллеля G понизилась до 37,5% (χ^2 = 15,7; P≤0,001; OR =1,1; CI 95% – 0,5222-0,959); с увеличением риска злокачественной малигнизации у пациенток с HSIL CIN III частота аллеля G уменьшилась до 25,0% (χ^2 = 9,8; P≤0,002; OR = 0,6; CI 95% – 0,469-0,841). Увеличение удельного веса аллеля A синхронно совпадало с тяжестью CIN: частота аллеля A при LSIL составила 44,4% против 36,1% в контрольной группе (χ^2 = 4,8; P≤0,029; OR = 1,4; CI 95% – 1,043-1,915); при HSIL CIN II частота аллеля A увеличилась до 62,5% (χ^2 = 15,7; P≤0,001; OR = 2,9; CI 95% – 1,699-5,141) и при HSIL CIN III частота аллеля A у пациенток с CIN составила 75,0% (χ^2 = 9,8; P≤0,002; OR = 5,3; CI 95% – 1,678-2,131). Как показали полученные результаты, носительство аллеля A увеличивает риск CIN при легком течении неоплазии в 1,413 раза; при течении средней тяжести – в 2,955 раза, при тяжелом течении – в 5,319 раза (табл. 3).

Таблица 3

Распределение частот аллелей полиморфизма G-636A гена SULT1A1 у пациенток с различной тяжестью цервикальной интраэпителиальной неоплазии

Диагноз CIN	Аллели	Аллель G			Аллель A		
		частота	χ^2 P	OR 95% CI	частота	χ^2 P	OR 95% CI
LSIL, n=186	372/100,0	207/55,7	4,8 P<0,029	0,7 0,522-0,959	165/44,4	4,8 P<0,029	1,4 1,043-1,951
HSIL CIN II, n=32	64/100,0	24/37,5	15,7 P<0,001	1,1 0,612-1,861	40/62,5	15,6 P<0,001	2,9 1,699-5,141
HSIL CIN III, n=8	16/100,0	4/25,0	9,8 P<0,002	0,6 0,186-1,874	12/75,0	9,8 P<0,002	5,3 1,678-16,862
Σ	452/100,0	235/51,99	10,749 P<0,02	0,628 0,469-0,841	217/63,94	10,749 P<0,02	1,592 1,182-2,131
Контрольная группа. n=165	330/100,0	211/63,9			119/36,1		

Анализ распределения частот генотипов полиморфизма G -638A гена SULT1A1 показал статистически значимое увеличение частоты гомозиготного генотипа AA, ассоциированное с увеличением тяжести CIN и уровнем её неопластической и онкологической трансформации (табл. 4).

Так, при LSIL частота генотипа AA составила 24,2% против 15,8% в группе контроля (χ^2 = 3,9; P≤0,05; OR = 1,7; CI 95% – 0,988-2,918); при более тяжелом клиническом течении HSIL CIN II частота генотипа AA увеличивается до 31,3% (χ^2 = 4,3; P≤0,038; OR = 2,4; CI 95% – 1,032-5,785); с увеличением риска неопластической трансформации и злокачественной малигнизации (у пациенток с HSIL CIN III) частота генотипа AA составляет 50,0% (χ^2 =6,2; P≤0,013; OR =5,3; CI 95% – 1,257-22,742) (табл. 4).

Таким образом, гомозиготный генотип A/A увеличивает риск CIN при легком течении неоплазии в 1,706; при течении средней тяжести – в 2,430 раза, при тяжелом течении – в 5,346 раза. Очевидно, что более высокая распространённость гомозиготного генотипа A/A у пациенток с CIN и ассоциированность распространённости с тяжестью клинического течения свидетельствуют о его протективной роли в развитии CIN.

Не обнаружено статистически значимых различий в частоте встречаемости гетерозиготного генотипа G/A у пациенток с CIN по сравнению с контролем. При этом частота гомозиготного генотипа G/G у пациенток с CIN при всех изученных вариантах течения патологии была статистически значимо ниже контроля. При LSIL частота генотипа G/G составила 30,7% против 43,6% в контрольной группе (χ^2 = 6,3; P≤0,012; OR = 0,4; CI 95% – 0,368-0,884); при средней тяжести (HSIL CIN II) соответствующая равна 31,3% (χ^2 = 1,7; P ≥ 0,194; OR = 0,6; CI 95% – 0,262-1,318); при HSIL CIN III частота генотипа AA составляет 12,5% (χ^2 = 3,0; P≥0,082; OR = 0,1; CI 95% – 0,022-1,534) (табл. 4).

Таким образом, установлена достоверная ассоциация между аллелем A и гомозиготным генотипом A/A полиморфизма гена G-638A SULT1A1 с развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазии в популяции пациенток узбекской национальности.

Обсуждение

Молекулярный патогенез CIN, как и многих других мультифакторных заболеваний с риском онкологической трансформации, детерминирован множество генетических и эпигенетических факторов, способствующих активации злокачественной транс-

формации путём активации онкогенов и инактивации генов и опухолевой супрессии [1,4].

Сульфотрансфераза 1A1 (SULT1A1) является наиболее широко экспрессируемым представителем семейства сульфотрансфераз. Благодаря сульфатированию он играет важную роль в детоксикации и биоактивации некоторых прокарциногенов, токсинов и ксенобиотиков, катализируют сульфатную конъюгацию многих гормонов, нейротрансмиттеров, лекарств и ксенобиотических соединений. Каталитическая активность и термостабильность белка SULT1A1 модифицируется за счёт генетического полиморфизма в гене SULT1A1. Аллельные варианты и вариации числа копий SULT1A1 участвуют в клинической эффективности и профилях безопасности, а также в предрасположенности к гормонозависимым раковым заболеваниям [5,8,16].

Таблица 4

Распределение частот генотипов полиморфизма G-636A гена SULT1A1 у пациенток с различной тяжестью цервикальной интраэпителиальной неоплазии

Диагноз CIN	Генотип G/G			Генотип G/A			Генотип A/A		
	частота	χ^2 P	OR 95% CI	частота	χ^2 P	OR 95% CI	частота	χ^2 P	OR 95% CI
LSIL, n=186	57/30,7	6,3 P<0,12	0,4 0,368-0,884	84/45,2	0,7 P>0,390	1,2 0,788-1,841	45/24,2	3,9 P<0,050	1,7 0,998-2,918
HSIL CIN II, n=32	10/31,3	1,7 P>0,194	0,6 0,262-1,318	12/37,5	0,1 P>0,743	0,6 0,28-1,224	10/31,3	4,3 P<0,038	2,4 1,032-5,795
HSIL CIN III, n=8	1/12,5	3,0 P>0,082	0,1 0,022-1,534	3/37,5	0,031 P>0,862	0,9 0,203-3,797	4/50,0	6,2 P<0,013	5,3 1,257-22,742
Σ-226	59/28,76	7,616 P<0,006	0,556 0,336-0,845	99/43,81		1,140 0,759-1,713	59/26,11		1,889 1,130-3,156
Контрольная группа, n=165	72/43,6			67/40,61			26/15,75		

Изменения активности ферментов связано с изменением их полиморфности. В случае полиморфизма SULT1A1 и замены G →A позиции 638 в гене приводит к снижению активности фермента, что сопровождается снижением элиминации окисленных продуктов эстрогенов и продуктов липопероксикации, которые являются факторами риска повреждения ДНК [13,15,17].

При CIN инфицирование ВПЧ важным, но не решающим фактором злокачественной малигнизации. Полиморфизм G-638A гена SULT1A1 приводит к повышению концентрации эстрогенов и катехолэстрогенов, оказывая неблагоприятное действие на гормоночувствительные клетки женских половых органов, что повышает восприимчивости цервикального эпителия к вирусной инвазии и усугубляет неопластическую трансфомацию [12,14,18,19].

Нами при анализе распределения генотипов и аллелей полиморфизма G -638A гена SULT1A1 у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и женщин контрольной группы установлены статистически значимые различия.

С помощью генетического анализа полиморфизма гена выявлены нарушения по критерию частоты вариантного аллелей и генотипов генов сульфотрансфераз.

При анализе распределения аллельных и генотипических вариантов полиморфизма G-638A гена SULT1A1 у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и женщин контрольной группы обнаружено уменьшение частоты гомозиготного генотипа G/G (соответственно 30,1 и 43,6%); снижение гетерозиготного генотипа G/A (43,8 и 40,6%) и увеличение гомозиготного генотипа A/A (26,1 и 15,8%). Очевидно, что протективный характер гомозиготного генотипа G/G в развитии CIN связан с его ассоциацией с высоким уровнем активности фермента и, напротив, генотипы G/A и A/A снижают экспрессию фермента, что ассоциировано с тяжестью CIN.

Установлено, что вероятность развития CIN при носительстве гетерозиготного генотипа G/A возрастает в 1,140 раза, а при носительстве гомозиготного генотипа A/A – в 1,889 раза. Носительство гомозиготного генотипа A/A при легком течении CIN увеличивает риск развития патологии в 1,701 раза; при течении средней тяжести – в 2,430 раза и при тяжёлом течении – в 5,348 раза.

Полученные данные свидетельствуют об участии SULT1A1 в риске развития и усугублении тяжести заболевания и возможном риске его онкологической трансформации в популяции узбекских пациенток. Разные этнические и расовые группы населения имеют различную степень активности сульфатирования, опосредованной SULT1A1, что требует дальнейших исследований и может быть полезным для прогнозирования риска развития заболевания. Генетический маркер, ассоциированный с тяжестью CIN, может явиться критерием тяжести патологии и обоснования дифференцированных лечебно-профилактических мероприятий.

Литература

1. Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф., Зотова О.А., Хвостова Е.П. Полиморфизм генов метаболизма эстрогенов у женщин с аденомиозом // Журн. акуш. и жен. бол. – 2012. – Т. LXI, вып. 6. – С. 18-26.

2. Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И. и др. Уровень гормонов в ткани рака тела матки и интактных яичниках, ассоциированный с различными вирусными инфекциями // Злокачественные опухоли. – 2014. – №3. – С. 9-14.

3. Боровиков И.О., Холина Л.А., Кравцова Е.И. и др. Сравнительный анализ вирусологического исследования и определения маркеров пролиферации у пациенток с латентными формами папилломатозной инфекции и цервикальными интраэпителиальными поражениями легкой степени // Соврем. пробл. науки и образования. – 2016. – №6.

4. Гумилевская О.П., Киселева Т.С., Риттер М.А., Цыган В.Н. Роль аллельного полиморфизма генов рецепторов врожденного иммунитета в персистенции вируса папилломы человека // Журн. инфектол. – 2016. – Т. 8, №4. – С. 46-49.

5. Друх В.М. Способы коррекции ранних механизмов канцерогенеза в органах репродуктивной системы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2017. – 52 с.

6. Кит О.И., Водолажский Д.П., Кутилин Д.С. и др. Транскрипционная активность эстроген-регуляторных геном при малигнизации тканей тела матки // Науч. журн КубГАУ. – 2012. – №115 (01). – С. 1-14.

7. Носкова И.Н., Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф. Полиморфизм генов CYP1A1, CYP1A2, CYP19 и SULT1A1 у женщин с невынашиванием беременности в ранние сроки // Фундамент. и клин. медицина. – 2019. – Т.4, №4. – С. 47-57.

8. Печковский Е.В., Шадрина А.С., Боярских У.А. и др. Полиморфизм генов синтеза и метаболизма эстрогенов и риск рака молочной железы // Клин. лаб. диагностика. – 2014. – №2. – С. 19-23.

9. Сазонова А.В., Вотинцев А.А. Особенности патогистологической и молекулярно-биологической диагностики диспластических поражений эктоцервикса при вторичной профилактике рака шейки матки // Успехи соврем. естествознания. – 2014. – №6. – С. 60-68.

10. Ступко Е.Е., Шенин В.А., Колесникова Л.И. и др. Роль полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков в развитии миомы матки и эндометриоза // Сибирский мед. журн. – 2011. – №5. – С. 5-8.

11. Чагай Н.Б., Мкртумян А.М. Метилирование эстрогенов, ожирение и рак молочной железы // Пробл. эндокринол. – 2018. – Т. 64, №4. – С. 244-251.

12. Чуруксаева О.Н., Асадчикова О.Н., Коломиец Л.А. и др. Гормональные факторы вирус ассоциированного рака шейки матки // Опухоли жен. репродукт. системы. – 2010. – №4. – С. 54-59.

13. Moyer A.M., de Andrade M., Weinshilboum R.M. et al. Influence of *SULT1A1* genetic variation on age at menopause, estrogen levels, and response to hormone therapy in recently postmenopausal white women // Menopause. – 2016. – Vol. 23 (Issue 8). – P. 863-869.

14. Rizner T.L. The Important Roles of Steroid Sulfatase and Sulfotransferases in Gynecological Diseases // Front. Pharmacol. – 2016. – Vol. 18, №7. – P. 30.

15. Suhani A., Harish P. SULT1A1 copy number ariation: ethnic distribution analysis in an Indian population // Ann. Hum. Biol. – 2017. – Vol. 44 (Issue 7). – P. 663-666.

16. Vijzelaar R., Botton M.R., Stolk L. et al. Multi-ethnic SULT1A1 copy number profiling with multiplex ligation-dependent probe amplification // Pharmacogenomics. – 2015. – Vol. 19, №9.

17. World Cancer Report 2014. //International Agency for Research on Cancer. – World Health Organization, 2014. – Chapter 5.12.

18. Xinfeng Yu., Takahiro K., Ishwori Dh. et al. number variation in sulfotransferase isoform 1A1 (*SULT1A1*) is significantly associated with enzymatic activity in Japanese subjects // Pharmgenom. Pers. Med. – 2013. – Vol. 6. – P. 19-24.

19. Xu Y., Liu X., Guo F. et al. Effect of estrogen sulfation by SULT1E1 and PAPSS on the development of estrogen-dependent cancers // Cancer Sci. – 2012. – Vol. 3.

20. Yao-Borengasser A., Rogers L.J., Edavana V.K. et al. Sulfotransferase 1A1 (SULT1A1) gene expression is regulated by members of the NFI transcription factors in human breast cancer cells // BMC Clin. Pathol. – 2014. – Vol. 14, №1. – P. 1492.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ЛОКУСА G-638A ГЕНА SULT1A1 У ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ

Камилова И.А., Пахомова Ж.Е.

Цель: *изучение мутационной изменчивости гена SULT1A1, обусловленной генетическими вариациями и различной частотой распределения аллелей и гентипов G-638A гена SULT1A1, а также её связи с тяжестью клинически верифицированной цервикальной неоплазии шейки матки.* ***Материал и методы:*** *обследованы 226 пациенток, проходивших амбулаторное лечение в Центре женского здоровья Ташкентской медицинской академии по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN). Все обследованные родились и постоянно проживали в г. Ташкенте и находились в детородном возрасте в диапазоне от 18 до 45 лет (средний возраст был равен 36,9±1,1 года), относились к узбекской национальности. Диагноз CIN устанавливали на основании клинических данных и материалов кольпоскопического и цитологического исследования. Контрольную группу составили 165 здоровых женщин сопоставимого возраста и этнической принадлежности.* ***Результаты:*** *при генетическом анализе полиморфизма гена выявили арушения по критерию частоты вариантного аллелей и генотипов генов сульфотрансфераз.* Анализ распределения аллельных и генотипических вариантов полиморфизма *гена SULT1A1 у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и женщин контрольной группы показал снижение частоты гомозиготного генотипа G/G (30,1% против 43,6%); снижение гетерозиготного генотипа G/A (43,8% против 40,6%) и увеличение гомозиготного генотипа A/A (26,1% против 15,8%). Очевидно, что протективный характер гомозиготного генотипа G/G в развитие CIN связан с его ассоциацией с высоким уровнем активности фермента и, напротив, генотипы G/A и A/A снижают экспрессию фермента, что ассоциировано с тяжесть CIN.* ***Выводы:*** *SULT1A1 принимает участие в риске развития и усугублении тяжести заболевания и возможном риске его онкологической трансформации в популяции узбекских пациенток.* Генетический маркер, ассоциированный с тяжестью *CIN, может явиться критерием тяжести патологии и обоснования дифференцированных лечебно-профилактических мероприятий.*

Ключевые слова: *метаболизм эстрогенов, ген SULT1A1, локус G -638A, аллель, генотип, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, гомозигота, гетеризигота, рак шейки матки.*

УДК: 616.36-008.64-08-085.246.9-018.15

ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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

ЎТКИР ДЕКОМПЕНСАЦИЯЛАНГАН ЖИГАР ЕТИШМОВЧИЛИГИДА ЭКСТРАКОРПОРАЛ ҚЎЛЛАБ-ҚУВВАТЛАШ УСУЛЛАРИ САМАРАДОРЛИГИНИ ТАХЛИЛИ

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

FACTOR ANALYSIS OF THE EXTRACORPOREAL SUPPORT THERAPIES EFFECTIVENESS IN ACUTE DECOMPENSATED LIVER FAILURE

Nazirov F.G., Ibadov R.A., Ismailov E.L.[2], Babadjanov A.Kh., Irmatov S.Kh., Ibragimov S.Kh.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова», Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы

Мақсад: *ўткир жигар етишмовчилиги бўлган беморларда турли хил экстракорпорал детоксикациянинг усулларининг самарадорлигини қиёсий баҳолаш.* ***Материаллар ва усуллар:*** *тадқиқот 46 беморда интенсив терапия натижаларини ўз ичига олган, 24 ҳолатда MARS-терапия аппаратида албумин диализли 22 беморда эса Multifiltrate ускунасида гемодиафильтрация қўлланилган.* ***Натижалар:*** *тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, MARS-терапия давомида патологик биомаркерлар ва цитолиз синдромининг регрессияси кўпроқ аниқланган, гемодиафильтрация яллиғланиш жараёнини тузатишга, шунингдек, бошқа бир қатор органлар дисфункциясининг биомаркерларига кўпроқ таъсир кўрсатган.* ***Хулоса:*** *ўткир жигар етишмовчилигида энг самарали экстракорпорал детоксикация бу альбумин диализли MARS-терапия усули ҳисобланади.*

Калит сўзлар: ўткир жигар етишмовчилиги, экстракорпорал детоксикация, албуминли диализ, гемодиафильтрация.

Objective: *A comparative assessment of the effectiveness of various methods of extracorporeal detoxication in patients with acute liver failure (ALF).* ***Material and methods:*** *The study included the results of intensive care in 46 patients, in 24 cases the albumin dialysis technique was used on the MARS-therapy apparatus, and in 22 patients hemodiafiltration on the Multifiltrate apparatus was used.* ***Results:*** *The results of the study showed that the regression of pathological biomarkers and cytolysis syndrome was more pronounced during MARS-therapy, while hemodiafiltration was more characteristic of the influence on the inflammatory process correction, as well as some other multiple organ dysfunction biomarkers.* ***Conclusion:*** *The most effective extracorporeal detoxication method for ALF is the MARS-therapy with albumin dialysis technique.*

Key words: *acute liver failure, extracorporeal detoxication, albumin dialysis, hemodiafiltration.*

Острая печеночная недостаточность (ОПН) является одним из сложных критических состояний с высоким уровнем смертности [2,3]. В настоящее время определено два типа этого симптомокомплекса: ОПН вследствие быстропрогрессирующего ухудшения функции печени при отсутствии ранее существовавших заболеваний печени – Acute liver failure (ALF) и ОПН, развившаяся на фоне терминальной стадии хронической диффузной патологии печени – Acute-on-chronic liver failure (ACLF) [1,8].

В отличие от хронической декомпенсации функции печени, в частности на фоне цирроза печени, показатель трехмесячной летальности при ОПН увеличивается с 5-14 до 22-79% [13]. Соответственно в ряде случаев единственным вариантом лечения остается только проведение экстренной пересадки печени, выполнение которой может быть существенно ограничено ввиду низкого обеспечения донорскими органами при развитой программе трупной трансплантации или отсутствия возможности для родственной трансплантации. На фоне высокой вероятности неблагоприятного исхода полиорганной дисфункции с преобладанием проявлений ОПН возрастает актуальность включения в комплекс интенсивной терапии различных вспомогательных методик, обеспечивающих временное замещение функции гепатоцитов, эффективность которых может быть направлена как на полноценную коррекцию ОПН, так и на пролонгирование этапа ожидания трансплантации печени в случаях необратимого прогрессирования основного патологического процесса [6,9,11].

За последние два десятилетия было введено несколько систем искусственной поддержки печени с подтвержденной эффективностью. Однако из-за отсутствия единых точных рекомендаций относительно способа протезирования, сроков начала и этапов искусственной поддержки печени повышение эффективности лечения больных с ОПН остается одной из актуальнейших проблем [4,10]. Настоящая реальность, вероятно, связана с несколькими факторами, одним из которых является фактор отсутствия точных рекомендаций по эффективным срокам начала систем искусственной поддержки печени.

С целью совершенствования лечебной тактики у этой тяжелой категории пациентов, которая за-

трагивает вопросы улучшения качества многокомпонентной гепатопротекторной терапии и лечения внепеченочных осложнений, представлен факторный анализ эффективности различных методов экстракорпоральной детоксикации. При этом основным направлением явилось сравнительное изучение влияния методик альбуминового диализа и гемодиафильтрации на основные клинико-биохимические параметры и полиорганную дисфункцию организма при ОПН.

Цель исследования

Сравнительная оценка эффективности различных методов экстракорпоральной детоксикации у больных с ОПН.

Материал и методы

Проанализированы результаты интенсивной терапии с применением различных методов экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) у 46 больных с ОПН, находившихся на лечении в 2011-2020 гг. Тип ОПН ALF отмечался у 29 больных, CLF – у 17. У 24 пациентов применялась методика альбуминового диализа на аппарате MARS (Gambro, Германия), у 22 больных – гемодиафильтрация (ГДФ) на аппарате Multifiltrate (Fresenius, Германия). Среди больных мужчин было 26 (56,5%), женщин 20 (43,5%). 18 (39,1%) больных были в возрасте 20-44 лет, 12 (26%) –45-59 лет, 11 (24%) –60-74 лет, 5 (10,9%) – до 19 лет. В 15,2% случаев причиной ОПН явился токсический гепатит, в 6,5% – острый вирусный гепатит, в 37% – цирроз печени, в 10,9% – сепсис, в 21,7% – абдоминальный сепсис, в 8,7% – ожоговая болезнь. В ходе исследования для контроля эффективности ЭКД определяли показатели биохимии крови и гемостаза, применяли оценочные шкалы APACHE II, SOFA, Glasgow Scoring System, MELD. Цифровой материал обработан методом вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

Уже на 5-е сутки после применения MARS и ГДФ отмечалось достоверное снижение уровня общего билирубина соответственно с 378,4±13,9 до 322,2±13,9 мкмоль/л и с 344,2±13,4 мкмоль/л до 306,8±15,8 мкмоль/л. Достоверное снижение этого показателя после ГДФ зарегистрировано только на 7-е сутки (до 275,5±15,2 мкмоль/л). В последующем у пациентов обеих групп отмечалась стабильная динамика снижения общего билирубина (табл. 1). Тем ни менее, на 10-е сутки у больных, которым проводилась ГДФ, динамика снижения этого показателя значительно уступала таковой в группе пациентам, у которых использовался MARS (соответственно 221,5±13,8 и 171,6±12,8 мкмоль/л). Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении уровня аммиака в крови.

Примечательно, что показатели почечной дисфункции (мочевина и креатинин) начали снижаться уже на 5-е сутки после применения ГДФ (с 23,4±1,9 до 19,3±1,3 ммоль/л, с 341,2±23,9 до 252±18,3 мколь/л). При применении MARS достоверное снижение этих показателей отмечалось только на 10-е сутки (с 25,2±1,7 до 19,8±1,4 ммоль/л, с 346,5±23,1 до 273,8±13,4 мколь/л) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели детоксикационной функции печени у больных после применения ГДФ (числитель) и MARS (знаменатель), M±m

Показатель	Сутки				
	исходно	3-и	5-е	7-е	10-е
Билирубин общий, мкмоль/л	344,2±13,4 378,4±13,9	332,6±16,6 358,4±15,4	306,8±15,8 322,2±14,7*	275,5±15,2* 253,9±14,2*	221,5±13,8* 171,6±12,8*
Мочевина крови, ммоль/л	23,4±1,9 25,2±1,7	20,8±1,3 24,1±1,5	19,3±1,3 22,7±1,6	17,1±1,2* 21,2±1,4	15,4±1,2* 19,8±1,4*
Креатинин, мкмоль/л	341,2±23,9 346,5±23,1	325,6±22 352,4±20,6	252±18,3* 316,4±20,2	241,5±14,8* 310,6±16,2	188,5±12,6* 273,8±13,4*
Аммиак, ммоль/л	141,3±13,1 152,4±13,4	137,5±12,1 125,5±10,3	125,6±11,5 108,9±8,7	116,4±9,9* 86,5±8,8*	108,6±8,2* 79,2±7,6*

Примечание. ** – p<0,05 по сравнению с исходными данными.*

Изучение параметров цитолитического синдрома и системного воспалительного ответа показало, что достоверное снижение уровня АЛТ начиналось уже на 3-и сутки после применения MARS (с 1972,6±105,3 до 1665,9±71,5 Ед), а АСТ – на 5-е сутки (с 1603,5±88,6 до 1184,6±46,8 ЕД). При применении ГДФ достоверное снижение содержания АЛТ и АСТ начинается только на 7-е сутки – с 1824,6±99,5 до 1263,5±51,2 Ед и с 1591,8±92,1 до 1387,2±58,8 Ед (табл. 2). Уровень СРБ достоверно снижался после ГДФ на 5-е сутки (с 106,8±8,6 до 77,2±6,3 мг/л), а после MARS – к 7-м суткам (с 112,4±8,2 до 79,7±7,1 мг/л).

С целью детализации сравнения этих двух методик использованы интегральные шкалы, которые наиболее часто применяются в реаниматологии и трансплантологии для оценки тяжести исходного состояния пациентов и эффективности проводимой интенсивной терапии.

В таблице 3 показана динамика баллов по шкалам (APACHE II, SOFA, Glasgow Scoring System, MELD) оценки степени тяжести состояния больных. Как видно из таблицы, достоверное улучшение исходных показателей, оцененных по APACHE II, SOFA и MELD, после применения MARS, отмечалось уже на 5-е сут-

ки, тогда как после ГДФ эти показатели достоверно улучшились только на 7-10-е сутки. Оценочные критерии по шкале Glasgow Scoring System после применения MARS улучшились на 5-е сутки, после ГДФ – на 7-е сутки (табл. 3).

Таблица 2

Показатели СРБ и маркеров цитолиза у больных после применения ГДФ (числитель) и MARS (знаменатель), M±m

Показатель	Сутки				
	исходно	3-и	5-е	7-е	10-е
АЛТ, Ед	1824,6±99,5 1972,6±105,3	1762,6±81,5 1665,9±71,5*	1587,5±69,7 1257,6±54,8*	1263,5±51,2* 1041,9±38,9*	825,3±24,5* 403,2±20,6*
АСТ, Ед	1591,8±92,1 1603,5±88,6	1552,6±72,5 1492,6±65,3	1495,3±70,2 1408,8±63,6	1387,2±58,8 1184,6±46,8*	965,4±33,7* 455,4±25,6*
СРБ, мг/л	106,8±8,6 112,4±8,2	89,1±6,9 101,8±7,3	77,2±6,3* 94,5±7,2	57,8±6,2* 79,7±7,1*	40,9±5,8* 62,4±6,4*

Примечание. *То же, что и к табл. 1.*

Таблица 3

Количество баллов по шкалам оценки степени тяжести у больных после применения ГДФ (числитель) и аппарата MARS (знаменатель), M±m

Показатель	Сутки				
	исходно	3-и	5-е	7-е	10-е
APACHE II	22,7±1,1 23,4±1,2	22,1±1,5 20,7±1,3	19,2±1,5 17,1±1,4*	16,8±1,4* 14,3±1,1*	14,6±1,2* 11,1±1,1*
SOFA	11,5±0,4 12,6±0,6	11,2±0,6 11,2±0,5	10,6±0,5 9,5±0,4*	9,8±0,4* 8,9±0,5*	8,9±0,5* 7,4±0,3*
Glasgow Scoring System	9,2±0,3 9,1±0,3	9,4±0,3 9,2±0,3	9,6±0,4 9,8±0,3	10,2±0,6 11,1±0,4*	10,9±0,4* 12,1±0,3*
MELD	29,3±1,3 31,8±1,5	29,1±1,5 29,2±1,4	28,3±1,5 26,7±1,3*	27,4±1,3 23,7±1,2*	25,3±1,4* 20,8±1,2*

Примечание. *То же, что и к табл. 1.*

Несмотря на применение ЭКД, в некоторых случаях наблюдалось прогрессирование системных осложнений. Так, на фоне проведения MARS у 8 (33,3%) пациентов прогрессировала ОПН, по 7 (29,2%) случаев пришлось на прогрессирование дыхательной, почечной и сердечно-сосудистой недостаточности, у 5 (20,8%) пациентов имел место ДВС-синдром, у 6 (25,0%) – сепсис. На фоне проведения ГДФ у 11 (50,0%) пациентов прогрессировала ОПН, по 8 (36,4%) случаев приходилось на прогрессирование дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, у 9 (40,9%) пациентов имело место нарастание почечной недостаточности, у 7 (31,8%) – ДВС-синдром, у 3 (13,6%) – сепсис.

На фоне применения MARS на 3-и сутки регресс ПОН наблюдался у 1 (4,2%) пациента, на 5-е сутки – у 6 (25,0%), на 7-е сутки – у 4 (16,7%), на 10-е сутки – у 1 (4,2%), на 15-е сутки – у 2 (8,3%). Всего регресс ПОН на фоне MARS имел место у 14 (58,3%). На фоне применения ГДФ начало регресса ПОН на 5-е сутки зарегистрировано у 2 (9,1%) больных, на 7-е сутки – у 2 (9,1%), на 10-е сутки – у 5 (22,7%), на 15-е сутки – у 1 (4,5%). Всего на фоне ГДФ регресс ПОН отмечался у 10 (45,5%) пациентов.

Данные о стабилизации и регрессе ПОН в зависимости от количества сеансов MARS и ГДФ представлены в таблице 4.

Таблица 4

Стабилизация и регресс ПОН в зависимости от количества сеансов MARS или ГДФ, абс. (%)

Количество сеансов	MARS	ГДФ
Стабилизация после 1-го сеанса	2 (8,3)	1 (4,5)
Стабилизация после 2-го сеансов	9 (37,5)	3 (13,6)
Стабилизация после 3-х сеансов и более	3 (12,5)	6 (27,3)
Прогрессирование ПОН	10 (41,7)	12 (54,5)
Всего	24 (100,0)	22 (100,0)

Так, после первого сеанса MARS стабилизация ПОН отмечалась у 2(8,3%) пациентов, после двух сеансов – у 9 (37,5%), после трех и более сеансов – у 3 (12,5%). При этом ПОН прогрессировала у 10 (41,7%) больных. После первого сеанса ГДФ ПОН стабилизировалась у 1 (4,5%) пациента, после двух сеансов – у 3 (13,6%), после

трех и более сеансов – у 6 (27,3%). Прогрессирование ПОН наблюдалось у 12 (54,5%) пациентов.

Стабилизация статуса без реактивации прогрессирования ПОН имела место у 9 (37,5%) пациентов после MARS и у 2 (9,1%) – после ГДФ. Реактивация прогрессирования ПОН и улучшение статуса на фоне повторных сеансов отмечались у 5 (20,8%) пациентов после MARS и у 8 (36,4%) – после ГДФ. Реактивация прогрессирования ПОН без дальнейшего улучшением статуса после повторных сеансов наблюдалась соответственно у 10 (41,7%) и 12 (54,5%) больных. Всего из числа пациентов, у которых применялся MARS, умерли 10 (41,7%), а после ГДФ – 12 (54,5%).

При сумме баллов 25-30 по шкале MELD при ALF летальных исходов после применения MARS не было, тогда как при ACLF летальность составила 50,0%. Таким образом, общая летальность в данной градации по MELD составила 22,2%. При MELD в пределах 31-35 баллов летальность на фоне MARS у пациентов с ALF составила 33,3%, у пациентов с ACLF – 66,7%.

При этом общая летальность в данной градации по MELD составила 44,4%. При MELD более 35 баллов летальность на фоне MARS у пациентов с ALF составила 50,0%, у пациентов с ACLF – 100%. Общая летальность в данной градации по MELD составила 66,7%.

При сумме баллов 25-30 по шкале MELD при ALF после применения ГДФ летальных исходов также не было, тогда как при ACLF летальность составила 66,7%. Таким образом, общая летальность в данной градации по MELD на фоне ГДФ составила 22,2%. При MELD в пределах 31-35 баллов летальность на фоне ГДФ у пациентов с ALF составила 50,0%, а у пациентов с ACLF – 100%. При этом общая летальность в данной градации по MELD составила 70,0%. При MELD более 35 баллов летальность на фоне ГДФ у пациентов с ALF и с ACLF составила 100%.

На рисунке показан исход лечения в зависимости от градации по шкале MELD. Среди пациентов с MELD менее 30 баллов на фоне применения обеих методик ЭКДС удовлетворительный результат достигнут у 77,8%. При MELD в пределах 31-35 баллов удовлетворительный результат получен у 55,6% пациентов на фоне MARS и 30,0% на фоне ГДФ. При MELD более 30 выживаемость отмечалась только у 33,3% пациентов на фоне MARS.

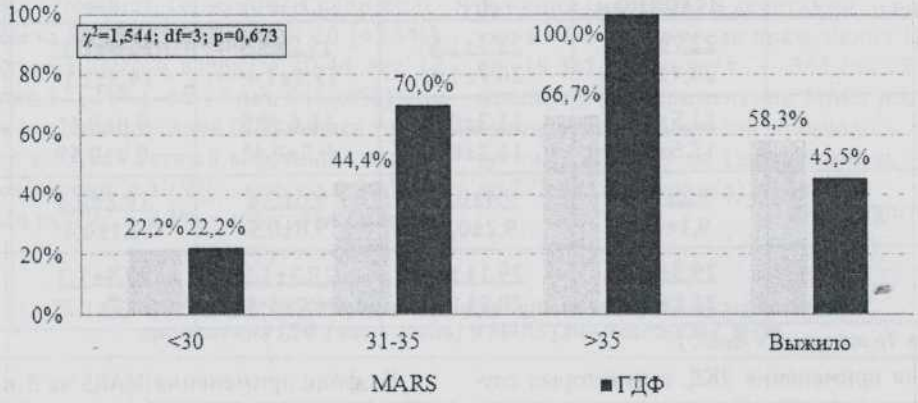


Рисунок. Исход лечения в зависимости от балла по шкале MELD.

Обсуждение

Проведенные исследования позволили уточнить особенности воздействия изолированного применения различных вариантов заместительного протезирования функции гепатоцитов на основные клинико-биохимические маркеры тяжести течения острой декомпенсированной печеночной недостаточности. Так, при острой декомпенсированной печеночной недостаточности регресс патологических маркеров интоксикации и синдрома цитолиза более выражен при проведении сеансов альбуминового диализа (MARS) (снижение общего билирубина на 54,7% против 35,6% при ГДФ; аммиака соответственно на 48,0 и 23,1%; АЛТ на 79,6 и 54,8%, АСТ на 71,6 и 39,4%; $p<0,05$).

По данным C. Sponholz и соавт. [12], которые сравнивали способность детоксикации и влияние на клинические и параклинические параметры ГДФ (4% раствор диализата альбумина; скорость потока диализа 700 мл/ч) и MARS-терапии (скорость потока альбумина 20%, скорость потока диализа 2000 мл/ч), имело место аналогичное снижение общего уровня билирубина в плазме без существенных различий между двумя устройствами. Уровни креатинина и мочевины не были значительно снижены при ГДФ по сравнению с таковыми при MARS. Ни MARS, ни SPAD не вызывали снижения уровня системных цитокинов. Кроме того, пациенты, получавшие ГДФ, имели некоторые метаболические нарушения, такие как повышение уровня лактата или снижение уровня кальция, что, вероятно, объясняется преимущественным использованием цитратной антикоагулянтной терапии с низкой скоростью диализа. Эффекты MARS и ГДФ на клинические параметры были небольшими и эквивалентными [12].

По нашим данным, для ГДФ более характерно влияние на коррекцию показателей воспалительного процесса (снижение СРБ на 61,7% против 44,5% при MARS; $p<0,05$), а также некоторых других маркеров полиорганной дисфункции (снижение мочевины на 34,2% против 21,4%; креатинина на 44,8 и 21,0%; $p<0,05$). Также наши результаты показали равноценное улучшение параметров гемостаза (МНО и ПТИ).

По мнению, J.J. García Martínez, K. Bendjelid [5], ГДФ может стать простой в использовании альтернативой MARS, однако оптимальная концентрация диализата альбумина, скорость потока диализата и режим лечения еще не полностью установлены, а новое рандомизированное перекрестное исследование, сравнивающее MARS и SPAD, находится еще в стадии реализации.

Несмотря на то, что в настоящее время альбуминовый диализ был подтвержден в двух различных популяциях и при целом ряде заболеваний, приведших к ОПН, по мнению C.J. Karvellas и соавт. [7], постоянная оценка и возможная адаптация MARS, SPAD и Prometheus необходимы для обеспечения их постоянной точности, поскольку прогресс в методах лечения улучшает исходы пациентов.

Выводы

1. Сравнительный анализ различных методов экстракорпоральной детоксикации, проведенный у больных с ОПН, показал, что при выполнении сеансов альбуминового диализа (MARS) регресс маркеров интоксикации и синдромов холестаза и цитолиза более выражен, тогда как для ГДФ более характерно влияние на коррекцию показателей воспаления и нарушений иммунной системы, а также других маркеров полиорганной дисфункции (мочевины и креатинина), при этом отмечено равноценное улучшение параметров гемостаза.

Литература

1. Данилов И.А., Овечкин А.М. Полиорганная недостаточность: состояние проблемы и современные методы лечения с использованием низкопоточных мембранных технологий // Общая реаниматол. – 2011. – №7 (6). – С. 66.
2. Назыров Ф.Г., Ибадов Р.А. Стандартизация лечебной тактики печёночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени после хирургического вмешательства // Cərrahiyyə (Baku). – 2011. – №3 (27). – С. 41-43.
3. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор) // Общая реаниматол. – 2017. – №13 (5). – С. 85-108.
4. Blasco-Algora S., Masegosa-Ataz J., Gutiérrez-García M.L. et al. Acute-on-chronic liver failure: Pathogenesis, prognostic factors and management // Wld J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21 (42). – P. 12125-12140.
5. García Martínez J.J., Bendjelid K. Artificial liver support systems: what is new over the last decade? // Ann. Intens. Care. – 2018. – Vol. 8. – P. 109.
6. Germani G., Theocharidou E., Adam R. et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 57, №2. – P. 288-296.
7. Karvellas C.J., Stravitz R.T., Fontana R.J. et al. US Acute Liver Failure Study Group. Comment on: MARS System Effectively Replaces Hepatic Function in Severe Acute Liver Failure // Ann. Surg. – 2018. – Vol. 268,№6. – P. 63-64.
8. Larsen F.S. Artificial liver support in acute and acute-on-chronic liver failure // Curr. Opin. Crit. Care. – 2019. – Vol. 25, №2. – P. 187-191.
9. Mendizabal M., Silva M.O. Liver transplantation in acute liver failure: A challenging scenario // Wld J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22, №4. – P. 1523-1531.
10. Patel P., Okoronkwo N., Pyrsopoulos N.T. Future Approaches and Therapeutic Modalities for Acute Liver Failure // Clin. Liver Dis. – 2018. – Vol. 22, №2. – P. 419-427.
11. Ramzan M., Iqbal A., Murtaza H.G. et al. K. Comparison of CLIF-C ACLF Score and MELD Score in Predicting ICU Mortality in Patients with Acute-On-Chronic Liver Failure // Cureus. – 2020. – Vol. 12, №2. – P. 7087.
12. Sponholz C., Matthes K., Rupp D. et al. Molecular adsorbent recirculating system and single-pass albumin dialysis in liver failure-a prospective, randomised crossover study // Crit. Care. – 2016. – Vol. 20. – P. 2.
13. Triantafyllou E., Woollard K.J., McPhail M.J.W. et al. The Role of Monocytes and Macrophages in Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure // Front. Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 2948.

ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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

Цель: *сравнительная оценка эффективности различных методов экстракорпоральной детоксикации у больных с острой печеночной недостаточностью (ОПН).* ***Материал и методы:*** *изучены результаты интенсивной терапии у 46 больных, у 24 из которых применена методика альбуминового диализа на аппарате MARS, у 22 – гемодиафильтрация на аппарате Multifiltrate.* ***Результаты:*** *регресс патологических маркеров интоксикации и синдрома цитолиза был более выражен при проведении сеансов MARS, тогда как для гемодиафильтрации более характерно влияние на коррекцию показателей воспалительного процесса, а также некоторых других маркеров полиорганной дисфункции.* ***Выводы:*** *наиболее эффективным методом детоксикации при ОПН является методика альбуминового диализа на аппарате MARS.*

Ключевые слова: *острая печеночная недостаточность, экстракорпоральная детоксикация, альбуминовый диализ, гемодиафильтрация.*

УДК: 616.155.194/577.164.1-084:616-053.36

РОЛЬ ФАКТОРОВ РИСКА В ГЕНЕЗЕ ФОЛИЕВО-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Нарметова М.У.

ФЕРТИЛ ЁШИДАГИ АЁЛЛАРДА ФОЛИЙ ТАНҚИСЛИГИ КАМҚОНЛИГИДА ХАВФ ОМИЛЛАРИНИНГ РОЛИ

Нарметова М.У.

THE ROLE OF RISK FACTORS IN THE GENESIS OF FOLIC-DEFICIENT ANEMIA IN WOMEN OF FERTILE AGE

Narmetova M.U.

Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови

Мақсад: *туғиш ёшидаги аёлларда ва ўспирин қизларда фолий кислотаси хавф (ФКХ) омилларини ўрганиш.* ***Материаллар ва усуллар:*** *тадқиқот фолий кислотаси етишмовчилигини ривожланишининг хавф омилларини ўрганиш учун махсус сўровнома ёрдамида сўралган, 150 нафар ўсмир қиз ва 96 нафар туғиш ёшидаги аёлларнинг тадқиқот материалларидан фойдаланган.* ***Натижалар:*** *ошқозон-ичак тракти сурункали касалликлари ва сурункали гепатит билан оғриган беморларда соғлом кўрсаткичларга нисбатан фолий кислотаси кўрсаткичлари сезиларли даражада пасайди –9,15 ± 0,16 нг/мл ва 13,23 ± 0,32 нг/мл (p <0,01) мос равишда. Гельминтоз (энтерибиоз, лямблиоз, гименолепидоз, аскаридоз) билан текширилган ва гелмитозсиз фолий кислотаси кўрсаткичлари унчалик фарқ қилмайди – мос равишда 11,95 ± 0,26 нг/мл ва 12,13 ± 0,23 нг/мл (p>0,05). Фолат кислотаси кўрсаткичларинг сезиларли фарқи хар куни кўкатларни, дуккакли экинларни, бойитилган унни истеъмол қиладиган беморларда камдан кам истеъмол қилганларга нисбатан мос равишда 12,73 ± 0,18 нг/мл ва 8,11± 0,20 нг/мл ни ташкил этди (p <0.01).* ***Хулоса:*** *фолий кислотаси етишмовчилиги сурункали ошқозон-ичак касалликлари, ичак гелминтозлари, дисбактериозлари мавжуд бўлган ҳолатларда 2 баробар ошади. Туғиш ёшидаги аёлларда ва ўспирин қизларнинг овқатланиш рационида ўзининг таркибида фолий кислота сақловчи озиқ-овқатларнинг (фортификатланган ун, нон, кўкатлар, сабзавотлар, дуккакликлар) етишмаслиги. Республикада фолий кислотаси етишмовчилигини самарадорлигини ошириш учун ошқозон-ичак касалликларини, ичакдаги гижжаларини, дисбактериозни даволаш ва олдини олиш ва овқатланиш кўникмасини ўзгартириш зарур.*

Калит сўзлар: *фолий кислотаси, хавф омиллари, туғиш ёшидаги аёллар, ўсмир қизлар.*

Objective: *To study some risk factors for folic acid deficiency in adolescent girls and women of childbearing age.* ***Materials and methods:*** *150 adolescent girls of 12-18 years old and 96 women of childbearing age who were on a regular basis with various gastrointestinal pathologies, chronic hepatitis and helminth infections. The control group consisted of subjects without the above pathology.* ***Results:*** *In patients with chronic gastrointestinal diseases and chronic hepatitis, FC indicators are significantly reduced, compared with healthy ones – 9.15±0.16 ng/ml and 13.23±0.32 ng/ml, respectively (p<0.01). Folic acid indices in those examined with helminthiases (enterobiosis, giardiasis, hymenolepidosis, ascariasis) and without helminthiases do not significantly differ – 11.95±0.26 ng/ml and 12.13±0.23 ng/ml, respectively (p>0, 05). A significant difference in the indicators of folic acid was found in patients daily consuming greens, legumes, fortified flour, compared with those who rarely consume them 12.73±0.18 ng/ml and 8.11±0.20 ng/ml, respectively (p<0.01).* ***Conclusions:*** *The risk of developing DFK increases almost 2 times in the presence of chronic diseases of the gastrointestinal tract, dysbacteriosis, helminthiases. There are not enough sources of FC in the diet of adolescent girls and livestock farms - fortified flour and bread, greens, green vegetables, legumes; To increase the effectiveness of the fight against DFK in the republic, treatment and prevention of gastrointestinal pathology, helminthiases, dysbacterioses, and a change in eating habits are necessary.*

Key words: *folic acid, risk factors , women of fertile age, adolescent girls.*

В последние годы наукой и практикой здравоохранения доказано негативное влияние дефицита фолиевой кислоты (ДФК) на здоровье человека. Дефицит фолиевой кислоты приводит к осложнениям в период беременности и родов, к врожденным патологиям у новорожденных, к риску инфарктов и инсультов, снижению иммунитета, трофическим нарушениям кожи и слизистых оболочек, генетическим дефектам и др. [2]. Вышеуказанное снижает социально-экономическое развитие стран, что обусловило разработку и внедрение во многих странах различных программ по массовой борьбе с ДФК, принцип которых основан на обогащении пищевых продуктов фолиевой кислотой, употреблении фолиевой кислоты в профилактических дозах среди групп риска (женщины детородного возраста, беременные, кормящие, подростки, дети раннего возраста), рациональном питании [5].

Общеизвестно, что суточная потребность в фолиевой кислоте (ФК) у детей до 1-го года составляет 120 мкг, от 1-го года до 12 лет – 200 мкг, у подростков и взрослых – 400 мкг, беременных – 800 мкг, кормящих – 600 мкг. [6]. Снижение поступления ФК в организм, повышенные расходы и потери приво-

дят к ДФК. Поскольку фолиевая кислота поступает в организм с пищей, ведущим фактором риска развития ДФК является недостаточное содержание в рационе фолатов, которые присутствуют в основном в зелени, зеленых лиственных овощах, бобовых, отрубях, крупах, печени и мясопродуктах. Кипячение разрушает фолиевую кислоту, поэтому овощи и зелень нужно есть в сыром виде, в мясопродуктах ФК более устойчива к термообработке. Другие причины ДФК – это алкоголизм, цинга, хронические заболевания ЖКТ, синдром мальабсорбции, спру, гельминтозы и паразитозы, особенно ленточные [1]. К ДФК приводят также длительное употребление некоторых противосудорожных и снотворных препаратов, сульфаниламидов и др. Моноглутаматная форма ФК, которая лучше всего всасывается и имеет максимальную биологическую активность, содержится в грудном молоке, а в пищевых продуктах она не содержится. Поэтому грудное вскармливание является одной из самых эффективных мер профилактики ДФК у детей раннего возраста [6].

В нашей республике в последние 20 лет большое внимание уделяется вопросам диагностики, лечения, профилактики ДФК. Так, в 2010 году принят Закон РУз «О профилактике микронутриентной недостаточности среди населения», который обеспечивает фортификацию муки микронутриентами, в том числе ФК, по всей стране. На уровне первичного звена здравоохранения широко внедряется также метод еженедельной саплементации препаратами железа и фолиевой кислотой в группах риска, пропаганда рационального питания.

С целью предупреждения патологии у беременных и новорожденных в рамках государственной программы все беременные женщины бесплатно обеспечиваются поливитаминами и фолиевой кислотой, в Центре анемии НИИГиПк впервые в республике налажена диагностика ДФК [4]. Несмотря на вышеуказанные меры, показатели ДФК среди детей и женщин все еще остаются высокими – 30-86% по сравнению с показателями в развитых странах – 5-15% [3]. Это требует изучения причин и факторов риска развития ДФК в нашей республике, так как в каждой стране существуют свои местные особенности в питании, традициях, социально-экономическом статусе населеня, системе здравоохранения и др.

Цель исследования

Изучение некоторых факторов риска развития ДФК у девочек-подростков и женщин фертильного возраста (ЖФВ).

Материал и методы

Исследования проводились среди 150 девочек-подростков 12-18 лет и 96 женщин фертильного возраста, которые состояли на диспансерном учете с различной патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хроническим гепатитом и гельминтозами. Контрольную группу составили пациенты без вышеуказанной патологии. Факторы риска развития ДФК выявляли с использованием специального вопросника. Для дифференциальной диагностики ЖДА и фолиево-дефицитной анемии (ФДА) произведен забор венозной крови для определения показателей сывороточного железа, ферритина и СРБ. Показатели фолиевой кислоты определены микробиологическим методом с использованием планшетного фотометра. Критерии показателей норм фолиевой кислоты взяты по ВОЗ: для детей – не менее 8 нг/мл, для подростков и женщин – не менее 10 нг/мл.

Результаты исследования

Среди обследованных целевых групп наибольшая встречаемость ДФК отмечена среди больных с гельминтозами – 74,02%, дисбактериозом – 73,33%, у больных хроническим гепатитом, энтероколитом, колитом, дуоденитом – 72%, наименьшая частота наблюдалась у больных хроническим гастритом – 45%. В контрольной группе эти показатели были достоверно ниже – 30,77%. У пациенток с хроническими заболеваниями ЖКТ и хроническим гепатитом содержание ФК было достоверно ниже, чем у здоровых женщин – соответственно 9,15±0,16 и 13,23±0,32 нг/мл ($p<0,01$). Показатели ФК у инфицированных гельминтозами (энтеробиоз, лямблиоз, гименолепидоз, аскаридоз) и неинфицированных достоверно не отличаются – соответственно 11,95±0,26 и 12,13±0,23 нг/мл ($p>0,05$). Наши данные подтверждают сведения о том, что дисбактериозы, гельминтозы, хронические заболевания ЖКТ являются ведущими факторами риска развития ДФК.

В исследованиях, проведенных в 1994 году в Муйнакском районе Р. Каракалпакстан при изучении 24-часового рациона питания, было установлено, что овощи и фрукты употребляли всего 17-40% населения, в то время как жиры, молочные продукты, мучные изделия и крупы употребляли свыше 80% опрошенных, при этом ДФК выявлен у 40-86% населения. В этот период производство фортифицированной муки и программа саплементации еще не были налажены. Необходимо отметить, что несмотря на высокую частоту ДФК, не выявлено ни одного случая фолиеводефицитной анемии, все случаи анемии были железодефицитными (60-90%), что совпадает с нашими данными.

Таким образом, изучение некоторых факторов риска развития ДФК у девочек-подростков и ЖФВ указывает на их тесную взаимосвязь с факторами питания, заболеваниями ЖКТ и гельминтозами, риск развития ДФК возрастает более чем в 2 раза при наличии патологии ЖКТ, гельминтозов, дисбактериозов. Полученные результаты указывают на необходимость более глубокого изучения факторов риска развития ДФК, что в свою очередь позволит разработать целенаправленные программы по их профилактике.

Выводы

1. Риск развития ДФК возрастает почти в 2 раза при наличии хронических заболеваний ЖКТ, дисбактериоза, гельминтозов.

2. В рационе питания девочек-подростков и ЖФВ недостаточно источников ФК: фортифицированной муки и хлеба, зелени, зеленых овощей, бобовых.

3. Для повышения эффективности борьбы с ДФК в республике необходимо лечение и профилактика патологии ЖКТ, гельминтозов, дисбактериозов, изменение привычек питания.

Литература

1. Воронин Д.В. Пренатальная ультразвуковая диагностика пороков развития // Аномалии развития: Иллюстрированное пособие для врачей; Под ред. В.В. Красильникова. – М., 2007. – С. 234-256.

2. Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М. и др. Значение фолиевой кислоты в акушерстве и перинатологии // Пробл. репрод. – 2006. – №1. – С. 98-101.

3. Рокс К. и др. Перспективы улучшения питания в Восточной Европе и Центральной Азии. – М., 2003. – С. 21-24.

4. Сенчук А.Я., Венцковский Б.М., Заболотная А.В., Чернов А.В. Безопасное материнство (Физиологическая беременность): Руководство для врачей; Под ред. проф. А.Я.Сенчука. – Нежин: Гидромакс, 2008. – 180 с.

5. Спиричев В.Б., Барашнев Ю.И. Врожденные нарушения обмена витаминов. – М.: Медицина, 2007.

6. Begum K., Ouédraogo C.T., Wessells K R. Prevalence of and factors associated with antenatal care seeking and adherence to recommended iron-folic acid supplementation among pregnant women in Zinder, Niger // Matern. Child Nutr. – 2018. – Vol. 14 (Suppl. 1).

РОЛЬ ФАКТОРОВ РИСКА В ГЕНЕЗЕ ФОЛИЕВО-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Нарметова М.У.

Цель: *изучение некоторых факторов риска развития дефицита фолиевой кислоты у девочек-подростков и женщин фертильного возраста.* ***Материал и методы:*** *150 девочек подростков 12-18 лет и 96 женщин фертильного возраста, которые состояли на диспансерном учете с различной патологией ЖКТ, хроническим гепатитом и гельминтозами. Контрольную группу составили лица без выше указанной патологии.* ***Результаты:*** *у пациенток с хроническими заболеваниями ЖКТ и хроническим гепатитом достоверно снижены показатели фолиевой кислоты. Показатели фолиевой кислоты у обследованных с гельминтозами (энтеробиоз, лямблиоз, гименолепидоз, аскаридоз) и без гельминтозов достоверно не различаличь. Достоверная разница в показателях фоливой кислоты установлена у пациенток, ежедневно употребляющих зелень, бобовые, фортифицированную муку, и у тех, кто их употребляет.* ***Выводы:*** *риск развития дефицита фолиевой кислоты возрастает почти в 2 раза при наличии хронических заболеваний ЖКТ, дисбактериоза, гельминтозов. В рационе питания девочек-подростков и женщин фертильного возраста недостаточно источников фолиевой кислоты ФК: фортифицированной муки и хлеба, зелени, зеленых овощей, бобовых. Для повышения эффективности борьбы с ДФК в республике необходимо лечение и профилактика патологии ЖКТ, гельминтозов, дисбактериозов, изменение привычек питания.*

Ключевые слова: *фолиевая кислота, факторы риска, женщины фертильного возраста, девочки-подростки.*

УДК: 618.3-616.89-008.46.422

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА – ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАРКЕРОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Негматуллаева М.Н., Ахмедов Ф.К., Туксанова Д.И.

ПРЕЭКЛАМПСИЯНИНГ МАРКЁРЛАРИНИ АНИҚЛАШДА – ЗАМОНАВИЙ ТАШХИСЛАШ

Негматуллаева М.Н., Ахмедов Ф.К., Туксанова Д.И.

MODERN DIAGNOSTICS- DETERMINATION OF PREECLAMPSIA MARKERS

Negmatullaeva M.N., Akhmedov F.Q., Tuksanova D.I.

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али Ибн Сины

Мақсад: *турли оғирликдаги преэклампси бўлган ҳомиладор аёлларда марказий гемодинамика ва юрак ичи гемодинамикасининг параметрларини маркер сифатида аҳамиятини ўрганиш.* ***Материаллар ива усуллар:*** *ушбу илмий мақола ҳомиладорликнинг 30-34 хафталигидаги 260 нафар аёлни сўров натижаларига асосланган.* ***Натижалар:*** *оғир преэклампси бўлган ҳомиладор аёлларда гомеостаз, карди марказий гемодинамика параметрларини ўрганиш юрак гемодинамиканинг турини обектив равишда аниқлаш ва етарлича преэклампси оғирлигини баҳолаш, ва кейинчалик бошқарув тактикасини танлаш имконини беради.* ***Хулоса:*** *преэклампсия билан асоратланган ҳомиладор аёлларда марказий ва кардио гемодинамикани, гомеостаз тимини ўрганиш, уларни параметрларини етарлича баҳолаш, преэклампсиянинг оғир даражасибилан асоратланган ҳомиладор аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқни бошқариш тактикасини тўғри танлашга имкон беради.*

Калит сўзлар: *преэклампсия, ҳомиладорлик, марказий гемодинамика, юрак ичи гемодинамикаси, чап қоринча миокард массаси.*

Objective: *To study the significance of intracardiac and central hemodynamics as a marker in assessing the severity of preeclampsia.* ***Materials and methods:*** *We examined a total of 260 pregnant women. Of these, the control group (1 group) consisted of 41 pregnant women with a physiological pregnancy, 169 pregnant women (2 group) with mild preeclampsia, and 50 pregnant women (3 group) who were admitted to a maternity hospital with clinical signs of severe PE. Echocardiography was performed for all pregnant women of the studied groups from special research methods to determine the geometry of the heart and Dopplerometry to study the parameters of central hemodynamics.* ***Conclusions:*** *Studying the parameters of homeostasis, cardio, and central hemodynamics in pregnant women with severe PE allows you to objectively establish the type of heart geometry and central hemodynamics and adequately assess the severity of PE and subsequently adequately decide the management tactics of pregnant women with severe preeclampsia.*

Key words: *preeclampsia, pregnancy, central hemodynamics, cardiohemodynamics, left ventricular myocardial mass.*

Преэклампсия (ПЭ) является одной из самых актуальных проблем современного акушерства ввиду широкой распространенности, сложности этиопатогенеза, отсутствия ранних и достоверных диагностических критериев диагностики, действенных мер профилактики и лечения, высокого показателя материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, больших экономических затрат на проведение интенсивной терапии и реанимации пациенток [2,4].

Частота ПЭ в Республике Узбекистан не имеет тенденции к снижению и составляет от 10 до 30%, при этом отмечается рост тяжелых, а также малосимптомных и атипично протекающих форм, являющихся причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1,8]. Эти данные указывает на остроту проблемы и необходимость усилий, которые нужно предпринимать для совершенствования тактики ведения беременных с ПЭ [6,7].

Отсутствие прогностически значимых диагностических тестов свидетельствует о недостаточном использовании возможностей современной медицины, тогда как с помощью гемодинамических маркеров тяжести ПЭ и различных диагностических методов исследования была бы возможна своевременная диагностика форм и, следовательно, профилактика тяжелых ее форм. Особую важность имеет определение роли и значимости мониторинга внутрисердечной и центральной гемодинамики в оценке тяжести ПЭ, решении вопроса о выборе метода родоразрешения и оценки исхода родов [3,5].

Цель исследования

Изучение показателей внутрисердечной и центральной гемодинамики в качестве маркера оценки степени тяжести преэклампсии.

Материал и методы

Под наблюдение были 260 беременных женщин. В 1-ю группу, которая была контрольной, включена 41 беременная с физиологическим течением беременности, 169 беременных с преэклампсией легкой степени составили 2-ю группа, у 50 беременных, поступившие поступили в родовспомогательное учреждение с клиническими признаками тяжелой ПЭ, вошли в 3-ю группу.

Всем беременным проводилась ЭхоКГ для определения геометрии сердца и допплерометрия для оценки параметров центральной гемодинамики.

Допплер-эхокардиография выполнялась на аппарате фирмы Sono Scape модель SSI-5000 (Китай), клинико-биохимические анализы проводились традиционными методами.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере Pentium IV с помощью программного пакета

Microsoft office Excel 2003, включая использование встроенных функций статистической обработки и Biostatistics для Windows (v. 2007).

Результаты и обсуждение

Как показали результаты клинико-биохимических анализов крови и мочи, у пациенток с тяжелой ПЭ уровень гемоглобина и количество эритроцитов были ниже, чем у беременных женщин контрольной группы на соответственно 25,7 и 12,9%. По сравнению с больными с легкой ПЭ эти показатели были даже несколько выше, что мы объяснили более выраженной гиповолемией у них и гемоконцентрацией. Об этом наглядно свидетельствовали и показатели гематокрита и выявленная более выраженная гипопротеинемия в крови. Гематокрит у них на 5,8% превышал таковой у беременных женщин с легкой ПЭ, тогда как концентрация общего белка в крови, до известной степени характеризующая онкотическое давление плазмы, была снижена на 4,8%. Обращало на себя внимание повышение концентрации азотистых шлаков и содержания мочевой кислоты в крови. Так, уровень мочевины, креатинина и мочевой кислоты в крови у женщин с тяжелой ПЭ был выше, чем у предыдущей группы беременных женщин соответственно на 19,0, 22,0 и 9,8%, что было расценено нами как нарушение концентрационной способности почек и отчасти связывалось с гемоконцентрацией.

На фоне появления прогрессирующих генерализованных отеков значительно сокращался объем суточного диуреза, который был ниже, чем у женщин с легкой ПЭ на 24,0%. Статистически значимо на 19,0% по сравнению с женщинами с легкой ПЭ возрастала МАУ. Уровень мочевой кислоты в моче у них увеличивался на 31,1%. Протеинурия в три раза превышала таковую у предыдущей группы беременных женщин с легкой ПЭ. Прогрессирование признаков преэклампсии сопровождалось изменением всех изучаемых клинико-биохимических показателей крови и мочи. Наибольшим изменениям, по нашим данным, подвергались показатели мочевой кислоты в крови и моче, МАУ и протеинурия, что лишний раз свидетельствует о необходимости мониторинга их в процессе осложненной ПЭ беременности.

Параллельное изучение ЭхоКГ-показателей выявило следующие изменения относительно таковых в группе беременных с легкой ПЭ, что свидетельствовало о том, что с прогрессированием ПЭ значительно изменяются показатели геометрии сердца. У женщин с тяжелой ПЭ на 8,3% по сравнению с женщинами с легкой ПЭ увеличивалась масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), соответственно возрастал и индекс ММЛЖ. Увеличивался также коэффициент диспропорциональности (КД) на 7,7%, толщины стенок левого желудочка, в частности межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) – соответственно на 16,0 и 7,0%. Сохранялась тенденция к увеличению параметров конечно-систолического размера и конечно-диастолического размеров (КСР и КДР) левого желудочка, которые были повышены соответственно на 4,9 и 1,4%. Индекс относительной толщины (ИОТ) увеличивался на 11,4%.

При анализе изменений показателя КД у беременных женщин с тяжелой ПЭ мы трактовали эти изменения как концентрическую гипертрофию левого желудочка, при которой индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) больше нормы, а ИОТ больше 0,45, что свидетельствовало о непропорционально высокой массе миокарда левого желудочка, ибо показатель КД у них был выше на 128%.

Для выявления истинных причин столь разительных изменений геометрии сердца у беременных женщин с тяжелой ПЭ нами изучено состояние центральной гемодинамики у пациенток с тяжелой ПЭ в сроки гестации 30-32 недель. Показатели допплерометрии также свидетельствовали том, что у женщин с тяжелой ПЭ статистически значимо снижались показатели разовой производительности сердца относительно таковых предыдущей группы, УО и УИ у них снижались на 15,9%.

Что касается минутной производительности сердца, то она практически не менялась за счет выраженной тахикардии. ЧСС у пациенток с тяжелой ПЭ на 17,8% превышала таковую у беременных с легкой ПЭ. Отмечается статистически достоверное повышение ДАД (на 22,1%), что до некоторой степени и повлекло за собой увеличение ОППС на 8,1%. Статистически достоверно возрастали КСО и КДО – соответственно на 10 и 16%. Все это приводило к уменьшению фракции выброса (ФВ) на 9,4%.

Анализируя показатели системной и центральной гемодинамики, геометрии сердца, можно с уверенностью говорить о том, что основным моментом в изменениях системы кровообращения является генерализованный сосудистый спазм, который приводит к значительным реакциям в системе кровообращения с соответствующими морфофункциональными изменениями в органах и тканях, чаще осложняющимися полиорганной недостаточностью, приводящей к острым органо-системным нарушениям.

Таким образом, изучение параметров гомеостаза, кардио-, центральной гемодинамики у беременных с тяжелой ПЭ позволяет объективно установить тип геометрии сердца и центральной гемодинамики и адекватно оценить степень тяжести ПЭ, а в последующем выбрать адекватную тактику ведения.

Литература

1. Ахмедов Ф.К. Особенности кардиогемодинамики и почечного кровотока у беременных с тяжелой формой преэклампсией // Назарий ва клиник тиббиёт. – 2015. – №3. – С. 66-70.

2. Макаров О.В., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. и др. Дифференцированный подход к ведению беременных с артериальной гипертензией // Акуш. и гин. – 2018. – №1. – С. 9-15.

3. Сидорова И.С., Зарубенко Н.Б., Гурина О.И.Маркеры дисфункции эндотелия при гестозе // Рос. вестн. акуш.-гин. – 2015. – Т. 10. – С. 24-26.

4. Akhmedov F.K. Peculiarities of cardiac hemodynamic in pregnant women with mild preeclampsia // Europ. Sci. Rev. – 2015. – №4-5. – P. 56-58.

6. Maqnussek E.B. et al. Pregnancy cardiovascular risk as predictors of preeclampsia: population based cohort study // Brit. Med. J. – 2017. – Vo. 335. – P. 978-986.

7. Rana S., Karumanchi S., Levine R. et al. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and 4 risk of developing preeclampsia // Hypertension. – 2017. – Vol. 50, №1. – P. 35-36.

8. Skiaerven R. et al. Recurrence of preeclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort // Brit. Med. J. – 2015. – Vol. 331. – P. 877.

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА – ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАРКЕРОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Негматуллаева М.Н., Ахмедов Ф.К., Туксанова Д.И.

Цель: *изучение показателей внутрисердечной и центральной гемодинамики в качестве маркера оценки степени тяжести преэклампсии.* ***Материал и методы:*** *под наблюдением были 260 беременных женщин: 1-я группа (контрольная) – 41 беременная с физиологическим течением беременности, 2-я группа – 169 беременных с преэклампсией легкой степени, 3-я группа – 50 беременных с клиническими признаками тяжелой преэклампсии.* ***Результаты:*** *изучение параметров гомеостаза, кардио-, центральной гемодинамики у беременных с тяжелой преэклампсией позволяет объективно установить тип геометрии сердца и центральной гемодинамики и адекватно оценить степень тяжести преэклампсии, а в последующем выбрать тактику ведения.* ***Выводы:*** *генерализованный сосудистый спазм при преэклампсии приводит к значительным реакциям в системе кровообращения с соответствующими морфофункциональными изменениями в органах и тканях, чаще осложняющимися полиорганной недостаточностью, которая становится причиной острых органо-системных нарушений.*

Ключевые слова: *преэклампсия, беременность, центральной гемодинамика, кардиогемодинамика, масса миокарда левого желудочка.*

УДК: 616.711.1-007.271-073

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОЯСНИЧНОГО СТЕНОЗА

Норов А.У., Хазраткулов Р.Б., Ибрагимов А.И.

ДЕГЕНЕРАТИВ БЕЛ СТЕНОЗИНИ ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИНИ ТАНЛАШДА НУР ДИАГНОСТИКА УСУЛЛАРИНИНГ ИМКОНИЯТЛАРИ

Норов А.У., Хазратқулов Р.Б., Ибрагимов А.И.

OPPORTUNITY OF METHODS OF RADIATION DIAGNOSTICS IN THE DEFINITION OF TACTICS FORTHE TREATMENT OF DEGENERATIVE LUMBAR STENOSIS

Norov A.U., Hazratkulov R.B., Ibragimov A.I.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нейрохирургии, Ташкентский институт усовершенствования врачей

Мақсад: *бел дегенератив стенозини жарроҳлик даволаш тактикасини аниқлашда нур диагностика усулларининг имкониятлари ва уларнинг ролини аниқлаш.* ***Материаллар ва усуллар:*** *барча жарроҳлик амалиёти ўтказган беморларга тўлиқ клиник (умумий соматик, ортопед-неврологик, рентгенологик, нейрофизиологик, компютер ва магнитрезонанс томографик) текширувлар ўтказилди.* ***Натижалар:*** *умумий спондилограммаларда 73% ҳолларда бел лордозининг тўғриланиши ва антальгик ҳолат кузатилди, кифоз эса 18.4 % беморларда. 36.9% беморда ҳар-хил даражадаги спондилолистез аниқланган. Барча беморларга МРТ текшируви ўтказилди ва 72(69.9%) беморда остеофитлар ва умуртқа канали стенози аниқланган.* ***Хулоса:*** *таҳлилда дегенератив бел стенозни аниқлашда спондилография, компьютер томографияси ва магнит-резонанс томографиясининг диагностик имкониятлари аниқланди.*

Калит сўзлар: *умуртқа поғонаси дегенератив стенози, бел стенози, нур диагностикаси.*

Objective: *To determine the possibilities of radiation diagnostic methods in determining the tactics of surgical treatment of degenerative lumbar stenosis.* ***Material and methods:*** *All patients underwent a complete clinical examination (general somatic, orthopedic-neurological, radiological, neurophysiological, computer - and magnetic resonance imaging), operated on for compression of the neurovascular formations of the spinal canal. The diagnosis was verified for surgery and histologically confirmed.* ***Results:*** *In review spondylograms, we verified an antalgic posture, straightening of lumbar lordosis in 73.8% of cases, kyphosis in 18.4%. In 36.9% of patients, spondylolisthesis of varying degrees with signs of instability was detected. In an MRI study, posterior osteophytes that invade the spinal canal were diagnosed in 72 (69.9%) patients and hypertrophy of the yellow ligament, narrowing of the spinal canal in 69 (66.7%). In all examined patients, computed tomography revealed protrusions and hernias of disks of various localization and size.* ***Conclusions:*** *The most reliable methods of paraclinical diagnosis of degenerative lumbar stenosis are computed and magnetic resonance imaging, which allows to determine the localization and size of the hernia of the disk, the integrity of the fibrous ring, the presence of epidural fatty tissue.*

Key words: *degenerative stenosis of the spinal canal, lumbar stenosis, radiation diagnosis.*

Стеноз позвоночного канала – это любая форма сужения центрального позвоночного канала, либо корешкового канала или межпозвонкового отверстия (латеральные стенозы) [2,4]. Дегенеративный стеноз позвоночного канала – совокупность клинических синдромов, возникающих вследствие дегенеративных изменений в пояснично-крестцовом отделе позвоночника [3]. В качестве генератора развития клинической симптоматики в популяции в подавляющем большинстве случаев выступает дегенеративный стеноз, причинами которого могут быть все разновидности дегенеративной патологии позвоночника, включая патологию дисков, фасеточных суставов, гипертрофию связок, остеофиты, спондилолиз [6,9].

Имеется большое количество работ посвященных проблеме диагностики и лечения дегенеративного стеноза позвоночного канала [7]. Однако в отечественной современной литературе поясничный стеноз освещен очень скупо, и в повседневной лечебной работе роль данной патологии явно недооценивается [5,8].

Цель исследования

Оценка возможностей методов лучевой диагностики и их роли в определении тактики хирургического лечения дегенеративного поясничного стеноза.

Материал и методы

Под наблюдением были 103 больных в возрасте от 26 до 72 лет с дегенеративным стенозом поясничного отдела позвоночного канала, находившихся на лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре нейрохирургии в 2015-2018 гг. Все больные прошли полное клиническое обследование (общее соматическое, ортопедо-неврологическое, рентгенологическое, нейрофизиологическое, компьютерно- и магнитно-резонансно-томографическое), оперированы по поводу сдавления нервно-сосудистых образований позвоночного канала. Диагноз был верифицирован на операции и подтвержден гистологически. Среди больных мужчин было 43 (41,7%), женщин 60 (58,3%).

Результаты и обсуждение

В комплексном обследовании большое значение придавалось рентгенологическому исследова-

нию. Всем 103 больным были выполнены обзорные спондилограммы в двух взаимно-перпендикулярных стандартных проекциях. Использование этих проекций давало полное представление о состоянии тел позвонков, дужек, дугоотростчатых суставов. Признаки нестабильности межпозвоночных суставов подтверждались данными функциональных спондилограмм. Смещение позвонков более чем на 4 мм по сагиттальной плоскости или угловое смещение более 15 градусов свидетельствовало о нестабильности позвоночного двигательного сегмента.

Данные о частоте рентгенологических признаков у обследованных больных приводятся в таблице 1.

Таблица 1

Частота рентгенологических признаков у больных с дегенеративным поясничным стенозом, n=103

Рентгенологический признак	Число больных, абс. (%)
Сглаженность лордоза	76 (73,8)
Гиперлордоз	8 (7,8)
Кифоз	19 (18,4)
Сколиоз	21 (20,4)
Склероз замыкательных пластинок	103 (100)
Снижение высоты межпозвонкового диска диска	83 (80,6)
Спондилолистез	38 (36,9)
Нестабильность	38 (36,9)
Краевые остеофиты тел позвонков	47 (45,6)
Гипертрофия фасеточных суставов	81 (78,6)
Оссификация задней продольной связки	6 (5,8)

На обзорных спондилограммах антальгическпя поза, выпрямление поясничного лордоза верифицированы в 73,8% случаев, кифоз – в 18,4%. Склероз замыкательных пластин межпозвонковых дисков отмечался у всех обследованных. Для больных с дегенеративным поясничным стенозом были более характерны рентгенологические признаки спондилогенных изменений, такие как снижение высоты МПД (80,6%), гипертрофия суставных отростков (78,6%), краевые остеофиты (45,6%).

У 36,9% больных был выявлен спондилолистез различной степени с признаками нестабильности.

Вышеуказанные дегенеративные изменения служат косвенными признаками и не являются достоверными показателями наличия дегенеративного стенозирования. Частое несоответствие и отсутствие параллелизма межу степенью рентгенологических признаков и тяжестью клинического течения не дают права считать данные спондилографии определяющими при решении вопроса о хирургическом лечении. Кроме того, спондилография не дает сведений о латеральной части позвоночного канала.

Одной из задач нашего исследования было выявление наиболее достоверных компьютерно-томографических признаков дегенеративного процесса как основных этиопатогенетических факторов в развитии неврологических нарушений поясничного остеохондроза и его осложнений.

При компьютерно-томографическом исследовании основное внимание обращали на локализацию и размеры грыжи диска, целостность фиброзного кольца, наличие эпидуральной жировой клетчатки, состояние фасеточных суставов, наличие краевых остеофитов, размеры центральной и латеральной части позвоночного канала, а также характер влияния этих изменений на содержимое спинномозгового канала.

Компьютерная томография для диагностики грыж межпозвонковых дисков и дегенеративного стеноза была выполнена 22 больным. Оценивались аксиальные срезы и при необходимости реконструктивная картина в сагиттальной плоскости. Более информативными оказались аксиальные срезы, выполненные на уровне от нижнего края корней дужек вышележащего позвонка до верхнего края корней дужек нижележащего позвонка. Срезы, выполненные на уровне костного канала, являлись информативными при миграции выпавшего фрагмента межпозвонкового диска краниально или каудально.

Специальный для исследования костей режим получения изображения при компьютерной томографии (так называемое "костное окно") позволил выявить на томограммах такие известные рентгенологические симптомы, как субхондральный склероз, краевые разрастания, спондилолиз, аномалия суставного тропизма.

В режиме "мягких тканей" для определения вида мягких тканей пользовались шкалой единиц Hounsfield (HU). При этом плотность диска равнялось 80-120 ед. Н; дуральный мешок и спиномозговые корешки – 0-60 ед. Н; эпидуральная клетчатка – от -50 до - 00 ед. Н; рубцовая ткань – 35-50 ед. Н.

При измерении размеров позвоночного канала стенозированным считался канал с переднезадним размером 12 мм и менее или поперечным размером 16 мм и менее. Стенозированным считался также размер латерального рецессуса 3 мм и менее.

В таблице 2 представлены данные о частоте компьютерно-томографических признаков у обследованных больных. Из таблицы видно, что для больных с дегенеративным поясничным стенозом типичными были компьютерно-томографические признаки уменьшения размеров позвоночного канала, уменьшения или отсутствия эпидуральной жировой клетчатки (что свидетельствует об уменьшении резервного пространства), гипертрофического разрастания фасеточных суставов, наличия массивных остеофитов сужающих позвоночный канал, петрификация задней продольной связки, сдавление и деформация спинномозгового корешка, а также дурального мешка.

У 13,6% больных обнаружены скопления газа в зоне студенистого ядра или по периферии межпозвонкового диска – так называемый "вакуум"-феномен. Объем газа не зависел от длительности заболевания и выраженности неврологической симптоматики.

Таблица 2

Частота компьютерно-томографических признаков у больных с дегенеративным поясничным стенозом, n=22

Компьютерно-томографический признак	Число больных, абс. (%)
Стеноз позвоночного канала:	22 (100)
- центральный	18 (81,8)
- латеральный	4 (18,2)
Обызвествление задней продольной связки	2 (9,1)
Протрузии и грыжи дисков	22 (100)
Гипертрофия желтой связки	3 (13,6)
Обызвествление грыжи диска	2 (9,1)
Спондилолистез	6 (27,2)
Сдавление спинномозгового корешка	22 (100)
Деформация дурального мешка	18 (100)
Наличие краевых остеофитов тел позвонков и фасеточных суставов	22 (100)
Гипертрофия фасеточных суставов	22 (100)
Уменьшение или отсутствие эпидуральной клетчатки	18 (81,8)
«Вакуум»-феномен	3 (13,6)

Как свидетельствуют данные литературы, "вакуум"-феномен развивается при дистрофических заболеваниях дисков, их травматических повреждениях, спондилоартрозе, остеомиелите. У пациентов с дегенеративно-дистрофическими поражениями позвоночника газ состоит из смеси преимущественно азота с кислородом, углекислого газа и следов других газов, которые высвобождаются из интерстициальной жидкости при изменении гидростатического давления в пораженном межпозвонковом диске и плохо абсорбируется в аваскулярной его ткани. Поэтому количество газа в пораженном диске в большей степени зависит от величины данного давления, чем от стадии патологического процесса, и не может служить прогностическим признаком тяжести заболевания [1].

У всех обследованных больных на компьютерной томографии были выявлены протрузии и грыжи дисков различной локализации и величины. Следует отметить, что для больных со стенозом позвоночного канала были характерны признаки централизации грыж дисков, то есть в 90,9% случаев грыжи локализовались срединно и парамедианно. В 18,2% случаев стенозирование позвоночного канала имело смешанный характер, то есть центральный и латеральный стеноз встречались одновременно на одном уровне.

Магнитно-резонансная томография в сагиттальной плоскости выполнена всем 103 больным. После выявления уровня грыжи диска, а также стенозирования производилось поперечное сканирование этого уровня.

Магнитно-резонансная томография позволяла оценить параметры канала с визуализацией мягкотканых образований и оценкой их участия в формировании стеноза.

T1-взвешенное состояние в сагиттальной проекция при МРТ является основным первичным исследованием для выявления дегенеративных поражений поясничного отдела позвоночника.

T2-режим проведения МРТ позволял получить хороший миелографический эффект и применялся для исследования высоко гидрофильных тканей содержимого дурального мешка.

Оценка стадии течения дегенеративного процесса в межпозвонковом диске проводилась на основании описанных в литературе изменений в замыкательных пластинках прилежащих тел позвонков [3]:

1. Нарастание интенсивности сигнала в T2-взвешенном состоянии, снижение в режиме T1, отражающие активный дегенеративный процесс в замыкательных пластинках.

2. Высокоинтенсивный сигнал в T1 и T2. Отображается процесс жирового перемещения в пределах тела позвонка.

3. Соответствует появлению видимого при обычных спондилограммах склероза замыкательных пластинок и проявляется при МРТ снижением интенсивности сигнала во всех режимах.

Дегенеративные изменения в МРТ-изображении проявлялись в виде уменьшении интенсивности сигнала от пораженных межпозвонковых дисков. Во всех случаях выявлены МРТ-признаки, такие как гипертрофия дугоотростчатых суставов, изменения в дисках и позвонках, протрузии и грыжи дисков, сужение позвоночного канала, характерные для дегенеративного стеноза позвоночного канала.

Протрузия или грыжа диска обычно представляла собой образование с такой же интенсивностью сигнала, что и диск, связанное с ним, четко отграниченное от окружающих тканей и имеющее форму языка или гриба. При разрыве задней продольной связки отмечалось прерывистость заднего контура грыжи.

Огромным преимуществом МРТ являлась возможность дифференцировки протрузии дисков от остеофитов. Грыжа диска имеет сигнал средней интенсивности в продолжение структуры межпозвонкового диска. Центральная часть остеофита имеет более высокоинтенсивный сигнал, чем вещество межпозвонкового диска, большинство остеофитов имеет темный контур, что отражает ход кортикального слоя кости и надкостницы. МРТ-исследование также выполнялось в режиме fast spine echo (FSE), что значительно увеличивает разрешение исследования и ускоряет его выполнение.

Задние остеофиты, внедряющиеся в позвоночный канал, диагностированы у 72 (69,9%) больных, а гипертрофия желтой связки суживающий позвоночный канал у 69 (66,7%). Симптомы сдавления корешка определялись у всех 103 (100%) больных, а компрессия дурального мешка с его деформацией – у 79 (76,7%) обследованных.

На Т1-взвешенных томограммах в сагиттальной и аксиальной проекциях у всех больных с наличием стенозирования определялось сдавление дурального мешка и исчезновение жировой клетчатки на уровне сужения.

Степень сужения канала лучше всего оценивалась на Т2-взвешенных томограммах в сагиттальной плоскости, что связано с лучшей визуализацией в этом режиме цереброспинальной жидкости.

Выводы

1. Наиболее достоверными методами параклинической диагностики дегенеративного поясничного стеноза являются компьютерная и магнитно-резонансная томография, позволяющие определить локализацию и размер грыжи диска, целостность фиброзного кольца, наличие эпидуральной жировой клетчатки, состояние фасеточных суставов, наличие краевых остеофитов, размеры центральной и латеральной части позвоночного канала, а также характер влияния этих изменений на содержимое спинномозгового канала.

Литература

1. Васильев А.Ю., Витко Н.К. Компьютерная томография в диагностике дегенеративных изменений позвоночника. – М.: Видар-М, 2000. – С. 54.
2. Кузнецов В.Ф. Диагностика стеноза позвоночного канала // Здравоохр. Белоруссии. – 1992. – №3. – С. 26-29.
3. Кузнецов В.Ф., Пашко Г.В. Способ измерения позвоночного канала // Научно-технический прогресс на службе охраны труда и здоровья трудящихся. – Минск, 1982. – С. 16.
4. Adamova B., Vohanka S., Dusek L. Differential diagnostics in patients with mild lumbar spinal stenosis: the contributions and limits of various tests // Europ. Spine J. – 2003. – Vol. 12, №2. – P. 190-196.
5. Benz R.J., Garfin S.R. Current techniques of decompression of the lumbar spine // Clin. Orthop. – 2001. – Vol. 384. – P. 75-81.
6. Detwiler P.W., Marciano F.F., Porter R.W., Sonntag V.K. Lumbar stenosis: indications for fusion with and without instrumentation // Neurosurg. Focus. – 1997. – Vol. 3, №2. – P. e4.
7. Gille O., Challier V., Parent H. et al; Degenerative lumbar spondylolisthesis: cohort of 670 patients, and proposal of a new classification // Orthop. Traumatol. Surg. Res. – 2014. – Vol. 100 (6 Suppl). – P. S311-S315.
8. Modic M.T., Steinberg P.M., Ross J.S. et al. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging // Radiology. – 1988. – Vol. 166. – P. 193-199.
9. Porter R.W. Development of the vertebral canal // Wiesel S.W., Weinstein J.W., Hercowitz H. et al. The lumbar spine. – 1996. – 2nd ed. – Vol. 2. – P. 711-716.

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОЯСНИЧНОГО СТЕНОЗА

Норов А.У., Хазраткулов Р.Б., Ибрагимов А.И.

Цель: *оценка возможностей методов лучевой диагностики и их роли в определении тактики хирургического лечения дегенеративного поясничного стеноза.* ***Материал и методы:*** *под наблюдением были 103 больных в возрасте от 26 до 72 лет с дегенеративным стенозом поясничного отдела позвоночного канала, находившихся на лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре нейрохирургии в 2015-2018 гг. Все больные прошли полное клиническое обследование. Диагноз был верифицирован на операции и подтвержден гистологически.* ***Результаты:*** *на обзорных спондилограммах антальгическую позу, выпрямление поясничного лордоза верифицировали в 73,8% случаев, кифоз в 18,4%. У 36,9% больных выявлен спондилолистез различной степени с признаками нестабильности. У всех обследованных больных на компьютерной томографии были выявлены протрузии и грыжи дисков различной локализации и величины.* ***Выводы:*** *наиболее достоверными методами параклинической диагностики дегенеративного поясничного стеноза являются компьютерная и магнитно-резонансная томография, позволяющие определить локализацию и размер грыжи диска, целостность фиброзного кольца, наличие эпидуральной жировой клетчатки.*

Ключевые слова: *дегенеративный стеноз позвоночного канала, поясничный стеноз, лучевая диагностика.*

УДК: 616.145.167.125:612.398:612.017

СВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА И СЫВОРОТОЧНОГО ФЕРРИТИНА У БОЛЬНЫХ β-ТАЛАССЕМИЕЙ

Рахманова У.У.

β–ТАЛАССЕМИЯ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ГУМОРАЛ ИММУНИТЕТ ВА ФЕРРИТИН КЎРСАТКИЧЛАРИ ЎРТАСИДА БОҒЛИҚЛИК

Raxmanova U.U.

RELATIONSHIP OF INDICATORS OF HUMORAL IMMUNITY AND SERUM FERRITIN IN PATIENTS WITH β-THALASSEMIA

Rakhmanova U.U.

Ташкентская медицинская академия, Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови

Мақсад: *β-талассемия билан касалланган беморларда гуморал иммунитет ҳолати, зардобдаги ферритин ва С-реактив оқсил миқдорини ўрганиш.* ***Материаллар ва усуллар:*** *гуморал иммунитет ҳолатини, шу жумладан С-реактив оқсил ва ферритин миқдорини ва аҳамиятини талассемиянинг турли хил шакллари бўлган 66та бемор қизлар ва ўғил болаларда ўрганилди. Беморлар Ўзбекистон Республикаси гематология ва қон қуйиш илмий-тадқикот институтида рўйхатга олинган.* ***Натижалар:*** *жинси ва ёшидан қатъий назар,С-реактив оқсилнинг миқдори одатда 5мг/л дан ошмаслиги керак, аммо олинган натижалар 15,3 мг/л ташкил қилди. қон зардобидаги ферритин миқдори 1513,1 нг / мл ни ташкил қилади, бу кўрсаткич нормага нисбатан 12,6 баравар юқори ва ички органлар гемосидерозини ривожланиш хавфини кўрсатади. Иммуноглобулин А (1,01 г / л) кўрсаткичи пасайиши, М (1,78 г/ л) ва G иммуноглобулинлари ошганлиги (16,1 г / л).* ***Хулоса:*** *С-реактив оқсил ва ферритин кўпайиши ички органларнинг гемосидерозининг ривожланиши натижасида цитотоксик хусусиятга эга иммунитет тизимининг ҳужайраларининг фаоллиги ошганлигининг кўрсаткичидир. Иммуноглобулин А кўрсаткичи камайганлиги гуморал иммунитет тизимининг дисфункциясига, ва шунингдек, М ва G иммуноглобуллинларнинг кўпайиши, гемолиз ва мунтазам қон қуйиш натижасида гемосидероз ривожланиши, иммунитет тизими бузилишларига олиб келади ва беморларда иммунодефицит ҳолати кузатилади.*

Калит сўзлар: *гуморал иммунитет, гемосидероз, С-реактив оқсил, талассемия, ферритин.*

Objective: *To study the state of humoral immunity, the amount of serum ferritin and C-reactive protein in patients with β-thalassemia.* ***Materials and methods:*** *The amount of iron-containing ferritin protein, the state of humoral immunity and the value of C-reactive protein were studied in 66 patients, girls and boys with various forms of β-thalassemia. Patients are registered at the scientific research institute of hematology and blood transfusion of the Republic of Uzbekistan.* ***Results:*** *Regardless of gender and age, the concentration of C-reactive protein should normally not exceed 5 mg/l, and the study parameters are 15.3 mg / l. The content of serum ferritin is 1513.1 ng/ml, this indicator is 12.6 times higher, which indicates a risk of developing hemosiderosis of internal organs. Immunoglobulin A (1.01 g/l) is lowered, and immunoglobulins M (1.78 g/l) and G are increased (16.1 g/l).* ***Conclusions:*** *An increase in C-reactive protein and ferritin is an indicator of an increase in the activity of cells of the immune system with cytotoxic properties as a result of the development of hemosiderosis of internal organs. A low level of immunoglobulin A contributes to a dysfunction of the humoral immunity system, as well as an increase in immunoglobulin M and G indicates a dysfunction and liver disease as a result of iron overload as a result of hemolysis and regular blood transfusions, which indicates a violation of the immune balance, i.e. an immunodeficiency state.*

Key words: *humoral immunity, hemosiderosis, C-reactive protein, thalassemia, ferritin.*

В последние годы заметно возрос интерес к проблеме гемосидероза внутренних органов и состоянию иммунного статуса при талассемических синдромах. По данным литературы, наиболее распространенными моногенетическими заболеваниями во всем мире являются α- и β-талассемия [1,2]. Талассемии в нашей республике – одно из редко встречающихся наследственных заболеваний (орфанных). β-талассемия – это наследственное заболевание, обусловленное мутациями в локусе β-глобина на 11-й хромосоме, которые вызывают нарушение синтеза β-цепей молекулы гемоглобина. Гетерозиготное наследование от одного из родителей аномального гена приводит к развитию малой формы β-талассемии (thalassemia minor), при которой отмечается снижение синтеза β-цепей. При этой форме β-талассемии лечение в большинстве случаев не требуется. При наследовании аномального гена от обоих родителей – гомозиготная β-талассемия (thalassemia major, анемия Кули) – мутации в зоне кодирования приводят к снижению синтеза β-цепей (β+-талассемия) или к его полной остановке (β0-талассемия). Тяжесть анемии находится в прямой зависимости от степени накопления α-цепей. Выделяют следующие формы гомозиготной β-талассемии:

- тяжелая, заканчивающаяся смертью больного в первые месяцы жизни;
- средней тяжести, при которой больные доживают до 6-9 лет;
- промежуточная – больные доживают до зрелого возраста.

Современная тактика лечения пациентов с гомозиготной β-талассемией основана на применении гипертрансфузионного режима с использованием размороженных или отмытых эритроцитов.

Вначале назначают ударный курс – 8-10 трансфузий для повышения гемоглобина до 110-120 г/л; затем через каждые 3-4 недели проводят трансфузии для поддержания гемоглобина на уровне 90-100 г/л. Тактика проведения массивных трансфузий позволяет отдалить гипертрофию костного мозга и ее последствия, приблизить рост и развитие ребенка к норме и значительно продлить ему жизнь. Однако пациенты, получающие длительную гемотрансфузионную терапию, подвержены повышенному риску посттрансфузионных осложнений, в частности заражению гемотрансмиссивными инфекциями [2,5,7]. До недавнего времени практически единственным способом коррекции анемии при талассемии была гемотрансфузионная терапия с её неконтролируемым отрицательным влиянием на иммунную и свёртывающую системы крови [3,4,6]. Опасность заключалась в том, что регулярные гемотрансфузии приводят к иммуносупрессии и, как следствие, к присоединению интеркуррентной инфекции и иммунизации больного отсутствующими у него антигенами с трудно предсказуемыми последствиями. Следовательно, необходимо определение основного белка плазмы крови, С-реактивного белка, отражающего острые воспалительные процессы в организме и сывороточного ферритина, показателя гемосидероза внутренних органов. Кроме того, частые гемотрансфузии способны ингибировать регенераторную активность эритроидного ростка костного мозга. Несмотря на то, что для гемотрансфузий характерна кратковременность достигнутого эффекта, данная процедура при β-талассемии ещё опасна развитием прогрессирующего посттрансфузионного гемосидероза с поражением жизненно важных органов и систем. Связанные с железом кардиологические осложнения являются основной причиной летального исхода больных β-талассемией. Перечисленные осложнения объясняют необходимость поиска новых безопасных методов терапии при β-талассемии.

В нашей республике в последние годы реализуется ряд целевых национальных программ по укреплению репродуктивного здоровья населения, охране материнства и детства, а также разработана концепция развития системы здравоохранения Республики Узбекистан на 2019-2025 гг. Вместе с тем имеются проблемы, которые требуют усиления мер по ранней диагностике и лечению орфанных и других наследственно-генетических заболеваний у детей, к которым относится и талассемия.

Цель исследования

Изучение состояния гуморального иммунитета, уровня сывороточного ферритина и С-реактивного белка у больных β-талассемией.

Материал и методы

Под наблюдением в Научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови Республики Узбекистан были 66 больных, девочек и мальчиков, в возраст от 1-го года до 25 лет с различной формой β-талассемии. Больные получали лечение основного заболевания у гематолога. При определении количества железосодержащего белка ферритина и уровня С-реактивного белка применяли комплекс диагностических методов, в частности иммуноферментный метод, при котором используются специальные тест-системы, обладающие высокой чувствительностью. О состоянии гуморального иммунитета судили по содержанию иммуноглобулинов A, M, G, исследования проводилось методом иммуноферментной агглютинации на аппарате Human GmbH (Германия). Данные представлены в виде средних величин и их стандартного отклонения. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным за 0,05. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программных пакетов MS-Word и MS-Excel.

Результаты и обсуждение

На сегодняшний день С-реактивный белок принято считать маркером воспаления в организме, намного более чувствительным, чем СОЭ. А наиболее информативным показателем запаса железа в организме является сывороточный ферритин, содержание которого повышается значительно раньше, чем содержание железа в сыворотке (табл. 1).

Таблица 1

Среднее содержание показателей С-реактивного белка и сывороточного ферритина, M±m

Показатель	Результат	Норма
С-реактивный белок, мг/л	15,3±0,17	0-5
Сывороточный ферритин, нг/мг	1513,1±279,9	10-120

Независимо от пола и возраста больных концентрация С-реактивного белка в норме не должна превышать 5 мг/л, а этот показатель у наших пациентов был равен 15,3 мг/л. Повышенные значения С-реактивного белка говорит о развитии аутоиммунного процесса в организме. Содержание сывороточного ферритина было равно 1513,1 нг/мл, то есть выше нормы выше в 12,6 раза, что указывает на риск развития гемосидероза внутренних органов. Повышение уровня С-реактивного белка и ферритина свидетельствует о возрастании активности клеток иммунной системы с цитотоксическими свойствами.

В диагностических исследованиях наибольшее значение придается качественному и количественному содержанию иммуноглобулинов A, M и G. Первое указывает на наличие инфекции в крови, второе – на уровень антител в крови. Так, некоторые инфекции не сопровождаются повышением уровня иммуноглобулинов. Иммуноглобулины относятся к местному, гуморальному иммунитету, который срабатывает позже, чем клеточный иммунитет. Иммуноглобулины A составляют около 15% белка сыворотки крови, участвуют в защите слизистых оболочек. Иммуноглобулины типа M – самые крупные антитела из всех белковых молекул. Они не проникают через плацентарный барьер, не влияют на плод. Антитела этого типа находятся в сыворотке крови, составляют около 10-13%. Иммуноглобулины класса G являются доминирующими в организме. На их долю приходиться 75% всех антител. Частично это связано с длительным периодом полураспада: от 7 до 23 дней. Кроме того, они могут сохраняться в крови в течение нескольких десятков лет. IgG играет ключевую роль в гуморальном иммунном ответе. Это основной иммуноглобулин, содержащийся в крови, а также в лимфатической, спинномозговой и брюшной жидкостях.

Таблица 2

Показатели гуморального иммунитета у больных талассемией, M±m

Показатель	Результат	Норма
IgA, г/л	1,01±0,04	1,25-2,52
IgM, г/л	1,78±0,10	0,65-1,65
IgG, г/л	16,1±0,58	7,5-15,46

Основная роль IgA – обеспечение местного иммунитета слизистых. Они препятствуют прикреплению бактерий к слизистым, обеспечивают транспорт полимерных иммунных комплексов с IgA, нейтрализуют энтеротоксин, активируют фагоцитоз и систему комплемента. Уровень IgA снижается при отсутствии селезёнки. Снижение содержания иммуноглобулина А (1,01 г/л) и нарастание уровня иммуноглобулинов М (1,78 г/л) и G (16,1 г/л) свидетельствует о нарушении иммунного баланса, то есть об иммунодефицитном состоянии (табл. 2). При первичном иммунитете более длительно преобладают IgM, при вторичном – быстро синтезируются и преобладают IgG-антитела. IgG принадлежит наиболее важная роль в антитоксическом иммунитете, Ig M – в антимикробном иммунитете (фагоцитоз корпускулярных антигенов), особенно в отношении грамотрицательных бактерий, IgA – в противовирусном иммунитете (фагоцитоз корпускулярных антигенов). Уровень IgM повышается на фоне острых инфекционных заболеваний, васкулита, аутоиммунных патологий и болезни печени. Уровень IgA отклоняется от нормы, если нарушения возникли во внутренних системах и органах.

Результаты исследования иммунного статуса свидетельствуют о том, что у больных талассемией перегрузка железом считается главным фактором иммунного дефицита, который является осложнением как самой болезни, так и проводимого лечения. Так как железо и его белковые соединения имеют иммунорегуляторные свойства, избыток железа может неблагоприятно влиять на иммунный баланс. Вместе с тем, высокое содержания ферритина в плазме больных талассемией может вызвать образование антиферритиновых антител, которое, в свою очередь, ведёт к образованию циркулирующих иммунных комплексов.

Слабая способность лимфоцитов изолировать дополнительное железо в ферритине также может помочь объяснить причины отклонений в иммунной системе у больных с перегрузкой железа.

Заключение

Результаты исследования показали, что повышение уровня С-реактивного белка и ферритина является показателем возрастания активности клеток иммунной системы с цитотоксическими свойствами в результате развития гемосидероза внутренних органов. Содержание иммуноглобулина А снижается, а иммуноглобулинов М и G возрастает. Полученные данные трудно интерпретировать однозначно, поскольку низкий уровень иммуноглобулина А способствует нарушению функции системы гуморального иммунитета, а повышение содержания иммуноглобулинов М и G свидетельствует о нарушению функции и болезни печени в результате перегрузки железом вследствие гемолиза и регулярных гемотрансфузий, то есть осложнением талассемии является развитие гемосидероза внутренних органов у больных.

Таким образом, полученные нами результаты расширяют наши представления о иммунодефицитном состоянии больных талассемией и позволяет наметить новые подходы к оценке иммунологического статуса, прогноза и выбору терапии.

Литература

1. Асадов Ч.Д., Рагимов А.А. Иммуннологические нарушения при бета-талассемии (обзор литературы) // Вестн. службы крови России. – 2011. – №1. – С. 37-42.2
2. Аскерова Т.А., Гасанзаде Н.Ч. Возрастные особенности обмена железа у больных с наследственным гемохроматозом // Пробл. биол. и медицины. – 2016. – Т. 3, вып. 2. – С. 90-93.
3. Богданов А.Н., Мазуров В.И. Гемолитические анемии // Вестн. службы крови России. – 2011. – №2. – С. 107.
4. Гасанзаде Н.Ч., Аскерова Т.А., Велиева Г.А., Абилова Р.Г. Гепсидин и β-талассемия // Сибирский мед. журн. – 2016. – №8. – С. 23-25.
5. Рахманова У.У. Оценка клинико-иммунологических показателей у пациентов с талассемией // Наука,образование, инновации: апробация результатов исследований. – 2020. – №1. – С. 795.
6. Рахманова У.У., Сулейманова Д.Н., Шамсутдинова М.И. Изучение показателей интерлейкина-2 и интерлейкина-6 в сыворотке крови у больных талассемией // Вестн. науки и образования. – 2020. – №1 (79). – С. 48.
7. Dell edera D., Pacella E., Epifania A.A. et al. Importance of molecular biology in the characterization of beta-thalassemia carriers // Europ. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2011. – Vol. 15. – P. 79-86.
8. Petrou M. Screening for beta thalassaemia // Indian J. Hum. Genet. – 2010. – Vol. 16. – P. 1-5.

СВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА И СЫВОРОТОЧНОГО ФЕРРИТИНА У БОЛЬНЫХ β-ТАЛАССЕМИЕЙ

Рахманова У.У.

Цель: *изучение состояния гуморального иммунитета, уровня сывороточного ферритина и С-реактивного белка у больных β-талассемией.* ***Материал и методы:*** *количество железосодержащего белка ферритина, состояние гуморального иммунитета и значение С-реактивного белка определяли у 66 больных, девочек и мальчиков с различной формой β-талассемии, которые состояли на диспансерном учете в Научно-исследовательском институте гематологии и переливания.* ***Результаты:*** *независимо от пола и возраста концентрация С-реактивного белка в норме не должна превышать 5 мг/л, а показатели при исследовании составляли 15,3 мг/л. Содержание сывороточного ферритина составляло 1513,1 нг/мл, данный показатель был выше нормы в 12,6 раза, что указывает на риск развития гемосидероза внутренних органов. Уровень иммуноглобулина А был понижен (1,01 г/л), а иммуноглобулинов М и G повышен (соответственно 1,78 и 16,1 г/л).* ***Выводы:*** *повышение уровня С-реактивного белка и ферритина является показателем возрастания активности клеток иммунной системы с цитотоксическими свойствами в результате развития гемосидероза внутренних органов. Низкий уровень иммуноглобулина А способствует нарушению функции системы гуморального иммунитета, а повышение концентрации иммуноглобулинов М и G свидетельствует о нарушении функции и болезни печени в результате перегрузки железом вследствие гемолиза и регулярных гемотрансфузий.*

Ключевые слова: *гуморальный иммунитет, гемосидероз, С-реактивный белок, талассемия, ферритин.*

УДК: 616.728.2-002.5-073.75

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ КОКСИТОМ

Рустамов Ф.Х., Назиров П.Х.

СИЛ КОКСИТИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ЧАНОҚ СОН БЎҒИМИНИНГ КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Рустамов Ф.Х., Назиров П.Х.

CLINICAL AND RADIOLOGICAL FEATURES OF THE HIP JOINT IN PATIENTS WITH TUBERCULOUS COXITIS

Rustamov F.X., Nazirov P.X.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии

Мақсад: *чаноқ сон бўғими сили билан оғриган беморларда хирургик давонинг клиник ва рентгенологик хусусиятларини ўрганиш.* ***Материал ва усуллар:*** *РИФваПИАТМ клиникасида, 2013-2019 йиллар мобайнида 45 нафар чанок сон бўғими сили касаллиги билан оғриган беморларда хирургик давонинг клиник ва ретгенологик хусусиятларини ўрганиш мақсадида чаноқ сон бўғимини тотал эндопротезлаш жарроҳлик амалиёти бажарилди.* ***Натижа:*** *тадқиқот натижаларига кўра катталарда сил коксити аниқ клиник-лаборатор ва рентгенотомографик ўзгаришлар билан кечади. Ташхислаш мураккаб саналиб, бактериологик ва гистологик усуллар билан амалга оширилади. Чаноқ-сон бугими сили асосан иккиламчи характерга эга бўлим асосан бўғимнинг тотал зарарланиши билан кечади.* ***Хулоса:*** олинган натижаларга чаноқ-сон бўғими сили касаллигида клиник-лаборатор кўрсаткичлар яққол ўзгаришлар билан кечади ва иккиламчи характерга эга бўлади. Чанок-сон бўғими сили касаллигида бўғимни тотал эндопротезлаш таянч-харакат тизимини тўлиқ тиклайди ва беморни нормал хаёт тарзига қайтишига олиб акелади.

Калит сўзлар: сил коксити, чаноқ-сон бўғими, тотал эндопротезлаш.

Objective: *To study the clinical and radiological features of the surgical treatment of patients with tuberculosis of the hip joint.* ***Materials and methods:*** *At the clinic of the RSNPMC of Phthisiology and Pulmonology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan during 2013-2019 45 surgeries of total arthroplasty for patients with tuberculosis of the hip joints were performed in order to study the effectiveness of surgical treatment, including total arthroplasty of the affected hip.* ***Results:*** *According to the results of the study, tuberculous coxitis in adults is accompanied by pronounced clinical and laboratory and x-ray tomographic changes. Verification of the diagnosis is complex in nature mainly by bacteriological and histological methods. Damage to the hip joint with tuberculosis is often of a secondary nature and total destruction of the joint proceeds.* ***Conclusion:*** *Tuberculous lesion of the hip joint proceeds with severe violations of clinical and laboratory parameters and is secondary. Hip replacement in patients with tuberculous coxarthrosis can restore the musculoskeletal function of the lower limb and significantly improve the quality of life of patients.*

Key words: *tuberculosis coxitis, hip joint, total arthroplasty.*

В настоящее время туберкулез остается актуальной проблемой для большого количества стран, в том числе и для Узбекистана. Среди всех локализаций костно-суставного туберкулёза 2-е место занимает туберкулезный коксит, который встречается у 20-30% среди впервые выявленных больных с этим заболеванием [1,2].

В четверти случаев костно-суставного туберкулеза в процесс вовлекается тазобедренный сустав. Пока процесс локализуется в толще губчатой костной ткани, костей, составляющих тазобедренный сустав в виде первичного фокуса, диагностика крайне затруднена ввиду минимальных клинических проявлений. После перехода процесса в полость сустава заболевание проходит под маской асептического некроза, остеоартроза, неспецифических и аутоиммунных артритов, а также опухолей этой локализации [3,6,7].

В структуре первичной инвалидности вследствие внелегочной патологии одно из первых мест занимает туберкулез тазобедренного сустава, на долю которого приходится 20-25%. Заболевание характеризуется значительной тяжестью, стойкой утратой трудоспособности, нарушением функции тазобедренного сустава [3-5].

Отсутствие четкой симптоматики становится причиной поздней диагностики туберкулезных кокситов, зачастую их осложненных форм, что в результате приводит к инвалидизации 67% больных [1]. Трудности и многочисленные ошибки дифференциальной диагностики специфических процессов, а также низкая эффективность консервативного и хирургического лечения не даёт оснований для оптимистического прогноза развития эпидемиологической ситуации по костно-суставному туберкулезу на ближайшие годы [4].

С каждым годом все более широкое применение во фтизиоортопедии находит эндопротезирование тазобедренного сустава. Это оперативное вмешательство позволяет избавить больного от постоянной боли, восстановить движения в суставе и вернуть его к полноценному образу жизни. Однако в современной медицине с ростом количества этих вмешательств выявляется значительное количество осложнений, что заставляет ведущих фтизиоортопедов исследовать данную проблему и разраба-

тывать пути профилактики возможных негативных последствий операции [2,3].

Цель исследования

Оценка эффективности хирургического лечения больных туберкулезом тазобедренного сустава.

Материал и методы

Материалом для настоящего исследования явились результаты хирургического лечения 45 пациентов в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст 40,1 года) с туберкулезом тазобедренного сустава. Туберкулезный коксит у этих больных диагностирован на основании данных анамнеза, характера течения процесса, результатов лабораторных (гистологических и/или бактериологических) и рентгенологических исследований. Все пациенты оперированы в клинике РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии им. Ш. Алимова МЗ Республики Узбекистан в 2013-2019 гг.

Среди пациентов мужчин было 22 (48,9%), женщин 23 (51,1%). У всех пациентов имелся односторонний процесс: туберкулез правого тазобедренного сустава у 26, левого – у 19. Приведенные данные свидетельствуют об отсутствии значимых различий возрастных и половых характеристик. По стороне поражения (левая, правая) какой-либо связи с полом и возрастом больных также не обнаружено.

В комплекс обследования больных входили оценка ортопедического статуса, клинико-биохимические анализы, рентгенограмма грудной клетки. Обязательным исследованием для больных с поражением тазобедренного сустава была обзорная рентгенограмма костей таза и обоих тазобедренных суставов, МСКТ или МРТ пораженных суставов. Всем больным на фоне патогенетических средств назначали режим противотуберкулезной терапии, включающий: изониазид 5-10 мг/кг, рифампицин 15-25 мг/кг, этамбутол 15-25 мг/кг и пиразинамид 15-20 мг/кг массы тела. При наличии устойчивости МБТ к рифампицину или к первому ряду назначали препараты второго ряда. Цифровые материалы обработаны методами вариационной статистики.

Верификация туберкулезного коксита проводилась по данным патоморфологического изучения содержимого свищей, абсцессов, операционного материала.

Бактериологическому исследованию подвергались синовиальная жидкость, содержимое полости сустава, операционный материал. Изучалась неспецифическая и специфическая флора по данным культуральных исследований. При назначении рациональной антибактериальной терапии учитывалась чувствительность выявленной флоры к антибиотикам.

У 9 (20%) больных отмечался неактивный туберкулез других органов и систем. Различные формы туберкулеза органов дыхания диагностированы у 5 (11,1%) пациентов. Последствия туберкулезных артритов в качестве второй локализации отмечались у 2 (4,4%) пациентов, неактивная форма **туберкулезного** спондилита была у 2 (4,4%), 1 (2,2%) больной перенёс туберкулёз периферических лимфоузлов.

Результаты и обсуждение

Давность заболевания у 23 (51,1%) больных составляла от 1-го года до 2-х лет, с медленным прогрессированием болей в суставе, редкими подъемами температуры до субфебрильных цифр и присоединением ограничения движения в суставе. Причем 16 (69,5%) из этих больных лечились с диагнозом коксартроз в общей лечебной сети. Полное развитие клинической картины в течение 1-2-х месяцев, повышение температуры до фебрильных цифр, быстрое нарастание контрактуры сустава и потеря массы тела имели место у 15 (33,3%) больных (табл.).

Таблица

Нарушение функции пораженного сустава

Давность заболевания	Укорочение конечности >2 см		Преобладающая контрактура				
	D	S	абс.	отн.	ограничение сгибания >90°	ограничение ротации	ограничение приведения и отведения
Более 1-го года	N=14	N=9	NN=5	NN=7	N=17	N=19	N=14
			N=12				
Менее 1-го года	N=12	N=10	NN=5	NN=3	N=5	N=10	N=5
			N=8				

Длительность жалоб больных до установления диагноза составила от 1-го месяца до 2-х лет, в среднем до 6-7 месяцев. Общеклинические исследования больных туберкулезным кокситом выявили отклонения от нормы в функции печени (АСТ, АЛТ, общий билирубин) у 8 (16%) больных. Снижение уровня гемоглобина отмечалось у 15 (30%) больных, повышение СОЭ у 9 (18%), серомукоидов, С-реактивного белка, фибриногена имело место у всех 32 (64%) больных. Нарушение функции пораженного сустава было более выраженным у больных с давностью заболевания более 1-го года.

Очаги костной деструкции характеризовались округлой формой с наличием различных по количеству, плотности и размерам секвестров и сообщением с полостью сустава; синовитом, который проявлялся утолщением капсулы сустава на КТ, либо патологическим несимметричным сигналом на МРТ и различной степенью экссудата в суставе, который также проявлялся ярким сигналом в Т2 и низким сигналом в Т1 режимах МРТ, а на КТ выглядел как четкое неправильной формы вещество с плотностью меньшей, чем плотность мягких тканей.

На основании результатов рентгенологических и КТ-исследований при туберкулёзном коксите установлено, что у взрослых в самой головке бедренной кости первичные очаги не встречаются, а первичные очаги в шейке бедренной кости являются редкостью (4%). У взрослых процесс в суставе в подавляющем большинстве случаев распространяется из очагов, локализующихся в костях вертлужной впадины (42%).

Они являются зоной первичной деструкции, изменение в головке бедренной кости деструктивного или реактивного характера развиваются вторично. Прогрессирование воспаления у 27 (60%) больных привело к глубокому разрушению костей вертлужной впадины, формировались различных размеров губчатые секвестры, структура которых отчетливо склерозируется к 10-12-му месяцу заболевания.

Разрушение более трети головки бедренной кости установлено у 5 (11,1%) больных, при этом клинически отмечалось укорочение конечности от 2 до 5 см.

У 23 (51,1%) больных также имел место остеопороз костей, образующих сустав, который особенно отчетливо проявлялся на рентгенограммах в виде повышения прозрачности костной ткани без реакции надкостницы.

Из 45 больных туберкулезным кокситом диагноз подтвержден бактериоскопически у 21 (24,4%), выделена культура МБТ на исследование GenXpert. Гистологическое подтверждение туберкулеза получено у 29 (64,4%) обследованных.

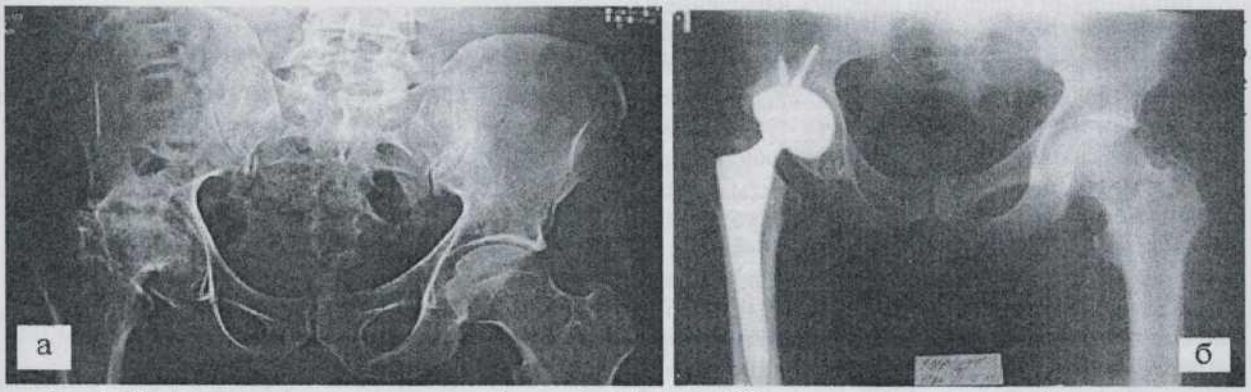


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма костей таза до (а) и после (б) операции тотального эндопротезирования правого тазобедренного сустава. Д-з: Туберкулёз правого тазобедренного сустава. Постартритическая стадия, фаза затихание. Осл.: Контрактура, нарушение функции сустава.

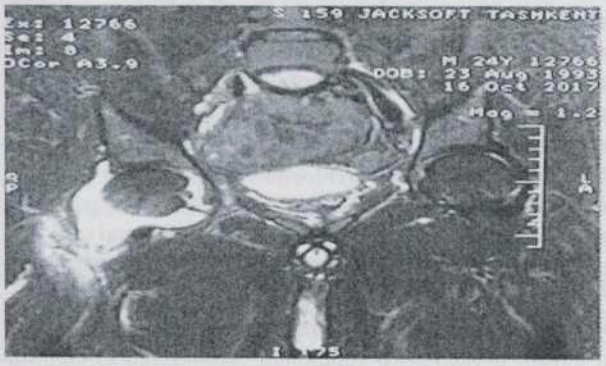


Рис. 2. МРТ-исследование костей. Д-з: Туберкулез правого тазобедренного сустава. Артритическая стадия, активная фаза. Осл.: Параартикулярный абсцесс правого тазобедренного сустава, свищ. таза.

Давность заболевания варьировала от 2-х до 5 месяцев с момента появления боли в суставе до разгара, когда пациент начинал испытывать нестерпимую боль, плохо купируемую приемом анальгетиков (НПВС), при этом у 8 пациентов поводом их обращения за медицинской помощью послужило появление свища.

Клинически заболевание характеризуется затяжным постепенным началом, с момента появления первых симптомов до разгара проходило обычно 12-14 месяцев. При этом деструкция в суставе имела ограниченный характер, несмотря на давность процесса (рис. 3).

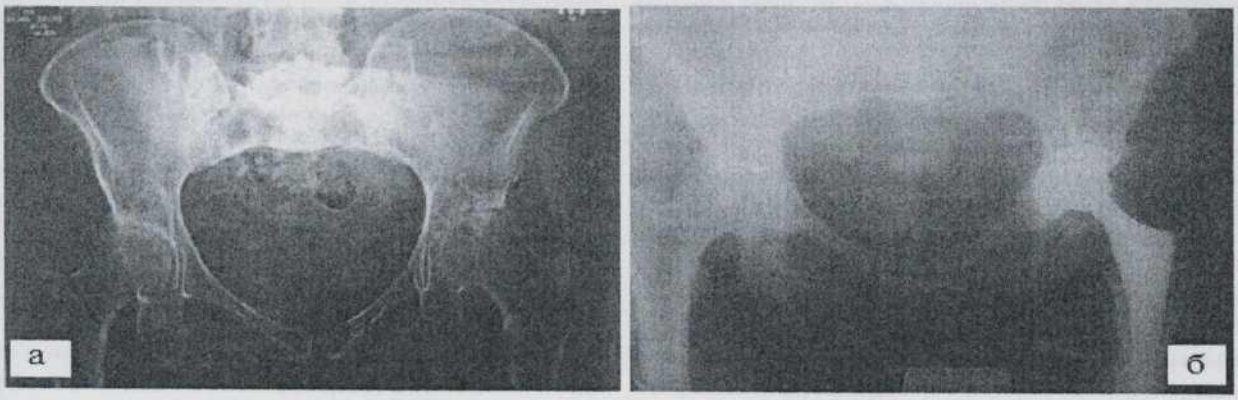


Рис. 3. Обзорная рентгенограмма костей таза до (а) и после (б) операции тотального эндопротезирования левого тазобедренного сустава. Туберкулёзный коксит слева. Постартритическая стадия, фаза затихание. Осл.: Контрактура и нарушение функции левого тазобедренного сустава.

После установления диагноза туберкулезного коксита при стабилизации процесса на фоне противотуберкулезной терапии пациентам проводилось тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава боковым доступом с использованием двухполюсных эндопротезов: DePuy – у 11, Johnson&Johnson (США) – у 5, Zimmer (Германия) – у 6, Aesculap – у 3, B. Braun – у 5, Titan Med (Китай) – у 26. Выбор типа эндопротеза осуществлялся с учетом деструктивных изменений сустава, состояния костной структуры, соматического состояния, возраста и массы тела больного.

Обсуждение

Показаниями к операции являлись нарушение и/или отсутствие функции сустава, укорочение нижней конечности на стороне поражения от 3,0 до 7,5 см, выраженный болевой синдром. У 28 (62,2%) больных с поражением тазобедренного сустава туберкулезом отмечались сильные боли в области тазобедренного сустава даже в «покое», остальные пациенты испытали боли в основном при нагрузке и только у 7 (15,5%) больных не ощущали боли из-за полного рассасывания головки и шейки бедренной кости. Клинические проявления пораженного сустава выражались в резкой гипотрофии мышц бедра и голени, контрактурами и резким ограничением движений в пораженном суставе. Движения в суставе после операции восстанавливались уже в 1-е сутки. Ходьба с помощью костылей рекомендовалась на 5-7-е сутки.

Выводы

1. Туберкулезное поражение тазобедренного сустава протекает с выраженными нарушениями клинико-лабораторных показателей и носит вторичный характер. Диагностика туберкулезного коксита должна основываться на сопоставлении клинических, лабораторных, бактериологических и рентгенологических данных. 2. Эндопротезирование тазобедренного сустава у пациентов с туберкулезным коксартрозом позволяет восстановить опорно-двигательную функцию нижней конечности и значительно улучшить качество жизни.

Литература

1. Джураев Б.М. Заболеваемость особенности клинического течения и эффективность лечения костно-суставного туберкулеза в зоне Приаралья: Дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 1993. – 21 с.

2. Махмудова З.П., Назиров П.Х., Джураев Б.М. Эффективность реабилитационных мероприятий при эндопротезировании тазобедренного сустава больных с последствием туберкулезного коксита // Мед. журн. Узбекистана. – 2015. – №6. – С. 21-24.

3. Рустамов Ф.Х., Назиров П.Х. Диагностика туберкулезного коксита // Вестн. ТМА. – 2017. – №2. – С. 98-101.

4. Сердобинцев М.С., Бердес А.И., Кафтирев А.С., Наконечный Г.Д. Социально-медицинская эффективность репаративных операций при прогрессирующем туберкулезе тазобедренного сустава // Пробл. туб. и бол. легких. – 2008. – №12. – С. 54-61.

5. Agashe V., Shenai S.et al. Osteoarticular tuberculosis - diagnostic solutions in a disease endemic region // J. Infect. Dev. Crites. – 2009. – Vol. 3, №7. – P. 511-516.

6. Hutubessy R. The cost and cost-effectiveness of tuberculosis control in the Russian Federation: evidence from Ivanovo, Kemerovo, Orel and Samara // Bul. WHO. – 2005. – Vol. 83, №3.

7. Klein H., Seeger J., Schleicher I.. Tuberculous coxitis: diagnostic problems and varieties of treatment: a case report // Open. Orthop. J. – 2012. – Vol 6. – P. 445-448.

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗНЫМ КОКСИТОМ

Рустамов Ф.Х., Назиров П.Х.

Цель: *оценка эффективности хирургического лечения больных туберкулезом тазобедренного сустава.* ***Материал и методы:*** *в клинике РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии МЗ Республики Узбекистан в течение 2013-2019 гг. выполнено 45 операций тотального эндопротезирования лицам, перенесшим туберкулёз тазобедренного суставов.* ***Результаты:*** *туберкулезный коксит у взрослых сопровождается выраженными клинико-лабораторными и рентгенотомографическими изменениями. Диагноз верифицируется в основном бактериологическими и гистологическими методами. Поражение тазобедренного сустава туберкулезом часто носит вторичный характер и протекает с тотальным разрушением сустава.* ***Выводы:*** *туберкулезное поражение тазобедренного сустава протекает с выраженными нарушениями клинико-лабораторных показателей и носит вторичный характер. Эндопротезирование тазобедренного сустава у пациентов с туберкулезным коксартрозом позволяет восстановить опорно-двигательную функцию нижней конечности и значительно улучшить качество жизни.*

Ключевые слова: туберкулезный коксит, тазобедренный сустав, тотальное эндопротезирование.

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕСТА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОГО α-МИКРОГЛОБУЛИНА-1 С ЦЕЛЬЮ ДИАГНОСТИКИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

Саркисова Л.В.

QOG'ONOQ PARDASINING MUDDATDAN OLDIN YORILISHINI DIAGNOSTIKA QILISH MAQSADIDA PLASENTADAGI α-MIKROGLOBULIN-1NI KLINIK-IQTISODIY TEST YORDAMIDA ANIQLASH

Sarkisova L.V.

CLINICAL AND ECONOMIC EFFICIENCY OF THE TEST FOR DETERMINING THE PLACENTAL α-MICROGLOBULIN-1 IN ORDER TO DIAGNOSE THE PREMATURE RUPTURE OF FETAL MEMBRANES

Sarkisova L.V.

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али Ибн Сины

Maqsad: *an'anaviy klinik tekshiruvning klinik va iqtisodiy samaradorligini taqqoslash va taxminiy PRPO tashxisi qo'yilgan bemorlarda platsenta α-mikroglobulin-1 (PAMG-1) ni aniqlash uchun test.* ***Materiallar va usullar:*** *madqiqotda taxmin qilingan PRPO tashxisi qo'yilgan 114 ayol ishtirok etdi. Qaror qabul qilish modeli ishlab chiqilgan va an'anaviy taktika va PAMG-1 sinovini qo'llash bilan xarajatlarni taqqoslash amalga oshiriladi.* ***Natijalar:*** *membranalarning erta yorilishi taxmin qilingan tashxisi qo'yilgan bemorlarni tashxislash va keyinchalik boshqarishda ikkita yondashuvning xarajatlari va samaradorligini taqqoslaydigan qaror qabul qilish modeli ishlab chiqilgan.* ***Xulosa:*** *PAMG-1 ni aniqlash uchun testdan foydalanish homilador ayollarda amniotik suyuqlikning oqishi shubhali PRPO tashxisiga nisbatan samarali va maqsadga muvofiqdir.*

Kalit so'zlar: *membranalarning erta yorilishi, platsenta α-mikroglobulin-1, nitrazin sinovi, "arborizatsiya" uchun test.*

Objective: *Comparison of the clinical and economic efficacy of a traditional clinical examination and a test for determining placental α-microglobulin-1 (PAMG-1) in patients with an estimated diagnosis of PRPO.* ***Material and methods:*** *The study included 114 women with an estimated diagnosis of PRPO. A decision-making model is developed and cost comparisons are made with traditional tactics and application of the PAMG-1 test.* ***Results:*** *The risk of PRPO occurred in the most active reproductive age of 25-30 years, significantly more often in primogenitous primiparous women.* ***Conclusions:*** *Using a test to determine PAMG-1 is effective and appropriate in comparison with the traditional approach to the diagnosis of PRPO in pregnant women with suspected discharge of amniotic fluid.*

Key words: *premature rupture of membranes, placental α-microglobulin-1, nitrazine test, test for "arborization".*

Преждевременные роды являются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности в мире, где большинство смертей приходится на новорожденных с гестационным возрастом менее 32-х недель [1,5]. Степень недоношенности и низкая масса тела при рождении во многом определяют прогноз выживаемости и качество последующей жизни новорожденного. В целом во всем мире ежегодно регистрируется 15 млн случаев преждевременных родов. Частота разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности составляет 40-50% всех преждевременных родов [3,6].

У беременных с преждевременными родами, как с интактным плодным пузырем, так и с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), имеется ряд факторов риска: возраст, анамнестические данные, осложнение в течение данной беременности, соматические и инфекционные заболевания.

ПРПО – неполноценность плодных оболочек вследствие воспалительных изменений, которые приводят к ослаблению прочности мембран. Имеются данные о микротрещинах в плодных оболочках, ведущих к нарушению их целостности и являющихся источником проникновения микроорганизмов в полость матки. С целью уточнения диагноза ПРПО в клинической практике используют тесты, у которых высокая частота ложноположительных результатов, что сопровождается необоснованными экономическими затратами. В то же время разработаны новые биохимические маркеры, которые обладают высокой точностью [2,4].

Одним из наиболее часто используемых в клинической практике методов является тест на «арборизацию», который заключается в микроскопии мазка из заднего свода влагалища. Так как высыхание околоплодных вод сопровождается кристаллизацией солей, то на стекле формируется характерный рисунок – феномен папоротника. По данным литературы, чувствительность данного метода составляет 52,6%, а специфичность 71,6%, он может иметь до 30% ложноположительных результатов при наличии отпечатков пальцев на стекле, цервикальной слизи, крови, а также при недостаточном количестве взятого для исследования материала [7].

Вторым по частоте использования является тест на определение pH влагалищного содержимого (нитразиновый тест). Присутствие околоплодных вод во влагалище смещает pH от кислой к нейтральной среде, на что указывает изменение цвета теста. Чувствительность этого метода составляет 89%, специфичность 15%, частота ложноположительных результатов 17,6%, что может быть связано с нару-

шением микрофлоры влагалища, наличием крови, спермы или антисептиков.

Отсутствие единого стандарта и низкая точность клинической диагностики рутинных лабораторных тестов определили необходимость разработки тестов, основанных на биохимических маркерах, способных с высокой точностью обнаружить присутствие околоплодных вод во влагалище. Одним из наиболее точных оказался плацентарный α-микроглобулин-1 (ПАМГ-1). Данный белок синтезируется децидуальной оболочкой, его концентрация в околоплодных водах достигает 25 тыс. нг/мл, в то время как при содержании ПАМГ-1 всего5 нг/мл во влагалищном содержимом чувствительность теста на определение околоплодных вод во влагалище составляет 99%, а специфичность – 87,5-100%. Тест для диагностики ПРПО на ПАМГ-1 представляет собой одноэтапный иммуноанализ с минимальной инвазивностью, на результаты которого не влияет наличие во влагалище спермы, мочи, крови или инфекционно-воспалительной реакции. Проведенное нами ранее исследование показало, что чувствительность и специфичность теста на ПАМГ-1 составляют соответственно 97,3 и 07,1%, тогда как чувствительность и специфичность комплекса рутинных методов (клиническое обследование, тест арборизации и нитразиновый) не превышает соответственно 68,5 и 74,3%. Вместе с тем стоимость теста на ПАМГ-1 значительно выше, чем рутинных. Однако использование теста на ПАМ-1 не требует госпитализации и применения дополнительных исследований.

Цель исследования

Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности традиционного клинического обследования и теста на определение плацентарного α-микроглобулина-1 у пациенток с предполагаемым диагнозом ПРПО.

Материал и методы

В исследовании были включены 114 здоровых беременных женщин, которые обратились в приемное отделение городского родильного перинатального комплекса с жалобами на светлые жидкие выделения из половых путей, которые могли быть расценены как околоплодные воды.

Критериями включения в исследования явились наличие светлых жидких выделений из половых путей, которые не позволяют исключить излитие околоплодных вод, несмотря на отсутствие убедительных клинических данных, указывающих на ПРПО, возраст от 19 до 38 лет, спонтанно наступившая одноплодная беременность, срок беременности 22-38 недель, информированное согласие на проведение исследования.

Критериями не включения служили подтвержденный клинически или лабораторно ПРПО, тяжелая соматическая патология, осложненное течение беременности, аномалии развития матки, пороки развития плода, хориоамнионит.

Женщинам, обратившимся в приемное отделение, проводили обследования в объеме: сбор анамнеза, осмотр шейки матки в зеркалах, посев из цервикального канала для микробиологического исследования (при недоношенном сроке беременности), влагалищное обследование с пальцевой оценкой целостности плодного пузыря (в доношенном сроке), тест на «арборизацию» (феномен папоротника на 2-х стеклах, нитразиновый тест на определение pH влагалищной жидкости, тест на определение во влагалищных выделениях ПАМГ-1 (Amni Sure), УЗИ матки и плода с определением индекса амниотической жидкости, клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, определение уровня С-реактивного белка, группы крови и резус-фактора (в связи с невозможностью исключения необходимости родоразрешения), общий анализ мочи.

Разработана модель принятия решений, при помощи который проведено сравнение затрат и эффективности двух подходов к диагностике и дальнейшему ведению пациенток с предполагаемым диагнозом ПРПО.

При создании модели учитывались следующие критерии:

- для традиционной стратегии обследования прогностическая ценность как положительного, так и отрицательного результата теста на арборизацию и нитразинового теста не позволяют с достаточной для применения в реальной клинической практике точностью определять ПРПО. В связи с этим всем пациенткам, поступающим с подозрением на ПРПО, проводится комплекс диагностических исследований, включающий лабораторную и инструментальную диагностику и позволяющий однозначно установить наличие или отсутствие ПРПО; исходя из этого ложноположительные и ложноотрицательные результаты традиционной стратегии не рассматриваются;

- тест на определение наличия ПАМГ-1 характеризуется высокой прогностической ценностью как положительного, так и отрицательного результата, что позволяет на его основании принимать клинические решения о тактике ведения пациентки. С учетом данных литературы и предварительных результатов наших исследований доля ложноположительных и ложноотрицательных результатов принимается равной 2%;

- в случае ложноположительного результата теста на ПАМГ-1 стоимость случая считалась равной стоимости теста и дополнительного койко-дня;

- в случае ложноотрицательного теста на ПАМГ-1 стоимость случая считалась как стоимость двух тестов, так как при наличии подозрений на ПРПО и отрицательном результате тест повторяется. Так как вероятность двух ложноотрицательных результатов стремится к нулю допустимо использовать стоимость двукратного применения теста как необходимые затраты на одну пациентку;

- при оценке затрат на один случай при традиционной стратегии обследования количество необходимых манипуляций не зависело от срока беременности и сопутствующей патологии;

- затраты на ведение пациентки после диагностики на ПРПО считаются равными для обеих стратегий диагностики и не учитывались в настоящей работе.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистической программы IBM SPSS Statistics 22 for Windows. Так как результаты теста на ПАМГ-1 представляют собой бинарную величину, расчет диагностических критериев проводился на основе матрицы несоответствий (confusion matrix).

Результаты и обсуждение

Анализ частоты и структуры экстрагенитальных заболеваний у обследованных женщин показал, что частота заболеваний ЛОР-органов (ринит, тонзиллит, гайморит), сердечно-сосудистой системы (вегето-сосудистая дистония, пролапс митрального клапана, варикозная болезнь вен нижних конечностей), пищеварительной системы (гастрит, холецистит, язвенная болезнь, панкреатит), мочевыделительной системы (цистит, пиелонефрит, мочекаменная болезнь) встречались с частотой соответственно 12,5, 20,1 16,5 и 15%. При этом наиболее частой патологией являлись заболевания органа зрения (35,4%). Важно отметить, что соматические заболевания во всех наблюдениях имели начальный характер или протекали в легкой форме, и на момент включения в исследование обострений заболеваний не выявлено.

Анализ гинекологического анамнеза показал, что возраст наступления первой менструации колеблется от 11 до 17 лет, в среднем составлял 14 лет. При изучении структуры и частоты гинекологических заболеваний выявлено, что наиболее часто встречались доброкачественные заболевания шейки матки (эктопия 34,8%), в то время как дисфункция яичников, опухолевидные образования матки (миома), опухолевидные образования придатков матки (киста яичников) и бесплодие встречались с частотой 7,15, 5,27, 9,78 и 26%.

Изучение данных акушерского анамнеза показало, что первородящих женщин было 62 (56,1%), повторнородящих – 48 (43,8%). Данные о предыдущих беременностях представлены в таблице.

Таблица

Данные об исходах предыдущих беременностей, n=120

Заболевание	Число обследованных женщин, абс. (%)
Искусственный аборт	33 (25,43)
Самопроизвольный выкидыш	8 (7,01)
Неразвивающаяся беременность	15 (18,15)
Внематочная беременность	1 (0,87)

В доношенном сроке беременности обратились 30 (25%) женщин, в недоношенном 90 (75%).

Из 120 пациенток, обратившихся в приёмное отделение с жалобами на жидкие выделения из влагалища, ПРПО подтверждены у 75 (62,5%. У остальных 45 (37,5%) диагноз ПРПО был исключён с помощью определения ПАМГ-1, а имеющие жалобы расценены как отхождение слизистой пробки или клинические проявления вагинита.

Таким образом, у одной трети беременных не было убедительных данных за ПРПО и поэтому для уточнения диагноза они подлежали госпитализации.

Чувствительность метода определения ПАМГ-1 составила 96%, специфичность 97,4%. При этом объем обследования был ограничен использованием для определения ПАМГ1.

Выводы

Тест для определения ПАМГ-1 является более эффективным, чем традиционный подход к диагностике ПРПО у беременных с подозрением на излитие околоплодных вод.

Литература

1. Михайлов А.В., Дятлова Л.И., Рогожина И.Е. и др. Ведение беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод, при недоношенной беременности // Акуш. и гин. – 2014. – №2. – С. 67.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Practice Bulletin №160: Premature rupture of membranes // Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 127, №1. – P. e39-51.
3. Jaiswal A.A., Hariharan C., Dewani D.K.C. Study of maternal and fetal outcomes in premature rupture of membrane in central rural India // Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 6, №4. – P. 1409-1412.
4. Menon R., Richardson L.S. Preterm prelabor rupture of the membranes: a disease of the fetal membranes // Semin. Perinatol. – 2017. – Vol. 41, №7. – P. 409-419.
5. Mitchell-Jones N., Coad A., Clayton Smith P., Bottomley C. OP05.03: Mid-trimester subchorionic hematoma; maternal and neonatal morbidity data // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 48 (Suppl. 1). – P. 64.
6. Okeke T.C., Enwereji J.O., Okoro O.S. et al. The incidence and management outcome of preterm premature rupture of membranes (PPROM) in a tertiary hospital in Nigeria // Amer. J. Clin. Med. Res. – 2014. – Vol. 2, №1. – P. 14-17.
7. Zhang L.X., Sun Y., Zhao H. et al. A Byesian stepwise discriminant model for predicting risk factors of preterm premature rupture of membranes: a case-control study // Clin. Med. J. (Engl.). – 2017. – Vol. 130, №20. – P. 2416-2422.

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕСТА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОГО α-МИКРОГЛОБУЛИНА-1 С ЦЕЛЬЮ ДИАГНОСТИКИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

Саркисова Л.В.

Цель: *сравнительная оценка клинико-экономической эффективности традиционного клинического обследования и теста на определение плацентарного α-микроглобулина-1 у пациенток с предполагаемым диагнозом преждевременного разрыва плодных оболочек.* ***Материал и методы:*** *в исследовании были включены 114 здоровых беременных женщин, которые обратились в приемное отделение городского родильного перинатального комплекса с жалобами на светлые жидкие выделения из половых путей, которые могли быть расценены как околоплодные воды.* ***Результаты:*** *разработана модель принятия решений, при помощи который проведено сравнение затрат и эффективности двух подходов к диагностике и дальнейшему ведению пациенток с предполагаемым диагнозом преждевременного разрыва плодных оболочек.* ***Выводы:*** *тест для определения ПАМГ-1 является более эффективным, чем традиционный подход к диагностике ПРПО у беременных с подозрением на излитие околоплодных вод.*

Ключевые слова: *преждевременный разрыв плодных оболочек, тест на «арборизацию», плацентарный α-микроглобулин-1, преждевременные роды.*

ЧАСТОТА ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ В ФЕРГАНСКОЙ ДОЛИНЕ

Сафарова Ш.М., Халимова З.Ю., Холикова А.О.

ФАРҒОНА ВОДИЙСИДА АКРОМЕГАЛИЯ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА СУЯК-БЎҒИМ АСОРАТЛАРИНИ УЧРАШ ЧАСТОТАСИ

Сафарова Ш.М., Халимова З.Ю., Холиқова А.О.

FREQUENCY OF MUSCULOSKELETAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACROMEGALY IN FERGANA VALLEY

Safarova Sh.M., Khalimova Z.Y., Kholikova A.O.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Ё.Х. Туракулова

Мақсад: *Фарғона водийсида акромегалия билан касалланган беморларда суяк-бўғим асоратларини учраш частотасини ўрганиш.* ***Материаллар ва усуллар:*** *миллий регистрга киритилган Фарғона водийсидаги 129 нафар акромегалия билан касалланган беморлар текширилди. Улардан эркаклар – 46 (35,7%), аёллар – 83 (64,3%). Беморларнинг ўртача ёши (48±8,7 лет)ни ташкил қилди. Ёш жиҳатдан беморлар 3 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ – 30 ёшгача, 2-гуруҳ – 30-44 ёшгача, 3гуруҳ – 45 ёш ва ундан юқори.* ***Натижалар:*** *ЎзР бўйича акромегалия билан касалланган беморлар миллий регистрининг маълумотларига қараганда суяк-бўғим-нейро-мушак асоратлари (СБНМА) 82,9%да учради, ЎзР бўйича СБНМА акромегалияли беморлар орасида кўпроқ артропатия (57,4%), кейин карпал канал синдроми (49,6%) ва остеопороз (48,9%) кузатилди. Таянч-ҳаракатланиш асоратлари кўпроқ Фарғона вилоятида (остеопороз – 83,3%, p<0,01; артропатия – 87,5%, p<0,01; ПМ – 75%, p<0,05), сўнгра Наманган (остеопороз – 80%, p<0,05; артропатия – 81,8%, p<0,05; ПМ – 63,6%, p<0,05) вилоятида ва Андижон вилоятида нисбатан кам даражада учради(остеопороз – 69,2%; артропатия – 69,2%; ПМ – 57,7%). Ташхис қўйиш вақтида аксарият ҳолларда (2/3дан кўп) макроаденомалар аниқланди.* ***Хулоса:*** *Фарғона водийсида акромегалия кўпроқ аёлларда учраб, касаллик 45 (p<0,05) ёшдан катта ёшдагиларда Фарғона водийсининг барча регионларида кузатилди. Таянч-ҳаракатланиш асоратлари энг кўп Фарғона вилоятида, сўнгра Наманган вилоятида ва нисбатан кам даражада Андижон вилоятида учраши аниқланди.*

Калит сўзлар: *акромегалия, таянч-ҳаракатланиш асоратлари, артропатия, остеопороз.*

Objective: *Was to study the incidence of osteo-articular complications in patients with acromegaly in the Fergana Valley.* ***Materials and methods:*** *129 patients with acromegaly in the Fergana Valley who were included in the national register of acromegaly were examined. Of these, m±8.7 years). By age, patients were divided into three groups: 1group – up to 30 years, 2 gr. – 30-44 years, 3 gr. – 45 years and older. The diagnosis of acromegaly was established based on the clinical manifestations of the disease and was confirmed by high serum levels of GH, IGF-1 levels that were above the age limit. To determine the levels of pituitary hormones and peripheral glands, radio immune and enzyme-linked immunosorbent assays were used. Radiography of the chest and spine was used to detect musculoskeletal complications. The pituitary adenoma was established based on an MRI study of the hypothalamic-pituitary region.* ***Results:*** *According to the national register of patients with acromegaly, 2019 (Republic of Uzbekistan), the incidence of osteoarticular neuromuscular complications was 82.9%, osteoarticular neuromuscular complications were most common among patients with acromegaly – arthropathy (57.4%), followed by carpal tunnel syndrome (49, 6%) and osteoporosis (48.9%). So, the highest frequency of musculoskeletal complications was identified in the Fergana region (osteoporosis -83.3%, p <0.01; arthropathy -87.5%, p <0.01; proximal myopathy -75%, p <0.05), then comes the Namangan (osteoporosis – 80%, p<0.05; arthropathy – 81.8%, p <0.05; PM – 63.6%, p<0.05) region and a relatively lower frequency of MSO in Andijan region (osteoporosis – 69.2%; arthropathy – 69.2%; PM – 57.7%). At the time of diagnosis, in most cases (more than 2/3 of cases) macro adenomas are detected, which may be associated with a delayed diagnosis and imposes difficulties in surgical treatment of these tumors. As the results showed, the examined patients had a high frequency of macro adenomas, with their prevalence in the Andijan (47.5%, p<0.05) region. In general, macro adenomas and giant pituitary adenomas are more often identified in patients of Fergana Valley.* ***Conclusion:*** *In the Fergana Valley, acromegaly prevails among women, while acromegaly is common over the age of 45 (p<0.05) years in all regions of the Fergana Valley. The highest frequency of musculoskeletal complications was identified in the Fergana region, followed by the Namangan region and the frequency of musculoskeletal complications in Andijan region is relatively lower. Macroadenomas were more often present in patients with acromegaly of the Fergana Valley, with their prevalence in Andijan region. At the same time, in most patients active acromegaly was observed.*

Key words: *acromegaly, musculoskeletal complications, arthropathy.*

Акромегалия относится к редким орфанным заболеваниям. В 1980-2001 гг. заболеваемость акромегалией, по разным данным, варьировала от 3,8 до 6,9 случая на 100 тыс. населения; распространенность составляла от 0,28 до 0,4 случая на 100 тыс. населения. Распространенность акромегалии в Республике Узбекистан составляет 1,6 случая на 100 тыс. населения с неравномерным региональным распределением [5].

В связи с медленно прогрессирующим характером заболевания на диагностику акромегалии часто уходит 6,6-10,2 года [7,9,12]. Клиническая картина акромегалии отражает влияние на организм хронической гиперсекреции гормона роста (ГР) и включает в себя широкий спектр осложнений заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, костные и суставные, метаболические, респираторные, злокачественные опухоли, эн-

докринные изменения и различные неврологические осложнения [3,11]. При отсутствии адекватного биохимического контроля акромегалия ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью, главным образом, от сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и апноэ сна [2,8]. Посредством ранней диагностики и правильно выбранного лечения можно предотвратить развитие необратимых осложнений и улучшить качество жизни больных, страдающих этими заболеваниями [10,15]. Эффективный контроль избытка ГР и инсулиноподобного фактора роста (ИФР)-1 улучшает коморбидность, а также снижает смертность.

Среди коморбидных состояний опорно-двигательные осложнения (ОДО) акромегалии являются одним из ключевых и значительно ухудшающих качество жизни в активной стадии заболевания и в ряде случаев сохраняющихся при достижении ремиссии акромегалии. Между предполагаемым началом развития акромегалии и появлением признаков заболевания костей проходит приблизительно 10 лет. Ранние признаки поражения костей могут отмечаться у больных и с небольшой продолжительностью заболевания [12]. Костно-мышечные боли являются частым проявлением акромегалии и приводят к изменению качества жизни больных акромегалией. В момент установления диагноза симптомы поражения суставов наблюдаются приблизительно у 70% больных акромегалией. К наиболее часто регистрируемым симптомам поражения суставов относятся артропатия, синдром запястного канала, миопатия и фибромиалгия.

Несмотря на достаточно высокую частоту костно-мышечных проявлений при акромегалии и на то, что почти у всех больных акромегалией развиваются объективные или субъективные признаки артропатии, эти признаки остаются плохо изученными [14]. При артропатии у больных акромегалией могут поражаться как суставы осевого скелета, так и периферические суставы, а сама артропатия может быть самым ранним симптомом заболевания. Наиболее часто поражаются бедра, плечи, колени, кисти рук и локти [4]. Подтвержденные радиографическими методами изменения в периферических суставах обнаруживаются более чем у 50% больных акромегалией. Madiera и соавт. остеопоротические проявления наблюдали у 40% больных старше 50 лет. На сегодняшний день остается весьма актуальным проведение эпидемиологических исследований по раннему выявлению этих тяжёлых осложнений.

Цель исследования

Изучение частоты костно-суставных осложнений (КСО) у больных акромегалией в Ферганской долине.

Материал и методы

Нами были обследованы 129 пациентов с акромегалией, жителей Ферганской долины, вошедших в национальный регистр акромегалии. Из них мужчин было 46 (35,7%), женщин – 83 (64,3%). Средний возраст – 48±8,7 года. По возрасту больные были распределены на три группы: 1-я группа – до 30 лет, 2-я группа – 30-44 лет, 3-я группа – 45 лет и старше.

Диагноз акромегалии устанавливался на основании клинических проявлений заболевания и подтверждался высокими сывороточными уровнями ГР, содержанием ИФР-1, которые были выше возрастных норм. Для определения уровней гормонов гипофиза и периферических желез использовали радиоиммунные и иммуноферментные методы исследования. У больных проводили общеклинические и биохимические исследования, исследование неврологического статуса; УЗИ внутренних органов и щитовидной железы, а также органа зрения: поле зрения, глазное дно, острота зрения. Для выявления ОДО использовалась рентгенография грудной клетки, позвоночника. Аденома гипофиза устанавливалась на основании результатов МРТ-исследования гипоталамо-гипофизарной области.

Результаты и обсуждение

По данным карт регистра были обследованы пациенты с акромегалией, проживающие в различных регионах Ферганской долины. Среди осложнений опорно-двигательной системы мы изучили наиболее часто встречаемые: артропатию, остеопороз, остеопению, синдром карпального канала (СКК), проксимальную миопатию (ПМ).

В целом по РУз в 2019 г. по данным Национального регистра больных акромегалией частота костно-суставно-нейромышечных осложнений (КСНМО) составила 82,9%. Данные о структуре этих осложнений представлены на рис. 1.

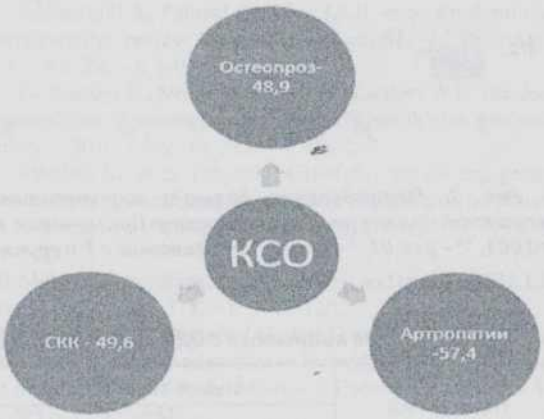


Рис. 1. Частота КСО осложнений акромегалии по РУз, %.

Как видно из рис. 1, в структуре КСНМО наиболее чаще среди больных акромегалией в РУз встречались артропатии (57,4%), далее идут СКК (49,6%) и остеопороз (48,9%).

Данные о структуре ОДО акромегалии по Ферганской долине представлены на рис. 2.

Как видно из полученных результатов, у больных акромегалией во всех регионах отмечалась высокая частота остеопороза, артропатий и ПМ, но при этом имеется разница в частоте этих осложнений в областях. Так, наибольшая частота ОДО была выявлена в Ферганской области (остеопороз – в 83,3%, $p<0,01$; артропатия – в 87,5%, $p<0,01$; ПМ – в 75%, $p<0,05$), далее идет Наманганская область (остеопороз – в 80%, $p<0,05$; артропатия – в 81,8%, $p<0,05$; ПМ – в 63,6%, $p<0,05$). Несколько ниже частота ОДО была в Андижанской области (остеопороз – в 69,2%; артропатия – в 69,2%; ПМ – в 57,7%).



Рис. 2. Частота ОДО в регионах Ферганской долины. Примечание. *** – p<0,001, ** – p<0,01, * – p<0,05 по сравнению с данными по Андижанской области.

Известно, что существует половые и возрастные колебания уровня ГР. Нами было проведено возрастно-половое распределение больных с ОДО акромегалии в Ферганской долине (рис. 3).

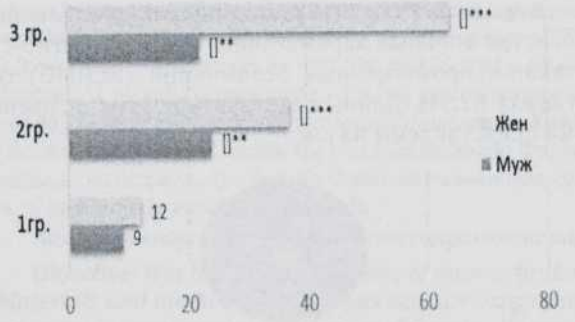


Рис. 3. Распределение больных акромегалией в Ферганской долине по полу и возрасту. Примечание. *** – p<0,001, ** – p<0,01, * – p<0,05 по сравнению с 1-й группой.

Как видно из рис. 3, заболевание чащ е встречалось у лиц женского пола, большая часть наших пациентов была в возрасте 45 лет и старше (51,2%), 36,3% составили пациенты в возрасте 30-44 лет, самую меньшую часть – лица до 30 лет (12,5%).

Далее мы изучили гендерные различия частоты ОДО в регионах Ферганской долины (табл.).

Анализ полученных результатов показал, что развитие костно-суставных осложнений зависело от пола. Так, если у женщин преобладал остеопороз (92,3% против 46,2% в Андижанской области, p<0,001; 80% против 51,4%, p<0,01 в Наманганской области; 85,7% против 76,9%, p<0,05 в Ферганской области), то у мужчин чаще встречались ПМ (76,9% против 38,5%, p<0,001 в Андижанской области; 100% против 42,8%, p<0,001 в Наманганской области; 84,6% против 71,4% в Ферганской области) и СКК (53,8% против 38,5%, p<0,001 в Андижанской области; 75% против 68,8% в Наманганской области; 82,5% против 65,7%, p<0,001 в Ферганской области). В развитии артропатии достоверных гендерных различий не выявлено.

Таблица

Распределение пациентов с ОДО акромегалии в регионах Ферганской долины в зависимости от пола, %

Нозология	Андижан, n=26		Наманган, n=55		Фергана, n=48	
	муж., n=13	жен., n=13	муж., n=20	жен., n=35	муж., n=13	жен, n=35
Остеопороз	46,2	92,3***	51,4	80**	76,9	85,7*
Остеопения	33,8	8,5***	25	14,3**	23	14,3**
Артропатия	76,9	61,5*	80	82,9	92,3	85,7
ПМ	76,9	38,5***	100	42,8***	84,6	71,4
СКК	53,8	38,5***	75	68,8	82,5	65,7***

Примечание. *** – p<0,001, ** – p<0,01, * – p<0,05 по сравнению с мужчинами.

МРТ/КТ головного мозга является одним из современных методов диагностики опухолей гипофиза. На момент установления диагноза более чем в 2/3 случаев выявляются макроаденомы, что может быть связано с задержкой установления диагноза и создает трудности хирургического лечения этих опухолей. Так, по данным Fernandez и соавт. (2010), частота макроаденом составила 85% против 14,3% микроаденом [13], по данным Daly и соавт. (2006), макрооаденомы встречаются с частотой 88,9% случаев [1,12], по данным Tjornstrand и соавт. (2014) и Agustsson и соавт. (2015), частота макроаденом при установке диагноза составила соответственно 78 и 62,5% [1,6]. Согласно результатам исследований, проведенных в Узбекистане в последние 12 лет, все шире для диагностики аденом гипофиза применяются. Так, если до 2007 г. охват КТ/МРТ диагностикой составил 58,8%, то к 2018 г. МРТ диагностику проходит каждый пациент (100%) [5].

Поэтому следующей задачей было проведение оценки размеров аденом гипофиза у наших пациентов (рис. 4).

Как показали результаты, у обследованных больных была высокая частота макроаденом, которые чаще встречались в Андижанской (47,5%, p<0,05) области. В целом у больных Ферганской долины чаще выявлялись макроаденомы и гигантские аденомы гипофиза.

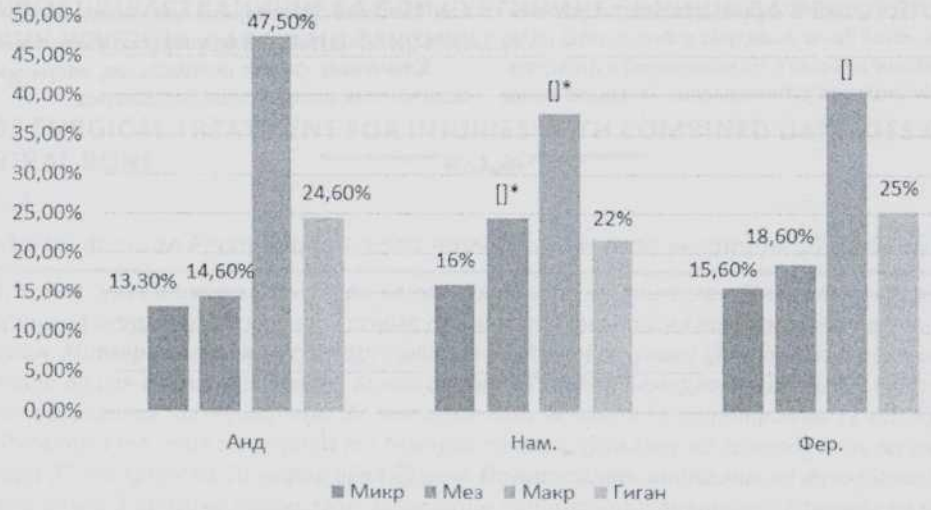


Рис. 4. МРТ - характеристика у больных акромегалией Ферганской долины. Примечание. * – p<0,05 по сравнению с данными по Андижанской области.

Выводы

1. В целом по Ферганской долине акромегалия чаще встречается у лиц женского пола, а по всем регионам Ферганской долины чаще выявляется в возрасте старше 45 (p<0,05) лет.

2. Наибольшая частота ОДО была выявлена в Ферганской области (остеопороз – 83,3%, p<0,01; артропатия – 87,5%, p<0,01; ПМ – 75%, p<0,05), далее идет Наманганская область (остеопороз – 80%, p<0,05; артропатия – 81,8%, p<0,05; ПМ – 63,6%, p<0,05), относительно ниже частота ОДО в Андижанской области (остеопороз – 69,2%; артропатия – 69,2%; ПМ – 57,7%).

3. У больных акромегалией Ферганской долины чаще присутствовали макроаденомы с превалированием их в Андижанской (47,5%) области. При этом у большинства пациентов наблюдалась активная акромегалия.

Литература

1. Холикова А.О. Соматотропиномы: клинико-эпидемиологические аспекты, частота осложнений, оценка эффективности лечения по Республике Узбекистан: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2019. – С. 7.
2. Colao A. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2008. – Vol. 69. – P. 347-358.
3. Fedrizzi D., Czepielewski M.A. Cardiovascular disturbances in acromegaly // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. – 2008. – Vol. 52. – P. 1416-1429.
4. Fernandez A., Wass J.A.H., Karavitaki N. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxford shire, UK) // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2010. – Vol. 72. – C. 377-382.
5. Graziella B., Laura I., Giuseppina P. et al. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in acromegalic patients // Clin. Cases Mineral Bone Metab. – 2011. – Vol. 8, №3. – P. 37-43.
6. Kholikova A.O., Mirsaidova A.U., Abidova H.D., Khalimova Z.Y. Prevalence of Acromegaly in the Republic of Uzbekistan // Amer. J. Med. Med. Sci. – 2019. – Vol. 9, №8. – P. 293-297.
7. Lavrentaki A., Paluzzi A., Wass J.A.H. et al. Epidemiology of acromegaly: review of population studies // Pituitary. – 2017. – Vol. 20. – P. 4-9.
8. Le Nestour E., Neary M., Burton T., Ludlam W.H. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database // Pituitary. – 2016. – Vol. 19, №3. – P. 262-267.
9. Madiera M. et al. Effects of GH-IGF-1 excess and gonadal status on bone mineral density and body composition in patients with acromegaly // Osteoporosis Int. – 2010. – Vol. 21, №12. – P. 2019-2025.
10. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment // J. Clin. Invest. – 2009. – Vol. 119. – P. 3189-3202.
11. Olafsdottir E., Jonasson J.G., Baldvinsdottir T. et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: a nationwide population-based study // Europ. J. Endocrinol. – 2015. – Vol. 173, №5. – C. 655-664.
12. Tagliafico A., Martinoli C., Ferone D., Resmini E. Musculoskeletal complications of acromegaly: what radiologists should know about early manifestations // Radiol. Med. – 2011. – Vol. 116, №5. – P. 781-792.
13. Tjörnstrand A., Holmberg E., Filipsson H. et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011 // Europ. J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 171, №4. – P. 519-526.
14. van der Lely A.J., Hofland L.J., van Aken M.O. et al. Medical therapy of acromegaly: efficacy and safety of somatostatin analogue // Drugs. – 2009. – Vol. 69. – P. 2207-2226.
15. Wassenaar M.J.E., Biermasz N.R., Hamdy N.A.T. et al. High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly // Europ. J. Endocrinol. – 2011. – Vol. 164, №4. – P. 475-483.

ЧАСТОТА ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ В ФЕРГАНСКОЙ ДОЛИНЕ

Сафарова Ш.М., Халимова З.Ю., Холикова А.О.

Цель: *изучение частоты костно-суставных осложнений у больных акромегалией в Ферганской долине.* ***Матери-***

ал и методы: *обследованы 129 пациентов с акромегалией в Ферганской долине, вошедших в Национальный регистр акромегалии, мужчин было 46 (35,7%), женщин 83 (64,3%). Средний возраст 48±8,7 года.* ***Результаты:*** *по РУз в 2019 г. по данным Национального регистра костно-суставно-нейромышечные осложнения встречались у 82,9% больных. Чаще встречались артропатии (57,4%), затем СКК (49,6%) и остеопороз (48,9%). Так, наибольшая частота опорно-двигательных осложнений была выявлена в Ферганской области, несколько меньше из было в Наманганской и Андижанской областях. На момент установления диагноза более чем в 2/3 случаев выявляются макроаденомы, что может быть связано с задержкой установления диагноза. В целом у больных Ферганской долины чаще выявлялись макроаденомы и гигантские аденомы гипофиза.* ***Выводы:*** *в Ферганской долине акромегалия чаще встречается у лиц женского пола, а также у лиц в возрасте старше 45 ($p<0,05$) лет. У больных акромегалией во всех регионах отмечалась высокая частота остеопороза, артропатий и ПМ, но при этом была разница в частоте этих осложнений в областях.*

Ключевые слова: *акромегалия, опорно-двигательные осложнения, артропатия, остеопороз.*

УДК: 616.718./4-001.5-089

ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С СОЧЕТАННЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ТАЗА И БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Тиляков Х.А.

ЧАНОҚ СУЯГИ ШИКАСТЛАНИШИ ВА СОН СУЯГИНИНГ СИНИШИДА БЕМОРЛАРНИ ЖАРРОҲЛИК УСУЛИДА ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИ

Тиляков Х.А.

TACTICS OF SURGICAL TREATMENT FOR INJURIES WITH COMBINED DAMAGES OF THE PELVIC AND FEMORAL BONE

Tilyakov Kh.A.

Самаркандский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи

Мақсад: *чаноқ суяги шикастланишлари ва сон суягининг синиши билан бўлган беморларда даволашнинг натижаларини ва оғирлик даражасини ҳисобга олган ҳолда тактик ва техник жиҳатларини ишлаб чиқишга қаратилган.* ***Материаллар ва усуллар:*** *ушбу иш РШТЁИМ ва унинг филиалида жойлашган чаноқ суяги шикастланиши ва сон суягининг синиши билан бўлган 47 нафар беморларни даволаш натижаларини тахлил килишга асосланган. Беморларнинг 32 автоҳалокат оқибатида, кататравма 12 та, кундалик ҳаётда бахтсиз ходисалар 3 та, очик жароҳат 4 та беморга ташҳис қўйилган, 43 беморда ёпиқ жароҳат қайд этилган. Шулардан 37 та эркак ва 10 нафар аёол бўлган.* ***Натижалар:*** *анатомик ва функционал натижаларни ҳисобга олган ҳолда 3 йилгача ўрганилган даволаниш натижалари анъанавий равишда уч балли тизим ёрдамида баҳоланган, жумладан 37 яхши, 8 та беморда қониқарли ва 2 та беморда қониқарли бўлмаган натижалар олинган.* ***Хулоса:*** *объектив шароит мавжуд бўлганда барча беморларда чаноқ суяги шикастланиши ва сон суягининг синишининг эрта даволаш лозим бўлиб, консолидация ва реабилитация даврларининг комбинация ижобий фунционал натижаларга эришишга ёрдам беради. Шу жиҳатдан мушак- скелет тизими шикастланишининг оҳир оқибатлари билан бўлган беморлар сонини кескин камайтиради.*

Калит сўзлар: *чаноқ суяги синиши, сон суяги синиши, шикастланишни бошқариш.*

Objective: *To improve the treatment of patients with combined damage to the pelvis and femur by developing tactical and technical aspects, taking into account the severity of the damage and the severity of the condition.* ***Material and methods:*** *The work is based on the analysis of the results of treatment of 47 patients with combined hip fractures and pelvic injuries located at the RSCEM and its Samarkand branch. Road accident in 32 (68%), catastrophe in 12 (26%), accidents in everyday life in 3 (6%). Open fractures were diagnosed in four.* ***Results:*** *Treatment outcomes studied up to 3 years, taking into account the anatomical and functional results, were traditionally evaluated using a three-point system. Good results were obtained in 37 (73%) patients, satisfactory in 8 (22%), and unsatisfactory in 2 (5%).* ***Conclusions:*** *All hip fractures and pelvic injuries in the presence of objective conditions should stabilize in the early period of traumatic disease. Combining the terms of consolidation and rehabilitation contributes to the achievement of positive functional results, which significantly reduced the number of patients with severe consequences of injuries of the musculoskeletal system.*

Key words: *pelvic fractures, hip fractures, damage control.*

По данным ВОЗ, доля политравм, приводящих к множественным и сочетанным поражениям, постоянно возрастает в связи с увеличением интенсивности техногенных факторов травматизма. Одним из ведущих повреждений при политравме являются повреждения таза, сочетающихся с переломами бедренной кости, которые встречаются в 10-34% случаев [13,14].

При этом отмечаются частые осложнения (шок, тромбоэмболические осложнения, пневмонии, нейротрофические осложнения), обусловливающие высокий процент летальных исходов – до 70%. Диагностика этих переломов представляет значительные трудности, что подтверждается высокой частотой расхождения клинических и патологоанатомических диагнозов [11,12].

Современные технологии и ортопедический алгоритм лечения «damage control» («контроль повреждений») предполагают этапное лечение больных с политравмой. Согласно данному алгоритму, первый этап заключается в выполнении минимальных жизнеспасающих вмешательств в первый часы после травмы [2,15,16]. На последующих этапах по стабилизации состояния проводится окончательное лечение.

Схожие принципы под названием «контроль повреждений в ортопедии» («Damage Control Orthopedics») применяются при оказании помощи больным с сочетанной травмой, повреждением длинных трубчатых костей и переломами костей таза. Односторонние переломы костей таза и бедренной кости, которые в литературе называются «плавающим бедром» («floating hip»), в остром периоде травматической болезни требуют использования активной хирургической тактики [1,10].

Применение данного алгоритма позволило улучшить результаты лечения пациентов с сочетанными повреждениями таза. Однако частота неудовлетворительных результатов хирургического лечения больных с нестабильными повреждениями при политравме составляет от 20 до 30,5% [7,9].

В настоящие время не вызывает сомнений тот факт, что нестабильные переломы костей таза с переломами бедренной кости сопровождаются утратой опорной функции конечности и являются показанием к оперативному лечению [17,18].

В лечении переломов бедра в сочетании с повреждением таза в остром периоде часто применяются традиционные консервативные способы (ортопедический режим, гипсовая иммобилизация, скелетное вытяжение), которые не обеспечивают эффективной репозиции, стабильной фиксации и предполагают длительное пребывание больного в стационаре, ограничение двигательной активности, что приводит к возникновению нежелательных гипостатических осложнений.

Достаточно более обоснованным при политравме можно считать проведение активной тактики лечения переломов. В пользу ранней стабилизации переломов выдвигают такие веские аргументы, как возможность активизации больного и предупреждение лёгочных осложнений, обеспечение стабильности фиксации костных отломков и восстановление кровоснабжения повреждённых тканей в максимально короткие сроки, снижение летальности и улучшение функциональных исходов.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что качество диагностики и лечения сочетанных нестабильных переломов костей таза и бедра заметно улучшилось, однако остаётся очевидным, что разработка более эффективных, безопасных и доступных методов ранней фиксации переломов костей таза, а также оптимизация лечебно-диагностических этапов будет сопровождаться улучшением результатами лечения этой тяжёлой категории пострадавших.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пострадавших с сочетанными повреждениями таза и бедренной кости путём разработки тактических и технических аспектов с учётом тяжести повреждения и тяжести состояния.

Материал и методы

Под нашим наблюдением в Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи и его Самаркандском филиале в 2016-2019 гг. находились 47 пациентов с сочетанными переломами бедра и повреждениями таза.

У 32 (68%) пострадавших причиной травм явились дорожно-транспортные происшествия, у 12 (26%) – кататравма, у 3 (6%) – несчастные случаи в быту. В состоянии алкогольного опьянения поступили 17 (45,9%) больных. Открытые переломы диагностированы у 4 (8,6%) пациентов, закрытые переломы – у 43 (91,4%). Чаще всего имело место сочетание переломов бедра и голени. Лиц мужского пола было 37, женского 10.

19 (40%) больных были в возрасте от 14 до 25 лет, у 25 (54%) – от 25 до 55 лет, 3 (6%) – старше 55 лет. Переломы костей таза и конечности в сочетании с повреждениями внутриполостных органов диагностированы у 8 (17%) пострадавших.

У 6 (12,7%) пострадавших переломы локализовались в проксимальном отделе бедра у 15 (32%) – в верхней трети, у 19 (40,5%) – в средней трети, у 7 (14,8) – в нижней трети бедра.

При распределении больных по характеру повреждения таза мы придерживались классификации группы АО (Muller M. et al., 1990). Больных с повреждением тазового кольца разделили на три группы: с типом А – 23 (49%), с типом Б – 17 (36,1%), с типом С – 7 (14,9%).

По клинико-анатомическим вариантам сочетания переломов и тактике лечения пострадавшие с переломами бедра с повреждениями таза также были разделены на три группы. В 1-ю группу включёны 23 больных с сочетанными повреждениями костей таза типа А и Б (переломы стабильные с минимальным смещением – 15, ротационно-нестабильные, но вертикально стабильные повреждения – 8 с переломами бедра по классификации АО типа А. 2-ю группу составили 17 пострадавших с сочетанными повреждениями костей таза типа Б и С (ротационно-нестабильные, но вертикально стабильные повреждения – 13, повреждения с ротационной и вертикальной нестабильностью таза – 4 с переломами бедра по классификации АО типа Б и С. В 3-ю группу вошли 7 пациентов с повреждениями костей таза типа С, (повреждения с ротационной и вертикальной нестабильностью таза) и переломами бедра по классификации АО типа С.

Результаты

На всех этапах оказания медицинской помощи основой успеха является своевременность диагностики, объективная оценка тяжести и состояния пострадавших. Многоуровневый принцип оценки тяжести пострадавших является наиболее оптимальным [3-5]. Это «золотой час!», в течение которого развиваются наиболее тяжелые жизнеугрожающие последствия травм. Алгоритм диагностики и лечения пострадавших с сочетанной травмой ведётся по принципу «damage control» («контроль повреждений»).

Всем нашим пациентам с повреждениями костей таза и переломами бедренной кости обследование и лечение проводилось по стандартной методике с учётом доминирующей патологии. При поступлении всех пострадавших с сочетанными повреждениями таза госпитализировали в шоковою палату, где их осматривали специалисты: травматолог, нейрохирург, реаниматолог, хирург, уролог, при необходимости другие специалисты. При наличии нестабильной гемодинамики проводили противошоковые мероприятия.

Одновременно проводили обследование, включающие забор анализов, выполняли рентгенографию костей черепа, грудной клетки, костей таза и повреждённых сегментов конечностей. Обязательно выполняли ультразвуковое исследование внутренних органов, органов грудной клетки при подозрении на травму этих областей. При тяжёлой черепно-мозговой травме и осложнённых повреждениях позвоночника в обязательном порядке выполняли компьютерную томографию и МСКТ.

Оценку результатов лечения больных проводили по 2 критериям: анатомическому и функциональному. Анатомический результат оценивали на основании контрольных рентгенограмм и компьютерных томограмм. Функциональный результат оценивали на основании жалоб, клинических данных, объёма движений в здоровом и поврежденном суставах. Хорошим анатомическим результатом считали полное устранение смещений костных фрагментов таза и его сочленений. Хорошим функциональным результатом считали полное восстановление функциональных возможностей тазового кольца. Удовлетворительным анатомическим результатом считали неполное устранение смещений при хорошей адаптации костных фрагментов. удовлетворительным функциональным результатом считали наличие деформации таза, существенно не влияющее на опорную функцию, но вызывающее ограничение движений в тазобедренных суставах до 25-30%. Неудовлетворительным результатом считалось сохранение выраженного болевого синдрома, в том числе и в покое, ограничение движений в тазобедренном суставе более чем на 30%, нарушение опорной функции и возникновение вторичных дегенеративно-дистрофических заболеваний.

В зависимости от локализации и тяжести повреждений, оперативное лечение проводили только по жизненным показанием, на фоне продолжающейся интенсивной терапии. К хирургическим операциям «первых минут» относили наложение плеврального дренажа при напряжённом пневмотораксе, интубацию трахеи, ИВЛ, что в совокупности обеспечивает функцию внешнего дыхания. Гемостатические операции выполняли при профузном внутрибрюшном кровотечении, открытом повреждении магистральных сосудов, нестабильных повреждениях тазового кольца с наложением аппарата наружной фиксации.

После стабилизации общего состояния в сроки от 24 часов до 3-х суток после поступления больного наступает окончательный этап оказания хирургической помощи, обеспечивающий репозицию и фиксацию тазового кольца и бедренной кости.

Диафизарные переломы бедра при травмах таза диагностировали на основании внешнего осмотра и пальпации конечности (деформация, отёчность, патологическая подвижность, укорочение и т.д.), характер перелома уточняли на основании данных рентгенологического исследования.

Значительные трудности возникали при клинической диагностике шеечных и вертельных переломов бедра без смещения костных отломков. Бедность симптоматики этих повреждений затрудняла выявление их у больного с сочетанной травмой таза. Кроме того, анатомическая близость этих образований и их функциональное единство обусловливали взаимную зависимость патологических синдромов. У 2 больных переломы шейки бедра были выявлены на 2-3-и сутки.

Тактика лечения повреждений таза с переломами бедра определялась тяжестью состояния больного, от которого зависел выбор метода лечения, и тяжестью повреждения. По нашему мнению, все переломами бедренной кости в сочетании повреждениями таза при наличии объективных условий и показаний должны стабилизироваться в раннем периоде травматической болезни.

У пострадавших 1-й группы при стабильном или условно стабильном состоянии для стабилизации повреждений бедра использовали погружной интра-экстрамедуллярный остеосинтез (в течение первых 3-х сут), а повреждения таза лечили консервативно. При повреждении внутренних органов остеосинтез бедренной кости выполняли последовательно после устранения доминирующей патологии.

У пациентов 2-й группы с декомпенсированным состоянием (шок III-IV степени) применяли менее травматичные методы вмешательства на основе чрескостного остеосинтеза. С целью противошоковой терапии и остановки кровотечения из костей таза производили стабилизацию таза стержневыми аппаратами, а переломы бедренной кости иммобилизировали временными гипсовыми лонгетами или наложением системы скелетного вытяжения. После выведения больных из шока и стабилизации состояния бедренную кость стабилизировали методом погружного интра-экстрамедуллярного остеосинтеза.

Клинический пример

Больная А., 16 лет. Травма получена в результате падения с высоты пятиэтажного дома. Диагноз: Кататравма. Закрытая черепно-мозговая травма. Ушиб головного мозга. Закрытый перелом левой лонной и седалищной костей с удовлетворительным стоянием костных отломков. Закрытый оскольчатый перелом верхней трети левой бедренной кости со смещением костных отломков. Ушибленные раны левой скуловой области и тыльной поверхности правой стопы. Оперирована через 2 часа после поступления. Операция: открытый интрамедуллярный остеосинтез левой бедренной кости штифтом ЦИТО, фиксация костей таза стержневым аппаратом внешней фиксации произведена на 5-й день после окончательной стабилизации состояния. Послеоперационный период протекал гладко, раны зажили первичным натяжением, на 8-е сутки после операции больная была выписана на амбулаторное лечение. Через 15 дней больная активизирована. Проведён курс реабилитационного лечения. Через год состояние больной удовлетворительное, жалоб нет, больная вернулась к учёбе.

Лечение наиболее тяжёлых больных 3-й группы проводили в следующем порядке. При стабильном состоянии больных в течении первых 3-х суток осуществляли стабилизацию таза и бедра с использованием малоинвазивных методов с помощью разработанного в клинике спице-стрежнего аппарата «таз-бедро».

Исходы лечения, изученные в сроки до 3-х лет, с учётом анатомо-функциональных результатов оценивали традиционно по трехбалльной системе. Хорошие результаты получены у 37 (73%) больных, удовлетворительные у 8 (22%), неудовлетворительные у 2 (5%).

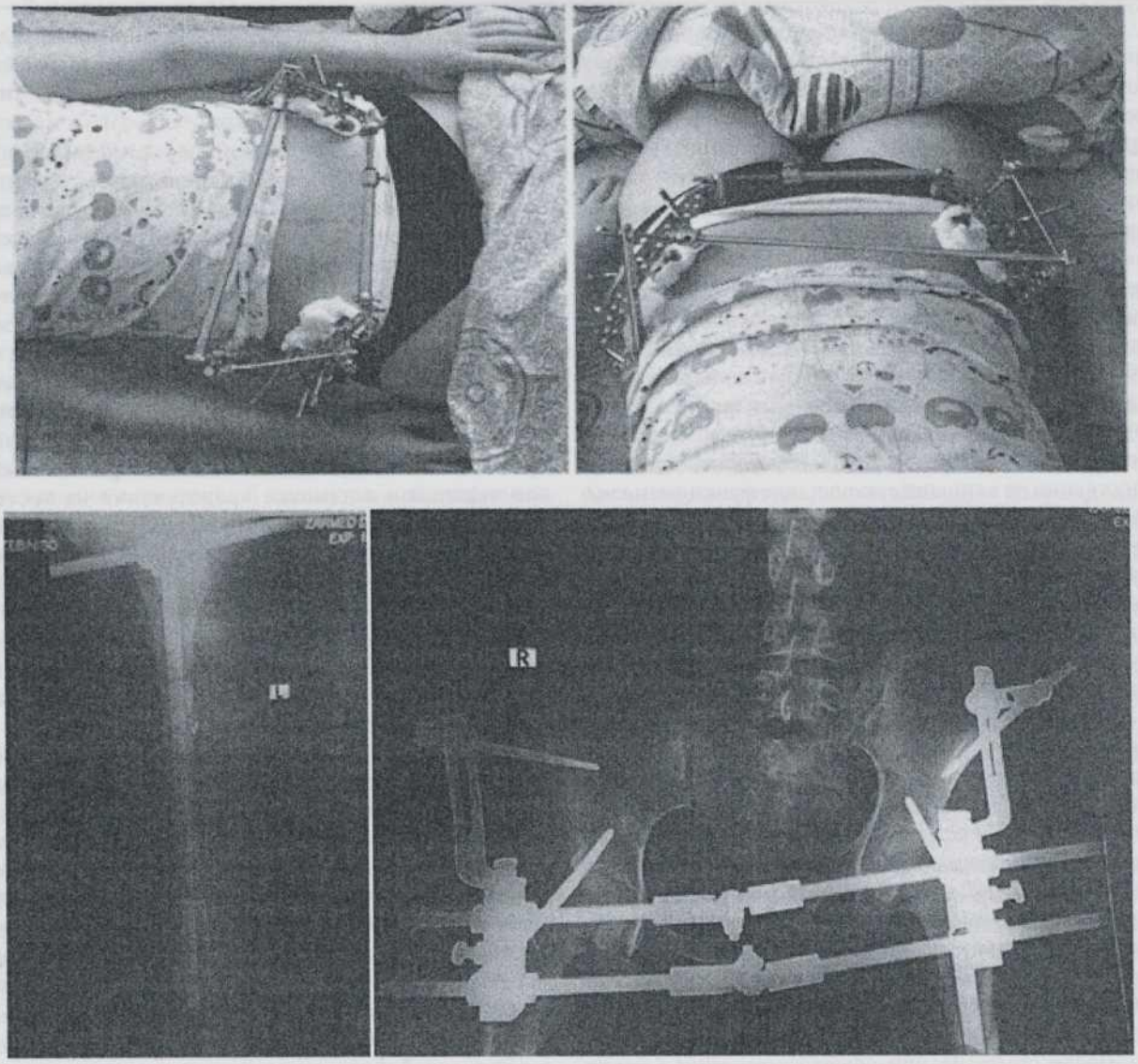


Рисунок. Общий вид больной Г., 16 лет. Произведен открытый интрамедуллярный остеосинтез левой бедренной кости штифтом ЦИТО, фиксация костей таза стержневым аппаратом внешней фиксации.

Заключение

Таким образом, переломы бедра с повреждением костей таза являются одной из наиболее тяжёлых сочетанных травм опорно-двигательного аппарата. Восстановление анатомического строения и функции бедра, коленного и тазобедренного сустава без оперативного лечения переломов у большинства пострадавших при политравмах невозможно. Принципиально, что все переломы бедра и повреждения таза при наличии объективных условий должны стабилизироваться в раннем периоде травматической болезни. Проведённые нами исследование показали, что достаточно обоснованной является активная тактика малоинвазивных методов лечения переломов бедренной кости в сочетании с переломами костей таза. В пользу ранней стабилизации переломов выдвинуты такие веские аргументы как возможность ранней активизации больного, предупреждение грозных гипостатических осложнений. Совмещение сроков консолидации и реабилитации способствовало получению положительных функциональных результатов, что позволило значительно сократить число больных с тяжёлыми последствиями повреждений опорно-двигательного аппарата.

Литература

1. Бондаренко А.В., Круглыхин И.В., Плотников И.А. и др. Особенности лечения повреждений таза при политравме // Политравма. – 2014. – №3. – С. 46-57.

2. Доровских Г.Н. Лучевая диагностика переломов костей таза, осложнённых повреждением тазовых органов // Радиология – Практика. – 2013. – №2. – С. 4-15.

3. Иванов П.А., Файн А.М., Смоляр А.Н., Щеткин В.А. Особенности диагностики и лечения сочетанной травмы таза // Хирургия. – 2014. – №10. – С. 64-67.

4. Казанцев А.Б., Тер-Григорян А.А., Путятин С.М., Макарова С.И. Оперативные доступы при переломах костей таза // Вестн. экспер. и клин. хирургии. – 2011. – Т. IV, №2. – С. 305-313.

5. Кустуров В.И., Горня Ф.И., Кустурова А.В., Гагауз И.М. Повреждения переднего полукольца таза при политравме // Журн. клин. и экспер. ортопед. им. Г.А. Илизарова. – 2015. – №1. – С. 13-16.

6. Рунков А.В., Близнец Д.Г., Богаткин А.А. Малоинвазивная фиксация повреждений задних отделов таза // Гений ортопедии. – 2013. – №2. – С. 10-15.
7. Сластин С.С., Борозда И.В. Анализ современных способов противошоковой стабилизации повреждений тазового кольца // Дальневосточный мед. журн. – 2012. – №1. – С. 131-133.
8. Тиляков А.Б., Валиев Э.Ю., Убайдуллаев Б.С. Применение стержневого аппарата внешней фиксации в комплексном лечении нестабильных переломов костей таза при сочетанной травме // Неотложная медицинская помощь: Журн. им. Н.В. Склифосовского. – 2014. – №2. – С. 32-37.
9. Хаджибаев А.М., Тиляков А.Б., Валиев Э.Ю. Оптимизация диагностики и лечения переломов костей таза при сочетанной травме // Вестн. экстр. мед. помощи. – 2017. – Т. X, №1. – С. 11-18.
10. Ханин М.Ю., Минасов Б.Ш., Минасов Т.Б. и др. Ортопедический damage-control при повреждениях таза у пациентов с политравмой // Практ. мед. – 2011. – №6 (54). – С. 122-125.
11. Хоурани М.Ю., Линник С.А., Кучеев И.О. и др. Диагностика и лечение переломов костей таза // Фундамент. исследования. – 2014. – №10. – С. 1866-1871.
12. Шапкин Ю.Г., Селиверстов П.А. Тактика лечения нестабильных повреждений таза при политравме // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, №4. – P. 452-459.
13. Dupa V., Pavelka T., Taller S. Pelvic ring injury as part of multiple trauma // Rozhl. Chir. – 2014. – Vol. 93, №5. – P. 292-296.
14. Halawi M.J. Pelvic ring injuries: Emergency assessment and management // J. Clin. Orthop. Trauma. – 2015. – Vol. 6. – P. 252-258.
15. Hu S.B. et al. External fixation in early treatment of unstable pelvic fractures // J. Clin. Med. J. (Engl.). – 2012. – Vol. 125, №8. – P. 1420-1424.
16. Kidd L.J., Cowling A.C., Wu et al. Bisphosphonate treatment delays stress remodeling in the rat ulna // J. Orthop. Res. – 2011. – Vol. 29, №12. – P. 1827-1833.
17. Papakostidis C., Kanakaris N.K., Kontakis G., Giannoudis P.V. Pelvis ring disruptions: treatment modalities and analysis of outcomes // Int. Orthop. – 2009. – Vol. 33. – P. 329-338.
18. Stahel P.F., Mauffrey C., Smith W.R. et al. External fixation for acute pelvic ring injuries: decision making and technical options // J. Trauma Acute Care Surg. – 2013. – Vol. 75. – P. 882-887.

ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С СОЧЕТАННЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ТАЗА И БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Тиляков Х.А.

Цель: *улучшение результатов лечения пострадавших с сочетанными повреждениями таза и бедренной кости, путём разработки тактических и технических аспектов с учётом тяжести повреждения и тяжести состояния.* ***Материал и методы:*** *проанализированы результаты лечения 47 пациентов с сочетанными переломами бедра и повреждениями таза, госпитализированных в РНЦЭМП и его Самаркандский филиал. Дорожно-транспортные происшествия явились причиной травм 32 (68%) больнрых, кататравма у 12 (26%), несчастные случаи в быту у 3 (6%). Открытые переломы были у 4 (8,6%) пострадавших, закрытые переломы у 43 (91,4%). Лиц мужского пола было 37, женского 10 .****Результаты:*** *исходы лечения, изученные в сроки до 3-х лет, с учётом анатомо-функциональных результатов оценены традиционно по трехбалльной системе. Хорошие результаты получены у 37 (73%) больных, удовлетворительные у 8 (22%), неудовлетворительные у 2 (5%).* ***Выводы:*** *все переломы бедра и повреждения таза при наличии объективных условий должны стабилизироваться в раннем периоде травматической болезни. Совмещение сроков консолидации и реабилитации способствует получению положительных функциональных результатов, что позволило значительно сократить число больных с тяжёлыми последствиями повреждений опорно-двигательного аппарата.*

Ключевые слова: *переломы таза, переломы бедра, контроль повреждений.*

УДК: 616.72-002.772-616.33-002.2

СОСТОЯНИЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ И РЕАКТИВНЫМ АРТРИТАМИ ПО ДАННЫМ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Тухтаева Н.Х., Каримов М.Ш., Сибиркина М.В.

РЕВМАТОИД ВА РЕАКТИВ АРТРИТ БЕМОРЛАРНИ ГАСТРОДУОДЕНАЛ СОҲАСИ ҲОЛАТИНИ ПРОСПЕКТИВ ТЕКШИРУВ НАТИЖАЛАРИГА КЎРА ЎРГАНИШ

Тўхтаева Н.Х., Каримов М.Ш., Сибиркина М.В.

CONDITION OF THE GASTRODUODENAL ZONE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID AND REACTIVE ARTHRITIS ACCORDING TO THE DATA OF A PROSPECTIVE RESEARCH

Tukhtaeva N.Kh., Karimov M.Sh., Sibirkina M.V.

Тошкентская медицинская академия

Мақсад: *ревматоид ва реактив артрит билан бемораларни комплекс даволаш давомида гастродуоденал соҳаси ҳолатини ўрганиш ҳисобланади.* ***Материаллар ва усуллар:*** *касалликларни I-II-III даражали активлигига эга, 18 ёшдан 67 ёшгача бўлган 79 та бемор текширувдан ўтказилди. Барча беморларга умумклиник текширувлардан ташқари, ошқозон ичак функционал ҳолатини ўрганиш мақсадида эзофагогастродуоденоскопия текширув усули қўлланилди.* ***Натижалар:*** *ўтказилган тадқиқотлар ва уларнинг натижаларини таҳлили кўрсатишича, ревматоид ва реактив артрит активлиги юқори бўлган беморларда шикоятлар кўрсаткичи юқорилиги аниқланди.* ***Хулоса:*** *эндоскопик текширувда, ревматоид артрит ва энтероген этиологияли реактив артритда ошқозон шиллиққаватидаги ўзгаришлар юзаки эканлиги ва урогенитал этиологияли реактив артритда бу ўзгаришлар чуқурроқ эканлиги аниқланди.*

Калит сўзлар*: ревматоид артрит, реактив артрит, шикоятлар, гастродуоденал соҳа шикастланиши.*

Objective: *To study the state of the gastroduodenal zone in patients with rheumatoid and reactive arthritis in the dynamics of the treatment.* ***Materials and methods:*** *79 people aged 18 to 67 years, with I-II-III degree of disease activity were examined. The scope of the research of patients included conventional clinical laboratory examinations, endoscopic examination of the stomach and duodenum.* ***Results:*** *The research and analysis of the results indicates that the frequency of complaints of the pathology of upper part of abdominal cavity is very high in patients with a high degree of disease activity of rheumatoid and reactive arthritis. Also, with endoscopic examination, the pathology of the gastroduodenal zone in patients with rheumatoid and reactive arthritis with enterogenic etiology was prevailed by superficial lesions of the gastric mucosa, and in patients with urogenic etiology – a deeper lesion.* ***Conclusions:*** *in the conditions of the studied articular pathologies, abnormalities in the hepatoduodenal zone are quite often observed. At the same time, there are more frequent cases of symptoms of damage to this zone in the presence of noticeable endoscopic signs of damage to the gastric mucosa. There is a parallelism between the severity of symptoms of gastric lesions and endoscopic signs: the more pronounced the symptom complex from the hepatoduodenal zone, the deeper the morphological changes from the coolant.*

Key words: *rheumatoid arthritis, reactive arthritis, complaints, lesion of the gastroduodenal zone.*

В последние десятилетия клиницисты, микробиологи, иммунологи, иммуногенетики особый интерес проявляют к проблеме воспалительных заболеваний суставов, к числу которых относятся реактивный (РеА) и ревматоидный артриты (РА), которые в популяции встречаются довольно часто [2,3,11]. Важнейший объединяющий признак этих заболеваний – системный воспалительный процесс, при котором, наряду с поражением опорно-двигательного аппарата, наблюдаются патологические изменения в других висцеральных органах и системах, в том числе в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [5-7].

Сочетание гастродуоденальной патологии с заболеваниями суставов является серьезной проблемой, поскольку, с одной стороны, это может привести к развитию гастроэнтерологических осложнений, усугубляющих течение и прогноз основного заболевания, а с другой стороны, затрудняет лекарственную терапию, которая проводится многие месяцы и даже годы потенциально агрессивными в отношении желудочно-кишечного тракта препаратами [2-4]. По данным литературы, поражение ЖКТ при РА встречается с частотой от 13 до 62% случаев [2,8,10] и занимает значительное место среди внесуставных проявлений этого заболевания [3,4]. В то же время состояние ЖКТ при РеА изучено недостаточно [1].

Цель исследования

Изучение состояния гастродуоденальной зоны у больных ревматоидным и реактивным артритами в динамике проводимого лечения.

Материал и методы

Под наблюдением были 79 больных в возрасте от 18 до 67 лет. У всех пациентов длительность постоянного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) составляла более 1-го года (в среднем 3,1±0,2 года). Все пациенты согласились участвовать в проводимом исследовании. Среди больных женщин было 54 (68,4%), мужчин 25 (31,6%). Больных РА было 20 (25,3%), РеА 59 (74,7%), в том числе РеА урогенной этиологии страдали 28 (47,5%) пациентов, энтерогенной этиологии – 31 (52,5%). РА у всех больных был достоверно диагностирован в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов [1].

Активность ревматоидного артрита оценивалась по показателям DAS28, СОЭ, уровню С-реактивного белка и количеству лейкоцитов. У всех пациентов было медленно прогрессирующее течение. У 8 (40%) больных была I степень активности ревматоидного процесса, у 12 (60%) – II степень. У всех пациентов было медленно прогрессирующее течение, суставная форма РА. Среди больных с РеА урогенной этиологии активность I степени наблюдалось у 15 (53,5%) обследованных, активность II степени у 12 (42,8%), активность III у 1 (3,5%). Среди пациентов с РеА энтерогенной этиологии активность I степени имела местоу 11 (35,4%), II степени у 16 (51,6%), III степени у 4 (12,4%).

У всех больных проводились общепринятые клинико-лабораторные исследования, эндоскопическое исследование (аппарат фирмы Olympus) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Цифровой материал обработан методом вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

Оценка состояния гастродуоденальной зоны прежде всего осуществлялась путем изучения жалоб и результатов эндоскопических исследований. Данные о характере жалоб у обследованных больных представлены в таблице 1.

Так, больные РА и урогенным РеА наиболее часто предъявляли жалобы на изжогу (55 и 60,7%), отрыжку (40 и 46,4%) и боль в эпигастрии (55 и 42,8%), в то время как пациенты с энтерогенным РеА чаще жаловались на боли в эпигастрии (54,8%), изжогу (41,9%) и тяжесть в эпигастрии (54,8%), что говорит о высокой частоте встречаемости жалоб со стороны ГДЗ у больных артритами.

Таблица 1

Распределение обследованных больных в зависимости от характера жалоб со стороны ГДЗ, %

Жалобы со стороны ГДЗ	Больные		
	РА, n=20	РеА урогенной этиологии, n=28	РеА энтерогенной этиологии, n=31
Изжога	55	60,7	41,9
Боль в эпигастральной области	55	42,8	54,8
Тяжесть в эпигастральной области	30	35,7	32,2
Тошнота	25	14,3	12,9
Отрыжка	40	46,4	29,03
Плохой аппетит	-	-	3,2

Кроме того, нами была изучена характеристика жалоб со стороны ГДЗ в зависимости от активности заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика жалоб со стороны ГДЗ у обследованных больных в зависимости от активности заболевания, %

Жалобы со стороны ГДЗ	Больные РА, n=20		Больные РеА урогенной этиологии, n=28			Больные РеА энтерогенной этиологии, n=31		
	Активность заболевания							
	I ст., n=8	II ст., n=12	I ст., n=15	II ст., n=12	III ст., n=1	I ст., n=11	II ст., n=16	III ст., n=4
Изжога	50	58,3	60	58,3	100	27,3	50	50
Боль в эпигастральной области	50	58,3	40	50	-	54,5	62,5	25
Тяжесть в эпигастральной области	12,5	41,6	26,6	50	-	27,3	31,2	50
Тошнота	-	41,6	20	8,3	-	18,2	12,5	-
Отрыжка	50	33,3	53,3	33,3	100	18,2	31,2	50
Плохой аппетит	-	-	-	-	-	9,1	-	-

Как видно из таблицы 2, у больных РА с I степенью активности заболевания наиболее частыми жалобами были изжога, боль в эпигастрии и отрыжка, при II степени активности – изжога, боль и тяжесть в эпигастрии и тошнота. Больные урогенным РеА I степени активности заболевания наиболее часто жаловались на изжогу и отрыжку, пациенты со II степенью активности – на изжогу, боль и тяжесть в эпигастральной области. Среди больных энтерогенным РеА с I степенью активности заболевания наиболее часто встречалась жалоба на боль в эпигастральной области, при II степени активности – боль в эпигастрии и изжога, при III степени активности – на изжогу, тяжесть в эпигастральной области и отрыжку.

В целом результаты проведенного анализа свидетельствуют о высокой удельной частоте встречаемости жалоб на патологию верхнего этажа брюшной полости у больных как с РеА, так и с РА, имеющих высокую степень активности заболевания.

При изучении сочетании ассоциаций жалоб со стороны ГДЗ у больных с артритами получены следующие данные: наиболее часто у больных как ревматоидным артритом, так и РеА урогеного и энтерогенного генеза встречалось сочетание двух жалоб – соответственно в 55, 60,7 и 41,9%, при этом 6,4% больных РеА постдиарейной этиологии жалоб со стороны ГДЗ не предъявляли вообще (табл. 3).

Таблица 3

Сочетание ассоциаций жалоб со стороны ГДЗ у обследованных больных, %

Количество жалоб	Больные		
	РА, n=20	РеА урогенной этиологии, n=28	РеА энтерогенной этиологии, n=31
1 жалоба	20	21,4	32,3
Ассоциация 2-х жалоб	55	60,7	41,9
Ассоциация 3-х жалоб	25	14,3	19,4
Ассоциация 4-х жалоб	-	3,6	-
Жалоб нет	-	-	6,4

Было изучено также сочетание ассоциаций жалоб при патологии ГДЗ в зависимости от активности заболевания (табл. 4).

Так, у всех обследованных преобладали две жалобы, а у больных энтерогенным РеА III степени активности заболевания наиболее часто встречалась одна жалоба со стороны ГДЗ. Установлено, что у пациентов с РА и РеА урогенной этиологии с нарастанием степени активности заболевания наблюдается уменьшение удельного веса одной жалобы и ассоциации трех жалоб, при увеличении количества двух жалоб. При РеА энтерогенной этиологии, напротив, по мере нарастания степени активности болезни отмечается уменьшение удельного веса ассоциации двух жалоб при одновременном увеличении удельного веса одной жалобы и ассоциации трех жалоб.

Таблица 4

Сочетание жалоб со стороны ГДЗ в зависимости от активности заболевания, %

Количество жалоб	Больные РА, n=20		Больные РеА урогенной этиологии, n=28			Больные РеА энтерогенной этиологии, n=31		
	Активность заболевания							
	I ст., n=8	II ст., n=12	I ст., n=15	II ст., n=12	III ст., n=1	I с., n=11	II ст., n=16	III ст., n=4
1 жалоба	25	16,7	26,6	16,6	-	36,4	25	50
Ассоциация 2-х жалоб	37,5	66,6	46,6	75	100	45,4	43,7	25
Ассоциация 3-х жалоб	37,5	16,7	26,6	-	-	9,1	25	25
Ассоциация 4-х жалоб	-	-	-	8,3	-	-	-	-
Жалоб нет	-	-	-	-	-	9,1	6,2	-

Следовательно, полученные данные указывают на преобладание удельного веса ассоциаций нескольких жалоб со стороны ГДЗ, выявляемых у больных артритами, при этом следует отметить увеличение удельного веса ассоциаций жалоб и уменьшение веса одной жалобы с нарастанием степени активности заболевания.

Оценка состояния гастродуоденальной зоны также осуществлялась путем эндоскопических исследований. Практически у всех больных были обнаружены те или иные изменения со стороны слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки (табл. 5).

Таблица 5

Эндоскопическая картина гастродуоденальной зоны у больных РА и РеА, %

Характер поражения	РА, n=20	РеА урогенной этиологии, n=22	РеА энтерогенной этиологии, n=25
Хронический гастрит:	100	100	93,5
Катаральный	85	50	77,4
Субатрофический	15	14,3	9,7
Атрофический	-	10,7	3,2
Эрозивный	-	25	3,2
Хронический дуоденит:	45	57,1	51,6
Катаральный	45	32,1	35,5
Субатрофический	-	7,1	12,9
Атрофический	-	3,6	-
Эрозивный	-	14,3	3,2
Эрозии желудка	15	3,6	6,4
Язва желудка и ДПК	-	-	3,2
Язва ДПК	-	-	6,4
Язва желудка	5	-	-
Без патологии	-	-	3,2

Среди обследованных больных с изменением СОЖ хронический гастрит (ХГ) оказался наиболее часто выявляемым эндоскопическим признаком поражения пищеварительной системы. При этом у больных 1-й и 3-й групп катаральная форма хронического гастрита встречалась чаще, чем у пациентов 2-й группы. В то же время эрозивный гастрит и эрозивный дуоденит чаще встречался у пациентов с РеА урогенной этиологии, в этой группе также чаще наблюдались атрофические и субатрофические изменения СОЖ и двенадцатиперстной кишки.

Как видно из таблицы 5, хронический дуоденит выявлялся у 45% больных 1-й, у 59% 2-й и у 44% 3-й группы, причем эрозии слизистая оболочка ДПК отмечаются у 13,6% больных 2-й группы, язвенная болезнь обнаруживалась у 16% больных 3-й группы.

Результаты изучения эндоскопической картины ГДЗ у больных артритами в зависимости от активности заболевания представлены в таблице 6.

Таблица 6

Эндоскопическая картина гастродуоденальной зоны у больных РА и РеА в зависимости от активности заболевания, %

Характер поражения	Больные РА, n=20		Больные РеА урогенной этиологии, n=28			Больные РеА энтерогенной этиологии, n=31		
	Активность заболевания							
	I ст., n=8	II ст., n=12	I ст., n=15	II ст., n=12	III ст., n=1	I ст., n=11	II ст., n=16	III ст., n=4
Хронический гастрит:	100	100	100	100	100	100	87,5	100
Катаральный	87,5	83,3	33,3	66,6	100	81,8	68,7	100
Субатрофический	12,5	16,7	20	8,3		9,1	12,5	-
Атрофический	-	-	20	-		-	6,2	-
Эрозивный	-	-	26,7	25		9,1	-	-
Хронический дуоденит:	37,5	50	80	33,3		45,4	56,2	50
Катаральный	37,5	50	40	25		27,3	37,5	50
Субатрофический	-	-	6,6	8,3		9,1	18,7	-
Атрофический	-	-	6,6	-		-	-	-
Эрозивный	-	-	26,8	-		9,1	-	-
Эрозии желудка	25	8,3	-	8,3		-	6,2	25
Язва желудка и ДПК	-	-	-	-		9,1	-	-
Язва ДПК	-	-	-	-		18,2	-	-
Язва желудка	12,5	-	-	-	-	-	-	-
Без патологии	-	-	-	-	-	-	6,2	-

У больных РА с минимальной степенью активности заболевания отмечалось некоторое преобладание катаральных явлений в СОЖ, а также эрозий и язв желудка. При II степени активности чаще наблюдались субатрофические изменения в СОЖ и катаральный дуоденит. При I степени активности урогенного РеА чаще выявляли субатрофические и атрофические нарушения в СОЖ, воспаление двенадцатиперстной кишки и ее эрозивные изменения. С повышением степени воспалительного процесса в суставах частота выявления катарального гастрита повышалась. Следует отметить, что эрозия желудка одинаково часто наблюдалась при обеих степенях активности заболевания. Что касается энтерогенного РеА, то как можно заметить, катаральный процесс в СОЖ чаще наблюдался при I и III степени активности, дуоденит одинаково часто встречался при всех степенях активности, и если эрозия желудка преобладала при III степени, то язвенный процесс желудка и двенадцатиперстной кишки – при I степени активности заболевания.

Следовательно, эндоскопическое исследование гастродуоденальной зоны у больных РА и РеА указывает на наличие заметных нарушений в их слизистой. При этом если в условиях РА и РеА энтерогенной этиологии на первый план выступает преимущественно поверхностное поражение СОЖ, то при РеА урогенной этиологии отмечается преимущественно глубокое ее поражение.

Таким образом, результаты проведенных проспективных исследований по изучению клинико-функциональных характеристик ГДЗ у больных РеА и РА свидетельствуют о том, что в условиях изучаемых суставных патологий довольно часто наблюдаются нарушения в ГДЗ. При этом отмечается учащение случаев симптомов поражения этой зоны при наличии заметных эндоскопических признаков повреждения СОЖ. Между степенью выраженности симптомов поражения желудка и эндоскопическими признаками существует параллелизм: чем выраженнее симптомокомплекс со стороны ГДЗ, тем глубже морфологические изменения со стороны СОЖ. Выявлена интересная закономерность, свидетельствующая о четкой зависимости указанных нарушений с формой суставной патологии, степенью активности, а также длительности течения заболевания. Наиболее выраженные клинико-функциональные нарушения со стороны желудка отмечаются у больных РА и РеА урогенной этиологии. По данным ряда авторов, геморрагии, эрозии, язвы слизистой оболочки ЖКТ при данной па-

тологии встречаютсяу 50-75% пациентов, длительно, в течение не менее 3-х месяцев, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [5,9]. Пациенты с диспепсией предъявляют жалобы на изжогу, тошноту, тяжесть в желудке. Диспепсия отмечается у 10-30% больных [5,9]. Она может возникнуть как на фоне повреждения слизистой ЖКТ, так и при отсутствии изменений слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. Возникновение побочных эффектов со стороны ЖКТ связано со снижением защитных механизмов слизистой оболочки ЖКТ. Повреждение слизистой оболочки начинается при непосредственном всасывании, так как препараты группы НПВП обладают способностью проникать в кислой желудочной среде в клетки слизистой, нарушая слизисто-бикарбонатный барьер, вызывая обратную диффузию ионов водорода и способствуя повреждению клеток покровного эпителия [3,5].

Выводы

1. Изучение жалоб со стороны ГДЗ у больных артритами выявило преобладание удельного веса ассоциаций нескольких жалоб, при этом с нарастанием степени активности заболевания увеличивался удельный вес ассоциаций жалоб и уменьшалось количество одной жалобы.

2. Как показало эндоскопическое исследование, патология ГДЗ довольно часто сопутствует заболеваниями суставов, кроме того выявлено, что у больных РА и РеА энтерогенной этиологией преобладало поверхностное поражение СОЖ, а у больных урогенным РеА – более глубокое ее поражение.

3. Между степенью выраженности симптомов поражения желудка и эндоскопическими признаками существует параллелизм: чем выраженнее симптомокомплекс со стороны ГДЗ, тем глубже морфологические изменения со стороны СОЖ.

4. Выявлена интересная закономерность, свидетельствующая о четкой зависимости указанных нарушений с формой суставной патологии, степенью активности. Наиболее выраженные клинико-функциональные нарушения со стороны желудка отмечаются у больных РА и РеА урогенной этиологии. Особенно четко прослеживается такая зависимость у больных с более тяжелой степенью активности.

Литература

1. Аснер Т.В., Калягин А.Н. Урогенные реактивные артриты: современные аспекты диагностики и лечения // Соврем. ревматол. – 2010. –№4. – С. 11-15.
2. Белов Б.С., Балабанова Р.М., Манукян С.Г. и др. Инфекции и ревматические болезни: взгляд на проблему в начале XXI века // Вестн. РАМН. – 2008. – №6. – С. 14-18.
3. Каратеев Д.Е. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита // Соврем. ревматол. – 2015. – №9 (1). – С. 84-92.
4. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Муравьев Ю.В. и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА) // Науч.-практ. ревматол. – 2013. – №2. – С. 117-125.
5. Маев И.В., Самсонов А.А., Лежнева Ю.А. и др. Инфекция H. pylori как дополнительный фактор риска развития НПВП-индуцированной гастропатии у больных остеоартрозом // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2009. – №5. – С. 69-72.
6. Поливода С.Н., Якименко В.В, Черепок А.А. Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны у больных ревматоидным артритом: патогенетическая роль Helicobacter pylori, современные подходы к терапии // Крымский тер. журн. – 2006. – №3. – С. 116-119.
7. Черных Т.М. Особенности течения ревматоидного артрита у лиц трудоспособного возраста // Науч.-практ. ревматол. – 2011. – №6. – С. 35-38.
8. Moreland L.W., O'Dell J.R., Paulus H.E. et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial // Arthritis Rheum. –2012. – Vol. 64, №9. – P. 2824-2835.
9. Papatheodoridis G.V., Papadelli D., Cholongitas E. et al. Effect of Helicobacter pylori infection on the risk of upper gastrointestinal bleeding in users of onsteroidal anti-inflammatory drugs // Amer. J. Med. – 2004. – Vol. 116. – P. 601-605.
10. Smolen J., Aletaha D., Bijlsma J.W. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69. – P. 631-637.
11. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis // Lancet. – 2016. – Vol. 388 (10055). – P. 2023-2038.

СОСТОЯНИЕ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ И РЕАКТИВНЫМ АРТРИТАМИ ПО ДАННЫМ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Тухтаева Н.Х., Каримов М.Ш., Сибиркина М.В.

Цель: *изучение состояния гастродуоденальной зоны у больных ревматоидным и реактивным артритами в динамике проводимого лечения.* ***Материал и методы:*** *под наблюдением были 79 больных в возрасте от 18 до 67 лет с I-II-III степенью активности заболевания. Объем исследования больных включал общепринятые клинико-лабораторные исследования, эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки.* ***Результаты:*** *анализ полученных результатов свидетельствует о том, что частота встречаемости жалоб со стороны верхнего этажа брюшной полости у больных ревматоидным и реактивным артритами, имеющих высокую степень активности заболевания, очень высока. У больных ревматоидным и реактивным артритами энтерогенной этиологии преобладало поверхностное поражение слизистой оболочки желудка, а у больных с урогенной этиологией отмечалось более глубокое ее поражение.* ***Выводы:*** *в условиях изучаемых суставных патологий довольно часто наблюдаются нарушения в гепатодуоденальной зоне. При этом отмечается учащение случаев симптомов поражения этой зоны при наличии заметных эндоскопических признаков повреждения слизистой оболочки желудка. Между степенью выраженности симптомов поражения желудка и эндоскопическими признаками существует параллелизм: чем выраженнее симптомокомплекс со стороны гепатодуоденальной зоны, тем глубже морфологические изменения со стороны СОЖ.*

Ключевые слова*: ревматоидный артрит, реактивный артрит, жалобы, поражение гастродуоденальной зоны.*

УДК: 366-002-58.087+611.367.013

ПАТОМОРФОЛОГИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ХОЛЕСТЕРОЗА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Эгамбердиев К.К., Исраилов Р.

Ō'T PUFAGI XOLESTERININING TURLI SHAKLLARINING PATOMORFOLOGIYASI

Egamberdiev K.K., Isroilov R.

PATHOMORPHOLOGY OF VARIOUS FORMS OF GALLBLADDER CHOLESTEROSIS

Egamberdiev K.K., Israilov R.

Urgench branch of Tashkent Medical Academy

Maqsad: *RPAC bo'yicha so'nggi 5 yil ichida operatsiya qilingan xoletsistektomiya materiallari asosida o't pufagi xolesterozining patomorfologik shakllarini o'rganish.* ***Materiallar va usullar:*** *RPAC biopsiya diagnostika bo'limida biz xoletsistektomiya natijasida olib tashlangan 675 ta o't pufagini o'rganib chiqdik, ulardan 146-da o't pufagi xolesterini (CKP) morfologik tashxis qo'yilgan. 21,2% holatlarda xolesteroz xoletsistoz bilan, 4,8% lipomatoz bilan, 2,5% ksantogranulomatoz bilan va 15,8% xolesterin poliplari bilan birlashtirilgan. O't pufagidan bo'laklar olib tashlandi va 10% neytral formalin eritmasida o'rnatildi, suvsizlangandan keyin parafin ichiga quyildi. Gistologik bo'limlar gematoksilin va eozin bilan bo'yalgan kerosin bloklaridan qilingan.* ***Natijalar:*** *lipid to'planishining asosiy joyi ko'pikli hujayralar bo'lib, ular limfa tomirlarining qo'zg'atuvchi va endotelial hujayralari makrofaglarining o'zgarishi natijasida yuzaga keladi. Bir nechta shakllar ta'kidlangan. Diffuz shakli o't pufagi devoridagi yallig'lanish o'zgarishlar fonida chuqur xolesterol infiltratsiyasi bilan birga bo'lgan. Xolesterolning lipomatoz shakli ksantoma hujayralarining degeneratsiyasi va shilliq qavatning villi fibroziga uchradi. Polipous shakllar aslida epiteliya qatlami bilan qoplangan ko'pikli hujayralar konglomeratidir.* ***Xulosa:*** *diffuz shakl o't pufagi devoriga, shu jumladan mushak membranasiga xolesterin esterlari bilan chuqur kirib borgan va odatda, o't pufagi devorida yallig'lanish o'zgarishi fonida davom etadi. Xolesterolning lipomatoz shakli chuqur lezyon, sezilarli yallig'lanish va sklerotik o'zgarishlar, ksantoma hujayralari distrofiyasi va shilliq qavat villi fibrozi bilan birga kelgan.*

Kalit so'zlar: *o't pufagi, xoletsistit, xolesterin, ko'pikli hujayralar, ksantoma hujayralari.*

Objective: *To study the pathomorphological forms of gallbladder cholesterosis based on the operatively removed cholecystectomy material over the past 5 years according to the RPAC.* ***Material and methods:*** *In the RPAC biopsy diagnostic department, we studied 675 gall bladders removed as a result of cholecystectomy, of which gallbladder cholesterosis (CKP) was morphologically diagnosed in 146. In 21.2% of cases, cholesterosis was combined with cholecystosis, in 4.8% with lipomatosis, in 2.5% with xanthogranulomatosis and in 15.8% with cholesterol polyps. Pieces were cut out from the gallbladder and fixed in a 10% solution of neutral formalin; after dehydration, it was poured into paraffin. Histological sections were made from paraffin blocks, which were stained with hematoxylin and eosin.* ***Results:*** *The main place of lipid accumulation is foamy cells, resulting from the transformation of macrophages of adventitious and endothelial cells of lymphatic vessels. Several forms are highlighted. The diffuse form was accompanied by deep cholesterol infiltration against the background of inflammatory changes in the gallbladder wall. The lipomatous form of cholesterosis was accompanied by the degeneration of xanthoma cells and fibrosis of the villi of the mucous membrane. Polypous forms are actually a conglomerate of foamy cells coated with a layer of epithelium.* ***Conclusions:*** *the diffuse form was accompanied by deep infiltration of the gallbladder wall, including the muscular membrane, with cholesterol esters and, as a rule, proceeds against the background of inflammatory changes in the gallbladder wall. The lipomatous form of cholesterosis was accompanied by a deep lesion, significant inflammatory and sclerotic changes, accompanied by dystrophy of xanthoma cells and fibrosis of the villi of the mucous membrane.*

Key words: *gall bladder, cholecystitis, cholesterosis, foam cells, xanthoma cells.*

После того, как в 1923 году W. Boyd установил, что эти отложения представлены, главным образом, эфирами холестерина [1], N. Mendez-Sanchez предложил лаконичный и редкий термин «холестероз», получивший в дальнейшем широкое распространение. Основным резервуаром липидных субстанций в стенке желчного пузыря являются «пенистые клетки», образующиеся в результате трансформации депонирующих липиды тканевых макрофагов, адвентициальных и эндотелиальных клеток лимфатических сосудов [2].

Сведения о распространенности холестероза желчного пузыря немногочисленны и вариабельны. В отделениях хирургического профиля частота заболевания, по разным данным, колеблется от 4,6 до 45% [3]. При ультразвуковом исследовании холестероз желчного пузыря выявляется лишь у 6-8% пациентов без симптоматики и у 12% больных с жалобами диспепсического и болевого характера [5,7]. При наличии конкрементов в желчном пузыре этот процент еще ниже (3,4%) [4,6,8].

Цель исследования

Изучение патоморфологических форм холестероза желчного пузыря на основании оперативно удаленного материала холецистэктомии за последние 5 лет по данным РПАЦ.

Материал и методы

В отделении биопсийной диагностики РПАЦ нами были изучены 675 удаленных в результате холецистэктомии желчных пузырей, из них в 146 морфологически был дитагностирован холестероз желчного пузыря (ХЖП). В 21,2% случаев холесте-

роз сочетался с холецистозом, в 4,8% с липоматозом, в 2,5% с ксантогранулематозом и в 15,8% с холестериновыми полипами. Из желчного пузыря вырезали кусочки и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, после обезвоживания заливали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты исследования

Холестероз желчного пузыря представляет собой поражение стенки желчного пузыря в результате отложения липидов в виде свободного холестерина, холестеринэстеров и циклических предшественников холестерина, сначала преимущественно в слизистой оболочке, а при прогрессировании процесса – в подслизистой основе и мышечной оболочке. Основным местом накопления липидов являются пенистые клетки, образующиеся в результате трансформации макрофагов адвентициальных и эндотелиальных клеток лимфатических сосудов.

На начальной стадии заболевания основные скопления пенистых клеток обнаруживаются в вершинах ворсинок с неизмененным эпителием. Только когда пенистые клетки полностью заполняют все пространство собственной пластинки, образуя форму микрополипа, стромальные элементы практически полностью исчезают. При этом сдавление капиллярного русла приводит к ишемии участка поверхностного эпителия слизистой оболочки и ухудшению его метаболизма. Это сопровождается уменьшением высоты эпителиоцитов, признаками снижения функциональной активности и достаточно часто их десквамацией. В то же время на соседних участках той же ворсинки и в соседних ворсинках происходит накопление пенистых клеток (рис. 1).

В нашем материале макроскопически ХЖП проявлялся в виде серовато-желтой сеточки или крапа на слизистой оболочке с наличием мелких полиповидных разрастаний. Эти изменения обусловлены отложением липидов по ходу лимфатических сосудов с последующим их расширением и формированием псевдоподий на маленьких ножках, выступающих в просвет желчного пузыря и состоящих из пенистых клеток, покрытых слоем цилиндрического эпителия. Нами было диагностировано несколько видов ХЖП.

Диффузная сетчатая форма холестероза характеризуется поражением всей поверхности слизистой оболочки желчного пузыря, при этом макроскопические изменения могут быть от едва заметных до выраженных. При диффузной форме холестероза на фоне серовато-желтой сеточки или крапа нередко можно обнаружить различной величины холестериновые полипы размером 2-6 мм и более. При этом они могут быть одиночные или множественные. Эта форма в ряде случаев сопровождался глубокой инфильтрацией стенки желчного пузыря, включая мышечную оболочку, эфирами ХС и протекает, как правило, на фоне воспалительных изменений стенки желчного пузыря (рис. 2).

При очаговой сетчатой форме холестероза поражался изолированный участок, тогда как остальные участки слизистой оболочки желчного пузыря сохраняют относительно нормальное строение. При поверхностном очаговом ХЖП на отдельных участках, обычно в области шейки, характерная сеточка выражена слабо, а полипы встречаются реже. При этой форме холестероза липидная инвазия менее выражена и захватывает обычно только слизистую оболочку и подслизистую основу (рис. 3). Лишь на отдельных ворсинах могут встречаться очаги деэпителизации. Субэпителиальный слой в этих местах обильно инфильтрирован лимфоцитами, а капилляры расширены. Единичные пенистые клетки обнаруживаются в строме отдельных складок и субэпителиальном слое неизмененной слизистой оболочки. Как правило, пенистые клетки окружены клетками воспалительного инфильтрата и расширенными капиллярами. Это указывает на то, что они не являются пассивными накопителями субстрата, а выполняют определенную роль в тканевой реакции организма. При сформировавшейся диффузной сетчатой форме холестероза пенистые клетки уже полностью заполняют отдельные ворсины. Воспалительный инфильтрат уходит из этих ворсин и смещается к их основанию. Меньше становится в них и кровеносных капилляров. Эпителиальные клетки, покрывающие эти ворсины, находятся в состоянии выраженной дистрофии, тогда как эпителий соседних участков усиленно пролиферирует.

При липоматозной форме ХЖП, с более глубоким поражением, встречались значительные воспалительно-склеротические изменения, сопровождающиеся дистрофией ксантомных клеток и фиброзом ворсинок слизистой оболочки. На этих участках можно наблюдать деэпителизацию ворсин, некроз ксантомных клеток и образование жировых кист. Интенсивность воспалительно-склеротических изменений стенки желчного пузыря возрастает по мере развития дистрофии и исчезновения ксантомных клеток с последующим замещением этих участков фиброзной тканью (рис. 4).

При полипозной форме ХЖП на фоне макроскопически не измененной слизистой оболочки формируются одиночные или многочисленные холестериновые полипы (ХП). Размеры полипов, как правило, не превышают 1 см. При гистологическом исследовании холестериновые полипы представляют собой фактически конгломерат из пенистых клеток, покрытых слоем эпителия. Изучение различных структурных компонентов холестериновых полипов желчного пузыря показывает, что они являются динамически изменяющимися образованиями. Эпителиальные клетки на поверхности ХП могут иметь вид пласта совершенно нормального цилиндрического эпителия. Пенистые клетки внутри полипа также со временем теряют четкость своих границ, многие из них разрушаются, содержимое их выходит во внеклеточное пространство, заполняя собой широкие полости в строме полипа. В ряде случаев может наблюдаться некроз холестериновых полипов с образованием тка-

невого детрита, который элиминируется в просвет желчного пузыря. Длительное течение ХЖП может осложняться присоединением воспалительного процесса. Воспаление имеет асептический характер, так как по данным бактериологического исследования операционного материала желчных пузырей не удается отметить рост микрофлоры. Интенсивность воспалительно-склеротических изменений стенки желчного пузыря возрастает по мере развития дистрофии и исчезновения ксантомных клеток с последующим замещением этих участков фиброзной тканью.

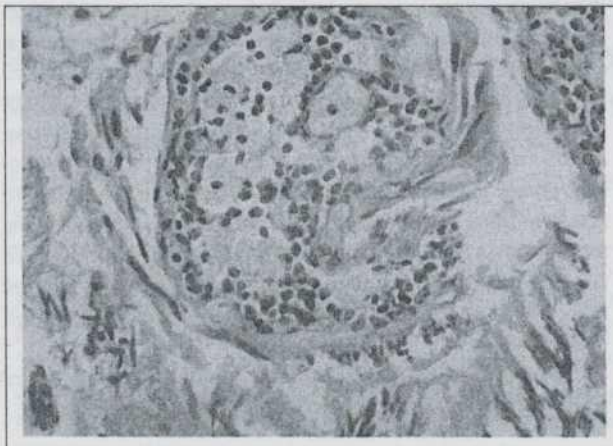


Рис. 1. Появление пенистых клеток в собственной пластинке ворсин желчного пузыря. Окраска гематоксилином и эозином. Х: 10х40.



Рис. 2. Диффузное хроническое воспаление стенки желчного пузыря. Окраска гематоксилином и эозином. Х: 10х10.



Рис. 3. Пенистые клетки в слизистой и подслизистой оболочках желчного пузыря. Окраска гематоксилином и эозином. Х: 10х10.



Рис. 4. Диффузное расположение пенистых клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Х: 10х40.

Выводы

1. Основным местом накопления липидов являются пенистые клетки, образующиеся в результате трансформации макрофагов адвентициальных и эндотелиальных клеток лимфатических сосудов.

2. Диффузная форма сопровождался глубокой инфильтрацией стенки желчного пузыря, включая мышечную оболочку, эфирами холестерина и протекает, как правило, на фоне воспалительных изменений стенки желчного пузыря.

3. Липоматозная форма холестероза сопровождалась глубоким поражением, значительными воспалительно-склеротическими изменениями, сопровождающимися дистрофией ксантомных клеток и фиброзом ворсинок слизистой оболочки.

4. При гистологическом исследовании холестериновые полипы представляют собой фактически конгломерат из пенистых клеток, покрытых слоем эпителия.

Литература

1. Галкин В.А. Современные представления патогенеза холелитиаза как основа принципов профилактики билиарной патологии // Тер. арх. – 2003. – №1. – С. 6-9.
2. Иванченкова Р.А., Измайлова Т.Ф., Лемина Т.Ф. Холестероз желчного пузыря (клиника, диагностика, лечение) // Клин. мед. – 1997. – №5. С. 46-52.
3. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. – М.: Анахарсис, 2004. – 200 с.
4. Королев Б.А., Пиковский Д.Л. Экстренная хирургия желчных путей. – М.: Медицина, 1990. – 240 с.
5. Осадчук М.А., Гераськина Т.В. Хронический холецистит некоторые у лиц молодого возраста // Клин. мед. – 1993. – №1. – С. 25-27.4
6. Полунин Т.Е. Желчнокаменная болезнь // Леч. врач. – 2005. – №2. – С. 34-38.
7. Циммерман Я.С. Хронический холецистит и хронический панкреатит: Очерки клинической гастроэнтерологии. – Пермь: ПГМА, 2005. – Вып. 2. – С. 251-258.
8. Cerdan F., Gabaudan C., Soulier B., Richez P. Rare complications from laparoscopic cholecystectomy // J Radiol. – 2010. – Vol. 91, №12-C1. – P. 1265-1267.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ХОЛЕСТЕРОЗА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Эгамбердиев К.К., Исраилов Р.

Цель: *изучение патоморфологических форм холестероза желчного пузыря на основании оперативно удаленного материала холецистэктомии за последние 5 лет по данным РПАЦ.* ***Материал и методы:*** *в отделении биопсийной диагностики РПАЦ нами были изучены 675 удаленных в результате холецистэктомии желчных пузырей, из них в 146 морфологически был дитагностирован холестероз желчного пузыря (ХЖП). В 21,2% случаев холестероз сочетался с холецистозом, в 4,8% с липоматозом, в 2,5% с ксантогранулематозом и в 15,8% с холестериновыми полипами. Из желчного пузыря вырезали кусочки и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, после обезвоживания заливали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином.* ***Результаты:*** *основным местом накопления липидов являются пенистые клетки, образующиеся в результате трансформации макрофагов адвентициальных и эндотелиальных клеток лимфатических сосудов. Выделено несколько форм. Диффузная форма сопровождался глубокой инфильтрацией холестерином на фоне воспалительных изменений стенки желчного пузыря. Липоматозная форма холестероза, сопровождалась дистрофией ксантомных клеток и фиброзом ворсинок слизистой оболочки. Полипозные формы представляют собой фактически конгломерат из пенистых клеток, покрытых слоем эпителия.* ***Выводы:*** *диффузная форма сопровождался глубокой инфильтрацией стенки желчного пузыря, включая мышечную оболочку, эфирами холестерина и протекает, как правило, на фоне воспалительных изменений стенки желчного пузыря. Липоматозная форма холестероза сопровождалась глубоким поражением, значительными воспалительно-склеротическими изменениями, сопровождающимися дистрофией ксантомных клеток и фиброзом ворсинок слизистой оболочки.*

Ключевые слова: *желчный пузырь, холецистит, холестероз, пенистые клетки, ксантомные клетки.*

ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАР ЎЛИМИДА ЎТКИР ЁҒЛИ ГЕПАТОЗНИНГ КЛИНИК-МОРФОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Эшбаев Э.А., Исроилов Р.И., Хошимов Б.Л., Бобоев Х.Н.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОСТРОГО ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА ПРИ СМЕРТИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Эшбаев Э.А., Исроилов Р.И., Хошимов Б.Л., Бобоев Х.Н.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PROPERTIES OF ACUTE FATTY HEPATOSIS IN THE DEATH OF PREGNANT WOMEN

Eshbaev E.A., Isroilov R.I., Khoshimov B.L., Boboev H.N.

Тошкент тиббиёт академияси, РПАМ

Цель: *клинико-морфологическое исследование случаев аутопсии материнской смертности у беременных, умерших от острого жирового гепатоза (охриплости).* ***Материал и методы:*** *при вскрытии обнаружено развитие ДВС-синдрома в виде белизны, бледности кожи, многочисленных мелкоточечных сгустков крови на коже, слизистых и серозных полах, многочисленных тромбозов в капиллярах.* ***Результаты:*** *при гистологическом исследовании гепатоциты обнаруживаются в центре миндалин, капиллярах и крупных пузырях, а также в ядре. Фрагментированная архитектоника печени, портальных трактов и мачт печени не нарушена. Центральные венозные синусоиды расширенны и полны, определено, что в полости Диссе имеются так называемые липоциты.* ***Выводы:*** *ядра гепатоцитов имеют округлую и овальную форму, расположены преимущественно в центре клетки, где хроматин распределен равномерно. Поражение других органов проявляется жировой инфильтрацией эпителия почечных кривых паровых трубок, эпителия экзокринных желез поджелудочной железы и жировой инфильтрацией субэндокардиальных кардиомиоцитов сердца.*

Ключевые слова: *беременность, токсикоз, аутопсия, гепатоз, жировая дистрофия печени, материнская смертность.*

Objective: *Clinical and morphological study of autopsy cases of maternal mortality in pregnant women who died from acute fatty hepatosis (hoarseness).* ***Material and methods****: autopsy revealed the development of DIC-syndrome in the form of whiteness, pallor of the skin, numerous small-point blood clots on the skin, mucous and serous floors, numerous thrombosis in the capillaries.* ***Results:*** *during histological examination, hepatocytes are found in the center of the tonsils, capillaries and large blisters, as well as in the nucleus. The fragmented architectonics of the liver, portal tracts and liver masts are not disturbed. The central venous sinusoids widened and full, it is determined that there are so-called lipocytes in the Disse cavity.* ***Conclusions:*** *nuclei of hepatocytes have a round and oval shape, located mainly in the center of the cell, where chromatin is evenly distributed. Damage to other organs is manifested by fatty infiltration of the epithelium of the renal curves of the steam tubes, the epithelium of the exocrine glands of the pancreas and fatty infiltration of the subendocardial cardiomyocytes of the heart.*

Key words: *pregnancy, toxicosis, autopsy, hepatosis, fatty liver disease, maternal mortality.*

Тадқиқот мақсади

1857 йилда туғруқдан кейинги даврда ўлган аёлда биринчи бўлиб аёлларда жигарнинг ўткир ёғли дистрофияси ташҳиси қўйилган. 1940 йили H.L. Sheehan ҲЎЁГ ни нозологик шакл сифатида тавсифлаб, жигарнинг ўткир сариқлик акушерлик атрофияси касаллиги деб номлаган ва унга хос тавсиф берган [1,6]. ҲЎЁГда ўлим жуда юқори бўлиб 90-100 фоизни ташкил этади. Ушбу касаллик ҳомиладорликда кам учровчи патология бўлиб: битта ҳолат 13 328 туғруққа тўғри келади [3,4]. ҲЎЁГнинг этиологияси ва патогенези хозирги пайтгача етарлича ўрганилмаган. Аксарият муаллифларнинг фикрига кўра, ҲЎЁГ митохондриал цитопатияларга кириб [2,5,7], унда жигарнинг ёғли бузилиши буйраклар, мушаклар, асаб тизими, ошқозон ости бези ва юрак каби бошқа органлар ва тизимларни шикастловчи, митохондрия тизимли патологиясининг кўриниши ҳисобланади. Маълумки, митохондрияларда оқсиллар парчаланиши ҳисобига барча қайта ўзгариш ва энергия тўпланиш реакциялари содир бўлиб, углеводлар парчаланиши эса юз бермайди. Митохондрияларда оксидланишли фосфорланиш ёғ кислоталарининг парчаланиши ва специфик ферментлар ҳамда АТФ синтезланиши (ёғ кислоталарининг 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназаси) билан кечади. ҲЎЁГ ва бошқа касалликлар ривожланиши асосида ётадиган, ҳамда ҲЎЁГ билан касалланган аёллар ва уларнинг эрлари орасида ўтказилган ирсий текширишлар ёрдамида исботланган митохондриал цитопатия гуруҳига мансуб, ушбу ферментларнинг ирсий етишмаслиги билан боғлиқ назария бор. 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа ферменти синтезига жавоб берувчи чақирилган экспрессия мутант гени ирсий нуқсон бўйича гетерозиготали аёлларда ифодаланиши оқибатида исботланди.

Ушбу ишда ҲЎЁГ ташҳиси билан оналар ўлимининг аутопсия ҳолатини клиник-морфологик ўрганиш мақсад қилиб олинган.

Материаллар ва усуллар

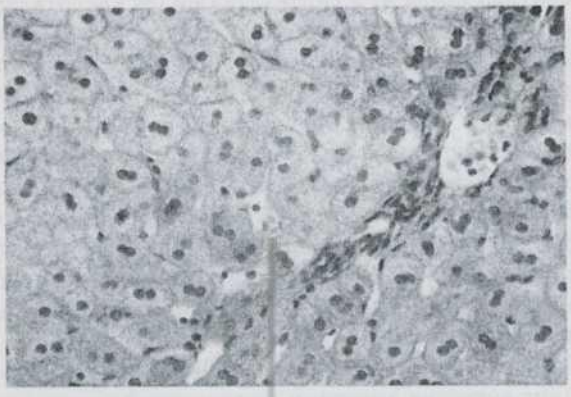
Ўлган аёл 24 ёш, ҳомиладорлик вақтида токсикоз, анемия ва 12 бармоқ ичак яра касаллиги билан оғриган. Ҳомиладорлигининг 24 ҳафтасида суст кечувчи токсикоз фонида касалликнинг биринчи са-

рик олди даври қўйилган ва клиник жиҳатдан қуйидагилар аниқланган: ҳолсизлик, лоҳаслик, кўнгил айниши, қусиш, ноқулайликларни сезиш ва қориндаги оғриқлар. Ҳомиладорликнинг 25 ҳафтасида қуйидаги ҲЎЁГнинг ривожланиш даври ташҳиси қўйилди, яъни бевосита ўлим сабаби ҳисобланувчи интенсив сариқлик, жигилдон қайнаши ва кўп маротаба ошқозондан қон кетиши ва постгеморрагик анемиянинг ривожланиши билан, геморрагик ва ДВС синдромлар кузатилди. Аутопсияда: оқариш, терисининг хиралашиши, терида, шиллиқ ва сероз қаватларда кўплаб майда нуқтали қон қуйилишлар, майда томирларда кўплаб тромбозлар кўринишидаги ДВС синдромнинг ривожланиши аниқланди. Аутопсия вақтида бўлакчалар 2х2 см ўлчамда кесилиб, 10 фоизли нейтрал формалинда фиксацияланди. Концентрацияси юқорилаб борувчи спиртда сувсизлантирилгандан сўнг парафинга қўйилди. Гистологик кесмалар депарафинизациядан сўнг гематоксилин ва эозин бўёғи билан бўялди.

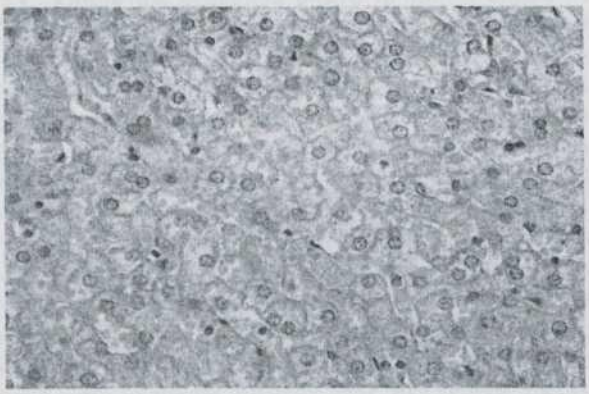
Натижа ва муҳокамалар

Биз ҳомиладорликнинг 26 ҳафтасида ривожланган, ҲЎЁГнинг клиник-морфологик исботланган оналар ўлимининг аутопсия ҳолатини тасвирлаймиз [9]. Анамнезига кўра бу аёлда ушбу касаллик икки босқичда ривожланганлиги аниқланган. Суст кечган гестоз фонидаги ҳомиладорликнинг 24 ҳафтасида касалликнинг дастлабки сариқлик олди даври аниқланиб, клиник жиҳатдан холсизлик, лоҳаслик, кўнгил айниши, қусиш, ноқулайлик сезиш ва қориндаги оғриқлар каби белгилар кузатилди. Мазкур клиник белгилар аутопсияда қизилўнгач, ошқозон ва 12 бармоқ ичак шиллиқ қаватида эрозиялар ва яралар аниқланиши билан асосланган.

Ҳомиладорликнинг 25-ҳафтасида кучли сариқлик кўринишида намоён бўлувчи ҲЎЁГ ривожланишининг навбатдаги босқичига ташхис қўйилди. Жигилдон қайнаши жуда кучли ривожланиб, кўпинча қаҳва қуйқасисимон қусиш билан якунланган. Гематин аралашмаси билан қусиш пайдо бўлиши ҳомиладорликнинг ушбу патологиясида шубҳаланишга асос бўлувчи қизилўнгач ва ошқозондан қон кетишининг муҳим белгиси бўлиши мумкин. Касалликнинг ушбу босқичида беморда зўрайиб борувчи жигар етишмовчилиги, хуш йўқолиши билан кечувчи энцефалопатия кузатилди. Қон таҳлили томонидан лейкоцитоз, тромбоцитопения, гемоглобин ва эритроцитлар миқдорининг камайиши қайд этилди. Митохондриал цитопатия учун аниқланган биокимёвий текширувдаги хос ўзгаришлар, жумладан ҲЎЁГ учун Кребс циклининг бузилиши билан боғлиқ гипогликемия ривожланиши, гипераммониемия, метаболик ацидоз ва сийдик кислотанинг юқори концентрацияси хос. Жигар макроскопик текширилганда унинг катталашганлиги, вазни 1780 гр, консистенцияси юмшоқ, юзаси ва жигар тўқимаси кесимида оч-қизил тусли сариқ рангли, баъзи соҳалари майда-майда мускатсимон кўринишида бўлиши қайд этилди. Гистологик текширувда гепатоцитлар бўккан, майда ва йирик ёғ томчилари ва ядроси марказда жойлашган. Жигарнинг бўлакчали архитектоникаси, портал трактлари ва жигар устунчалари бузилмаган. Марказий вена ва синусоидлар кенгайган ва тўлақонли, Диссе бўшлиғида бўккан липоцитлар борлиги аниқланади. Купфер ҳужайралари бироз гипертрофияланган, баъзиларининг цитоплазмасида фагоцитланган киритмалар аниқланади. ҲЎЁГнинг дастлабки босқичларида гепатоцитлар йирик, полигонал шаклда бўлиб, цитоплазмаси ультраструктур органеллаларнинг майда томчили бўкиши ҳисобига хиралашган (1-расм). Гепатоцитлар ядроси нисбатан майда, юмалоқ шаклда, икки ядроли ҳужайралар аниқланади. Портал трактда лимфогистиоцитар ҳужайралар пролиферацияси аниқланади. Касалликнинг кечки муддатларида гепатоцитларнинг диффуз бўкиши ва тиниқлашуви фонида синусоидларнинг кенгайиши ва тўлақонлилиги (2-расм), диапедез қон қуйилиш ўчоқлари аниқланади. Гепатоцитлар бўкиб, цитоплазмаси айниқса перинуклеар соҳада майда томчили ёғ тўпланиши туфайли оч тусга киради. Гепатоцитларнинг ядролари касалликнинг олдинги босқичига нисбатан янада гипохром ва хроматин миқдори камаяди.



1 расм. ҲЎЁГнинг сариқлик олди даври. Гепатоцитлар цитоплазмасининг оч рангга кириши. Бўёқ: Г-Э. Кат: 10х40.



2 расм. ҲЎЁГнинг сариқлик даври. Гепатоцитларнинг диффуз майда томчили ёғли дистрофияси. Бўёқ: Г-Э. Кат:: 10х40

Иккинчи ва учинчи функционал соҳаларнинг гепатоцитлари майда томчили ёғли дистрофия ҳисобига бирмунча катталашади. Алоҳида гепатоцитларда ёғли гепатоцитлар диффуз жойлашади ва ҳужайрага кўпикли кўриниш беради. Бошқа гепатоцитларда майда ёғли томчилар асосан перинуклеар соҳада жойлашган. Гепатоцитларнинг ядролари юмалоқ ва овал шаклда бўлиб, асосан хроматини бир текис тақсимланган ҳужайра марказида жойлашади. Бошқа органларнинг шикастланиши буйрак эгри бугри найчалари эпителийсининг ёғли инфилтрацияси, меъда ости бези экзокрин безлари эпителийси ва юракнинг субэндокардиал кардиомиоцитларининг ёғли инфилтрацияси билан ифодаланган. Шунингдек, ушбу касалликка шиллиқ ва сероз қаватларга майда нуқтали қон қуйилиши ва ДВС синдроми хос белги бўлди.

Хулосалар

1. ҲЎЁГнинг биринчи сариқлик олди даврида холсизлик, лоҳаслик, кўнгил айниши, қусиш, ноқулайлик сезиш ва қоиндаги оғриқлар каби клиник белгилар диффуз майда томчили ёғли дистрофия билан бирга кечди.
2. ҲЎЁГнинг иккинчи сариқлик даврида асосий патоморфологик ўзгаришлар жигарда диффуз тарқалган ёғли дистрофия кўринишида, ядро тузилмаларининг некробиози, синусоидларнинг кучли тўлақонлиги ва диапедез қон қуйилиш ўчоқлари билан ривожланди.
3. ҲЎЁГнинг иккинчи даврида дистрофик ва деструктив жараёнлар миокард субэндокардиал соҳасида ва буйракда эгри бугри найчалар эпителийсининг майда томчили ёғли дистрофияси кўринишида бошқа паренхиматоз органларга тарқалган.

Адабиётлар

1. Башмакова Н.В., Пунгина М.Ю., Ерофеев Е.Н. Внутрипечёночный холестаз беременных – предиктор желчнокаменной болезни? // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – №3. – С. 75-78.
2. Горшкова З.А. Внутрипечёночный холестаз беременных // Medicus Amicus. – 2008. – №5. – С. 2-3
3. Дудук Н.И., Кравчук Р.И., Зиматкин С.М. Морфофункциональные изменения печени и возможность их коррекции у потомства крыс с холестазом // Морфология. – 2015. – Т. 147, №1. – С 48-53.
4. Жмуровская Л.С., Рогачёва Т.А., Юровский Н.Н. Использование Урсосана при высоком цитолизе гепатоцитов у больных острой формой вирусного гепатита // Медицинские новости. – 2004. – №2. – С. 62-65.
5. Ключаева А.А., Вавилова Л.В. Внутрипечёночный холестаз беременных // Здравоохранение. – 2007. – с 234.
6. Кузмин В.Н., Серобян А.Г. Острый жировой гепатоз беременных, Москва, Мед. Университет,«Издат-во «Династия», 2007, № 6, стр 82-87
7. Пальгова, Л. К. Болезни печени, связанные с беременностью: Клинические рекомендации общества акушеров – гинекологов Санкт-Петербурга и СЗФО и Санкт-Петербургского общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов Эко-Вектор, 2017.– 47 с.
8. Семененко, И.А. Морфологическая диагностика заболеваний печени с применением атомно-силовой микроскопии // Вестник морфологии. – 2006. – Т. 130, № 5. – С. 63–64.
9. Юрчук О.В., Титаренко Б.Ф. Возможности использования цитологического метода исследования при половых преступлениях // Вестник судебной медицины. – 2012. – Т. 1, № 3. – С. 38–40.

ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАР ЎЛИМИДА ЎТКИР ЁҒЛИ ГЕПАТОЗНИНГ КЛИНИК-МОРФОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Эшбаев Э.А., Исроилов Р.И.,
Хошимов Б.Л., Бобоев Х.Н.

Мақсад: ушбу ишда ҳомиладор аёллар ўткир ёғли гепатозидан (ҲЎЁГ) вафот этган оналар ўлими аутопсия ҳолатларининг клиник-морфологик текшируви ўтказилган. ***Материаллар ва усуллар:*** аутопсияда оқариш, терисининг хиралашиши, терида, шиллиқ ва сероз қаватларда кўплаб майда нуқтали қон қуйилишлар, майда томирларда кўплаб тромбозлар кўринишидаги ДВС синдромнинг ривожланиши аниқланди. Аутопсия вақтида бўлакчалар 2х2 см ўлчамда кесилиб, 10 фоизли нейтрал формалинда фиксацияланди. Концентрацияси юқорилаб борувчи спиртда сувсизлантирилгандан сўнг парафинга қўйилди. Гистологик кесмалар депарафинизациядан сўнг гематоксилин ва эозин бўёғи билан бўялди. ***Натижалар:*** гистологик текширувда гепатоцитлар бўккан, майда ва йирик ёғ томчилари ва ядроси марказда жойлашган. Жигарнинг бўлакчали архитектоникаси, портал трактлари ва жигар устунчалари бузилмаган. Марказий вена ва синусоидлар кенгайган ва тўлақонли, Диссе бўшлиғида бўккан липоцитлар борлиги аниқланади. ***Хулоса:*** гепатоцитларнинг ядролари юмалоқ ва овал шаклда бўлиб, асосан хроматини бир текис тақсимланган ҳужайра марказида жойлашади. Бошқа органларнинг шикастланиши буйрак эгри бугри найчалари эпителийсининг ёғли инфилтрацияси, меъда ости бези экзокрин безлари эпителийси ва юракнинг субэндокардиал кардиомиоцитларининг ёғли инфилтрацияси билан ифодаланган.

Калит сўзлар: ҳомиладорлик, токсикоз, аутопсия, гепатоз, жигарнинг ёғли дистрофияси, оналар ўлими.

УДК: 613.2-616.231-089.85.001.36

ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ И ПРИЧИН ОСЛОЖНЕНИЙ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТРАХЕОСТОМИИ

Эшонходжаев О.Д., Худайбергенов Ш.Н., Ибадов Р.А., Ёрмухаммедов А.А.

TRAHEOSTOMIYANING TURLI USULLARIDAN KEYINGI ASORATLARNING SABABLARI VA CHASTOTALARINI FAKTORLI BAHOLASH

Eshonxodjaev O.D., Xudaybergenov Sh.N., Ibadov R.A., Yormuhammedov A.A.

CONSOLIDATED FACTOR ANALYSIS OF THE FREQUENCY AND CAUSES OF COMPLICATIONS AFTER VARIOUS METHODS OF TRACHEOSTOMY

Eshonhodjaev O.D., Khudaybergenov Sh.N., Ibadov R.A., Yormuhammedov A.A.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинской центр хирургии им. акад. В. Вахидова»

Maqsad: *turli xil traxeostomiyalardan keyingi asoratlar tahlili va ularning rivojlanish xavf omillarini baholash.* ***Materiallar va usullar:*** *1976 yildan 2019 yilgacha traxeostomiyadan so'ng 442 bemorda N.N.ning intensiv terapiya va reanimatsiya bo'limida davolangan kasallik tarixlarini retrospektiv tahlil qilish. akad V. Vohidov. Bemorlarning yoshi 10 dan 72 yoshgacha, o'rtacha yoshi 44 ± 14 yosh edi. 149 erkak (33,71%), ayollar - 293 (66,29%).* ***Natijalar:*** *teri orqali traxeostomiya bilan, xavf omillaridan birining mavjudligi asoratlarni 2,1% dan (aniqlanmagan 77 ta bemorning bittasida) 10% gacha (bitta omil bo'lgan 10 ta bemorning bittasida), ikkita omil kombinatsiyasi bilan - 37 tagacha oshiradi., 5% (8 ta bemorning 3 tasida), uchta yoki to'rttasi - 66,7% gacha (3 ta bemorning 2 tasida).* ***Xulosa:*** *an'anaviy usulda tug'ruq darajasi 19,4%, teri orqali - 12,7%, bu ko'rsatkich nafaqat bemorlarning umumiy holatiga (mos ravishda 9,4 va 4,2%), balki texnik xususiyatlariga ham bog'liq. Turli xil xavf omillari fonida manipulyatsiyalarni amalga oshirish (10.1 va 8.5%).*

Kalit so'zlar: *o'pkaning sun'iy ventilyatsiyasi, teri orqali traxeostomiya, fibrobronchoskopiya, traxeya stenozi.*

Objective: *To conduct a summary analysis of complications after various options for tracheostomy. To assess the risk factors for complications after a tracheostomy and to study the frequency of complications of a tracheostomy depending on the presence of risk factors. The article presents the results of a full-scale study to identify risk factors for complications after various options for tracheostomy and to determine the prospects for their prevention in patients who were on prolonged mechanical ventilation (PMV). A retrospective analysis of case histories of 442 patients after performing a tracheostomy in the period from 1976 to 2019 in the intensive care unit and intensive care department of the RSNPMTSH them. Acad. V. Vakhidova. The age of patients in the study ranged from 10 to 72 years, the average age was 44±14 years. There were 149 men (33.71%), 293 women (66.29%) trachea.*

Key words*: prolonged mechanical ventilation, percutaneos tracheostomy, bronchoscopy , tracheal stenosis.*

В некоторых исследованиях задокументировано значительное увеличение числа пациентов (на 11%), нуждающихся в искусственной вентиляции легких, у взрослого населения до 314 на 100 тыс., причем наибольшее увеличение наблюдается в младшей возрастной группе (увеличение на 19% для взрослых в возрасте 18-64 лет). Наблюдательные исследования подтверждают, что 10% пациентов на ИВЛ подвергаются трахеостомии, но существуют значительные разногласия в отношении оптимального времени и показаний [2,4,9,17].

Поскольку основным показанием к трахеостомии является острая дыхательная недостаточность, показатели смертности у пациентов с трахеостомией высоки, по данным B.D. Freeman и соавт. [6], составляют 20,6%. Также, по данным авторов, пациенты после трахеостомии были более ресурсоемкими, о чем свидетельствуют более длительный срок пребывания их в отделении интенсивной терапии, более высокие общие расходы на долгосрочный уход и реабилитацию.

Частота встречаемости посттрахеостомического стеноза среди интубированных пациентов колеблется от 10 до 22%, при этом тяжелая степень стеноза наблюдается у 1-2% из них [18]. Длительная интубация может привести к стенозу трахеи на различных ее уровнях, но наиболее распространенными участками являются места, где манжета эндотрахеальной трубки контактирует со стенкой трахеи и в месте стомы трахеи после процедуры трахеостомии. Стеноз трахеи после трахеостомии чаще всего является результатом ненормального заживления раны с избыточным образованием грануляционной ткани вокруг места трахеальной стомы; избыточная грануляционная ткань может также развиваться над переломом хряща, что может произойти во время процедуры трахеостомии [3,18].

Повреждение хряща также может быть вызвано механическим воздействием на трахеальную трубку в области стомы из-за неподдерживаемого веса прикреплений вентилятора, что вызывает «некроз давления» [1]. В недавнем обзоре инфицирование раны также было представлено в качестве причинного фактора в 42% случаев стеноза стомы после открытой трахеостомии [12].

Исследование, проведенное S. Norwood и соавт. [10] среди 48 пациентов в течение 30 месяцев после чрескожной трахеостомии с использованием компьютерной томографии трахеи, показало, что только у 1 (2%) развился тяжелый стеноз трахеи, в то

время как стеноз от легкого до умеренного был обнаружен у 14 (29,3%) обследованных.

Ожирение было упомянуто как сосуществующее основное состояние в 14% случаев, описанных S. Cavaliere и соавт. [5]. По мнению авторов, ожирение также коррелирует с увеличением окружности шеи, что повышает риск травмы и перелома хряща во время процедуры трахеостомии. Однако нам не удалось найти никаких других исследований, связывающих ожирение с риском развития стеноза трахеи.

Распространенность сахарного диабета в нескольких исследованиях у пациентов с посттрахеостомическим стенозом трахеи колеблется от 10 до 23%, в то время как сердечно-сосудистые заболевания наблюдаются в 17,5-46% случаев [5,8]. По данным N. Zias и соавт. [18], сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания проявляются как сопутствующие у одного из трех пациентов. Пациенты с сахарным диабетом или сердечно-сосудистыми заболеваниями могут иметь микрососудистую окклюзию, которая способствует региональной ишемии, вызванной давлением в манжете трахеостомической трубки. Такой же эффект региональной ишемии можно ожидать в ситуациях низкого перфузионного давления [13-15].

Морфологические изменения при длительной искусственной вентиляции легких варьируют от повреждения эпителия с образованием трансмурального некроза до эрозии стенки трахеи с образованием свища между пищеводом и трахеей [7].

Одним из важных патогенетических факторов и триггерным механизмом, приводящим к развитию заболевания, является повреждение стенки трахеи, сопровождаемое инфекцией и развитием гнойно-некротического процесса, в результате которого образуется рубец [7,16].

Опыт по выполнению трахеостомий у пациентов после перенесенных расширенных операций в торакоабдоминальной и сердечно-сосудистой хирургии, накопленный в РСНПМЦХ им. В. Вахидова более чем за 30 лет, позволил нам провести полномасштабное исследование по выявлению факторов риска развития осложнений после этих манипуляций и определить перспективы их профилактики.

Следует сразу же обратить внимание на то, что трахеостомия производилась у пациентов, находившихся на пролонгированной ИВЛ (ПИВЛ) с осложненным течением послеоперационного периода вследствие развития полиорганной недостаточности (ПОН). Как известно, именно эти пациенты являются наиболее сложными для лечения, с высокими показателями летальности. То есть трахеостомия в некоторых клинических ситуациях выполнялась на фоне молниеносно развившихся генерализованных форм инфекций, фибринолитических кровотечений и т.д., что само по себе влияло на осложнения от самой манипуляции [11].

С другой стороны, проведение наиболее безопасной трахеостомии у пациентов с ПОН требует детализации причин развития осложнения после различных видов трахеостомий и совершенствование методики ее выполнения.

Цель исследования

Анализ осложнений после различных вариантов трахеостомии и оценка факторов риска их развития.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 442 больных после выполнения трахеостомии в период с 1976 по 2019 гг., находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии РСНПМЦХ им. акад. В. Вахидова. Критериями включения пациентов в исследование явились проявления дыхательной недостаточности в периоперативном периоде: состоявшаяся или угрожающая обструкция верхних дыхательных путей и необходимость респираторной поддержки у больных, находящихся на ПИВЛ (ОНМК, ОРДС, компартмент-синдром и др.). Возраст больных – от 10 до 72 лет, средний возраст – 44±14 лет. Мужчин было 149 (33,71%), женщин – 293 (66,29%).

У всех больных при выполнении трахеостомии использовалось горизонтальное положение тела на спине с валиком под плечами, вскрытие просвета трахеи выполняли между 2-м и 3-м полукольцами на фоне общей анестезии при строгом соблюдении правил асептики и антисептики. Трахеостомию проводили в сроки от 1-х до 15 суток ИВЛ, общая медиана равнялась 5 суткам.

Результаты исследования

Осложнения после трахеостомии наблюдались у 63 пациентов (табл. 1), из них после традиционного способа – у 54 (19,4%), после ПТС – у 9 (12,7%). В среднем на одного больного приходилось соответственно 2,0 и 1,9 осложнений. Как видно из таблицы 1, кровотечение имело место у 21 (7,6%) пациента после ТТС и у 3 (4,2%) после ПТС; повреждение слизистой трахеи наблюдалось соответственно у 31 (11,2%) и 5 (7,0%) больных. Наибольшее количество случаев в обеих группах пришлось на инфекционные осложнения: у 36 (12,9%) после ТТС и 6 (8,5%) после ПТС. Реже встречались подкожные эмфиземы лица и шейной области, которые отмечались соответственно у 18 (6,5%) и 2 (2,8%) больных. Ложный ход наблюдался только у 1 (1,4%) пациента после ПТС.

Таблица 1

Структура и частота осложнений трахеостомии, абс. (%)

Осложнение	Традиционная ТС	Перкутанная ТС
Кровотечение	21 (7,6)	3 (4,2)
Ложный ход	-	1 (1,4)
Повреждение слизистой трахеи	31 (11,2)	5 (7,0)
Инфекционные осложнения	36 (12,9)	6 (8,5)
Эмфизема	18 (6,5)	2 (2,8)
Количество осложнений	106 (17)	
Число больных с осложнениями	54 (19,4)	9 (12,7)
Среднее количество осложнений на одного больного	2,0 (1,9)	

Таким образом, осложнений после ТТС не было у 80,6% пациентов, после ПТС – у 87,3% (рис. 1).

Более полные данные о причинно-следственной связи при развитии наиболее часто встречающих осложнений представлены в таблицах 2, 3.



Рис. 1. Распределение больных с осложнениями после трахеостомии.

Так, при распределении больных по причине кровотечений после трахеостомии (табл. 2) кровотечение наблюдалось у 11 (4,0%) пациентов после ТТС и у 2 (2,8%) – после ПТС. Кровотечение на фоне инфекционного процесса трахеобронхиального дерева отмечалось у 5 (1,8%) пациентов после ТТС и у 1 (1,4%) – после ПТС. Кровотечение на фоне генерализованной инфекции и ПОН было только у 5 (1,8%) пациентов после ТТС. Всего с кровотечениями был 21 (7,6%) пациент после ТТС и 3 (4,2%) – после ПТС.

Таблица 2

Распределение больных по причине кровотечений после трахеостомии, абс. (%)

Показатель	Традиционная	Перкутанная ТС
Кровотечение при выполнении трахеостомии	11 (4,0)	2 (2,8)
Кровотечение на фоне инфекционного процесса, связанного с трахеостомией	5 (1,8)	1 (1,4)
Кровотечение на фоне инфекционного процесса, связанного с длительной ИВЛ, сепсисом и ПОН	5 (1,8)	-
Всего	21 (7,6)	3 (4,2)

Распределение больных по причине инфекционных осложнений после трахеостомии (табл. 3) показало, что инфекционные осложнения в области трахеостомии с распространением на слизистую трахеи наблюдались у 12 (4,3%) пациентов после ТТС и у 3 (4,2%) – после ПТС. Инфекционные осложнения на фоне ПИВЛ, бронхолегочных осложнений, сепсиса и ПОН имели место соответственно у 24 (8,6%) и 6 (8,5%) больных. Таким образом, с инфекционным осложнением после ТТС было 36 (12,4%) больных, после ПТС – 6 (8,5%).

Наиболее принципиальным аспектом, на наш взгляд, представляется анализ сводной частоты осложнений, связанных с техническими погрешностями при выполнении ТС и общим статусом пациентов. Как видно из рис. 2, технические погрешности трахеостомии имели место в 10,1% случаев при ТТС и в 8,5% – при ПТС, а осложнения на фоне общего статуса пациентов отмечались соответственно в 9,4 и 4,2% случаев.

Таблица 3

Распределение больных по причине инфекционных осложнений после трахеостомии, абс. (%)

Показатель	Традиционная ТС	Перкутанная ТС
Инфекционные осложнения на фоне трахеостомии	12 (4,3)	3 (4,2)
Инфекционные осложнения на фоне длительной ИВЛ, бронхо-легочных осложнений, сепсиса и ПОН	24 (8,6)	3 (4,2)
Всего	36 (12,9)	6 (8,5)

Более детальная картина распределения больных по виду осложнений, связанных с техническими аспектами трахеостомии или общим статусом пациентов, представлена в таблице 4. Причем ПТС была разделена на варианты ее выполнения.

Так, кровотечение, связанное с техническими аспектами выполнения трахеостомии, наблюдалось у 16 (5,8%) больных после ТТС, у 3 (4,2%) – после ПТС и у 1 (1,1%) – после модифицированной ПТС (МПТС). Ложный ход образовался только у пациента при выполнении обычной ПТС. Повреждение слизистой трахеи диагностировано у 25 (9,0%) пациентов после ТТС, у 5 (7,0%) пациентов после ПТС и у 1 (1,1%) пациента после МПТС. Эмфизема лица и шейной области наблюдалась у 18 (6,5%0 пациентов после ТТС, у 2 (2,8%) – после ПТС и у 1 (1,1%) – после МПТС. Инфекционные осложнения, связанные с трахеостомией, отмечены у 12 (4,3%) пациентов после ТТС, у 3 (4,2%) – после ПТС. В группе пациентов после МПТС таких осложнений не было.

Осложнения после трахеостомии на фоне общего статуса пациентов отмечены у 26 (9,4%) после ТТС, у 3 (4,2%) – после ПТС и у 2 (2,2%) – после МПТС.

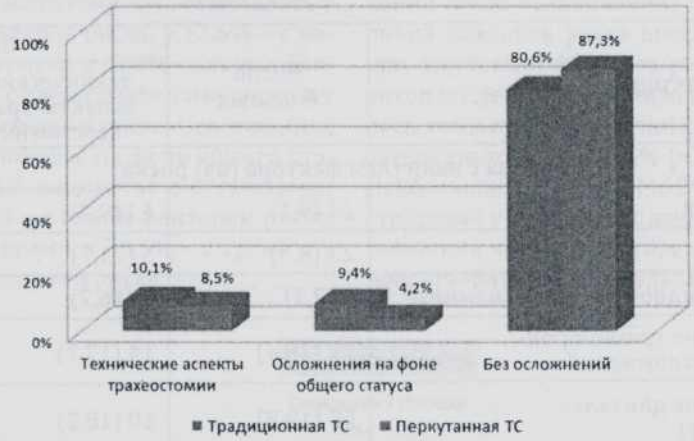


Рис. 2. Сводная частота осложнений, связанных с техническими аспектами трахеостомии и общим статусом пациентов.

Таблица 4

Распределение больных по виду осложнений, связанных с техническими аспектами трахеостомии или общим статусом, абс. (%)

Показатель	Традиционная ТС	Перкутанная ТС	Модифицированная перкутанная ТС
Технические аспекты трахеостомии			
Кровотечение	16 (5,8)	3 (4,2)	1 (1,1)
Ложный ход	-	1 (1,4)	-
Повреждение слизистой трахеи	25 (9,0)	5 (7,0)	1 (1,1)
Инфекционные осложнения	12 (4,3)	3 (4,2)	-
Эмфизема	18 (6,5)	2 (2,8)	1 (1,1)
Число больных с осложнениями	28 (10,1)	6 (8,5)	1 (1,1)
Осложнения после трахеостомии на фоне общего статуса пациентов			
Кровотечение на фоне инфекционного процесса, связанного с длительной ИВЛ, сепсисом и ПОН	5 (1,8)	-	-
Инфекционные осложнения на фоне длительной ИВЛ, бронхо-легочных осложнений, сепсиса и ПОН	24 (8,6)	3 (4,2)	2 (2,2)
Число больных с осложнениями	26 (9,4)	3 (4,2)	2 (2,2)

Следует отметить, что в обеих группах после ПТС имели место только инфекционные осложнения на фоне длительной ИВЛ, сепсиса и ПОН.

Таким образом, анализ результатов трахеостомии показал, что при традиционной методике частота осложнений составила 19,4% (у 54 из 278 пациентов), при перкутанной – 12,7% (у 9 из 71 пациента), при этом этот указанный показатель зависел не только от общего статуса пациентов – соответственно 26 (9,4%) и 3 (4,2%) – но и от технических особенностей выполнения манипуляций на фоне различного спектра факторов риска – 28 (10,1%) и 6 (8,5%).

Следующим направлением наших исследований явилось определение частоты осложнений в зависимости от факторов риска. Так, в таблице 5 представлены факторы риска и частота осложнений после ТТС. К факторам риска для выполнения ТТС отнесены:

- ожирение III степени отмечалось у 26 (9,4%) пациентов, которым произведена ТТС, с осложненным течением у 12 из них, у 5 (19,2%) связанное с техническими аспектами при выполнении трахеостомии и у 7 (26,9%) – на фоне общего статуса;

- короткая шея была у 23 (8,3%) пациентов, у 10 из которых отмечались осложнения, у 5 (21,7%) связанные с техническими аспектами трахеостомии и у 5 (21,7%) на фоне общего статуса;

- операции на щитовидной железе в анамнезе имели место у 6 (2,2%) пациентов, осложненное течение отмечалось у 2 из них, у 1 (16,7%) связанное с техническими аспектами трахеостомии и у 1 (16,7%) на фоне общего статуса;

- трахеостомия на фоне трахео-бронхо-пульмональных осложнений выполнена у 79 (28,4%) пациентов, из которых у 33 возникли осложнения, у 14 (17,7%) связанные с техническими аспектами трахеостомии и у 19 (24,1%) на фоне общего статуса;

- трахеостомия на фоне длительной ИВЛ (более 7 сут) выполнена у 55 (19,8%) пациентов, у 24 из которых возникли осложнения, у 10 (18,2%) связанные с техническими аспектами трахеостомии, и у 14 (25,5%) – на фоне общего статуса.

Следует отметить, что полностью факторы риска отсутствовали у 177 пациентов с ТТС, из которых осложнения возникли у 15.

Таблица 5

Факторы риска и частота осложнений традиционной трахеостомии, абс. (%)

Факторы	Число больных	Осложнения	
		технические аспекты трахеостомии	на фоне общего статуса пациентов
Группа с наличием фактора (ов) риска			
Ожирение III степени	26 (9,4)	5 (19,2)	7 (26,9)
Короткая шея	23 (8,3)	5 (21,7)	5 (21,7)
Операции на щитовидной железе в анамнезе	6 (2,2)	1 (16,7)	1 (16,7)
Трахеостомия на фоне трахео-бронхо-пульмональных осложнений	79 (28,4)	14 (17,7)	19 (24,1)
Трахеостомия на фоне длительной ИВЛ (более 7 сут)	55 (19,8)	10 (18,2)	14 (25,5)
Больных с факторами риска	101 (36,3)	19 (18,8)	20 (19,8)
Группа без фактора (ов) риска			
Без ожирения	252 (90,6)	23 (9,1)	19 (7,5)
	*Критерий Хи-квадрат – 14.400; Df=2; p<0,001		
Нормальная шея	255 (91,7)	23 (9,0)	21 (8,2)
	*Критерий Хи-квадрат – 9.303; Df=2; p=0,010		
Нет операций на щитовидной железе	272 (97,8)	27 (9,9)	25 (9,2)
	*Критерий Хи-квадрат – 0.763; Df=2; p=0,683		
Без патологии трахеи, бронхов и легких	199 (71,6)	14 (7,0)	7 (3,5)
	*Критерий Хи-квадрат – 38.745; Df=2; p<0,001		
ИВЛ до 3-7 суток	223 (80,2)	18 (8,1)	12 (5,4)
	*Критерий Хи-квадрат – 28.474; Df=2; p<0,001		
Число больных без факторов риска	177 (63,7)	9 (5,1)	6 (3,4)
	*Критерий Хи-квадрат – 37.801; Df=2; p<0,001		

Примечание. * – достоверность относительно показателя с соответствующим фактором риска.

Учитывая, тот факт, что у одного пациента могло иметь место наличие нескольких факторов риска, распределение больных по их количеству и частоте осложнений после ТТС более наглядно показано на рис. 3.



Рис. 3. Распределение больных по количеству факторов риска и частоте осложнений после традиционной ТС.

Как видно из рис. 3, осложненное течение, связанное с техническими аспектами ТТС, отмечалось у 5,1% пациентов без факторов риска, у 13,6% – с наличием одного фактора риска, у 20,0% – с двумя факторами риска, у 23,1% – с тремя факторами риска и у 33,3% – с четырьмя факторами риска. Осложненное течение после ТТС, возникшее на фоне общего статуса, имело место у 3,4% пациентов с отсутствием факторов риска, у 11,4% – с одним фактором риска, у 17,1% – с двумя факторами, у 38,5% – с тремя и у 44,4% – с четырьмя факторами риска.

Наглядное распределение общей частоты осложнений после традиционной ТС в зависимости от наличия факторов риска представлено на рис. 4. Так, при отсутствии факторов риска у 162 (91,5%) пациентов после ТТС каких-либо осложнений не наблюдалось, тогда как при наличии факторов риска этот показатель снижался до 61,4% (ч2=37.322; Df=1; p <0,001). Наибольший процент (46,2%) осложнений зарегистрирован у пациентов с ожирением III степени, а при сочетании четырех факторов приближает общие неудовлетворительные результаты достигали 77,8%.

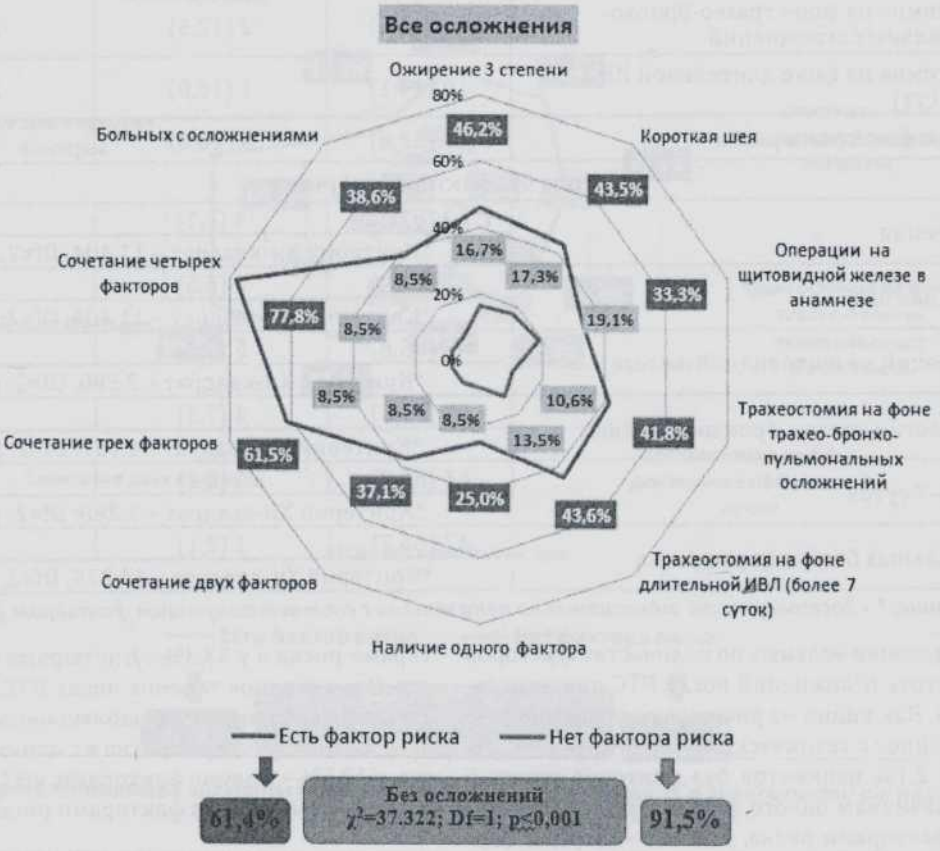


Рис. 4. Распределение общей частоты осложнений после традиционной ТС в зависимости от наличия факторов риска.

Таким образом, в структуре факторов риска развития специфических осложнений ТТС выделены ожирение, короткая шея, длительная ИВЛ, наличие трахео-бронхо-пульмональных осложнений и операция на щитовидной железе. При данной методике операции наличие одного из указанных факторов обусловливает повышение этого показателя с 8,5% (у 15 из 177 пациентов без выявленных факторов) до 25% (у 11 из 44 больных с одним фактором), при сочетании двух факторов – до 37,1% (у 13 из 35 больных), трех – до 61,5% (у 8 из 13 больных), четырех – до 77,8% (у 7 из 9 больных).

Данные о частоте осложнений в зависимости от факторов риска ПТС представлено в таблице 6:

- ожирение III степени отмечалось у 9 (12,7%) пациентов, которым произведена ПТС, с осложненным течением у 4 из них, у 2 (22,2%) было связано с техническими аспектами при выполнении трахеостомии и у 2 (22,2%) – на фоне общего статуса;

- короткая шея наблюдалась также у 9 (12,7%) пациентов, из которых у 4 отмечались осложнения, в том числе у 2 (22,2%) связанные с техническими аспектами трахеостомии и у 2 (22,2%) на фоне общего статуса;

- операции на щитовидной железе в анамнезе имели 3 (4,2%) пациента, из которых осложненное течение отмечалось только у 1 (33,3%) и было связано с техническими аспектами трахеостомии;

- трахеостомия на фоне трахео-бронхо-пульмональных осложнений выполнена у 16 (22,5%) пациентов, из которых осложнения возникли у 4, у 2 (12,5%) связанные с техническими аспектами трахеостомии и у 2 (12,5%) на фоне общего статуса;

- трахеостомия на фоне длительной ИВЛ (более 7 сут) выполнена у 10 (14,1%) пациентов, у 3 из которых возникли осложнения, у 1 (10,0%) связанные с техническими аспектами трахеостомии и у 2 (20,0%) на фоне общего статуса.

Таблица 6

Частота осложнений после ПТС в зависимости от наличия факторов риска, абс. (%)

Фактор	Число больных	Осложнения	
		технические аспекты трахеостомии	на фоне общего статуса пациентов
Группа с наличием фактора (ов) риска			
Ожирение III степени	9 (12,7)	2 (22,2)	2 (22,2)
Короткая шея	9 (12,7)	2 (22,2)	2 (22,2)
Операции на щитовидной железе в анамнезе	3 (4,2)	1 (33,3)	-
Трахеостомия на фоне трахео-бронхо-пульмональных осложнений	16 (22,5)	2 (12,5)	2 (12,5)
Трахеостомия на фоне длительной ИВЛ (более 7 сут)	10 (14,1)	1 (10,0)	2 (20,0)
Больных с факторами риска	24 (33,8)	5 (20,8)	3 (12,5)
Группа без фактора (ов) риска			
Без ожирения	62 (87,3)	4 (6,5)	1 (1,6)
	*Критерий Хи-квадрат – 11.404; Df=2; p=0,004		
Нормальная шея	62 (87,3)	4 (6,5)	1 (1,6)
	*Критерий Хи-квадрат – 11.404; Df=2; p=0,004		
Нет операций на щитовидной железе	68 (95,8)	5 (7,4)	3 (4,4)
	*Критерий Хи-квадрат – 2.580; Df=2; p=0,276		
Без патологии трахеи, бронхов и легких	55 (77,5)	4 (7,3)	1 (1,8)
	*Критерий Хи-квадрат - 4.107; Df=2; p=0,129		
ИВЛ до 3-7 суток	61 (85,9)	5 (8,2)	1 (1,6)
	*Критерий Хи-квадрат – 7.288; Df=2; p=0,027		
Число больных без факторов риска	47 (66,2)	1 (2,1)	-
	*Критерий Хи-квадрат – 14.225; Df=2; p<0,001		

Примечание. * – достоверность относительно показателя с соответствующим фактором риска.

Распределение больных по количеству факторов риска и частоте осложнений после ПТС представлено на рис. 5. Как видно из рисунка, осложненное течение, связанное с техническими аспектами ПТС, отмечалось у 2,1% пациентов без факторов риска, у 10,0% – с наличием одного фактора риска, у 25,0% – с двумя факторами риска, у 33,3% – с тремя факторами риска и у 33,3% – с четырьмя факторами риска. Осложненное течение после ПТС, возникшее на фоне общего статуса, не наблюдалось у пациентов с отсутствием факторов риска и с одним фактором риска, у 12,5% – с двумя факторами, у 33,3% – с тремя и у 33,3% – с четырьмя факторами риска.

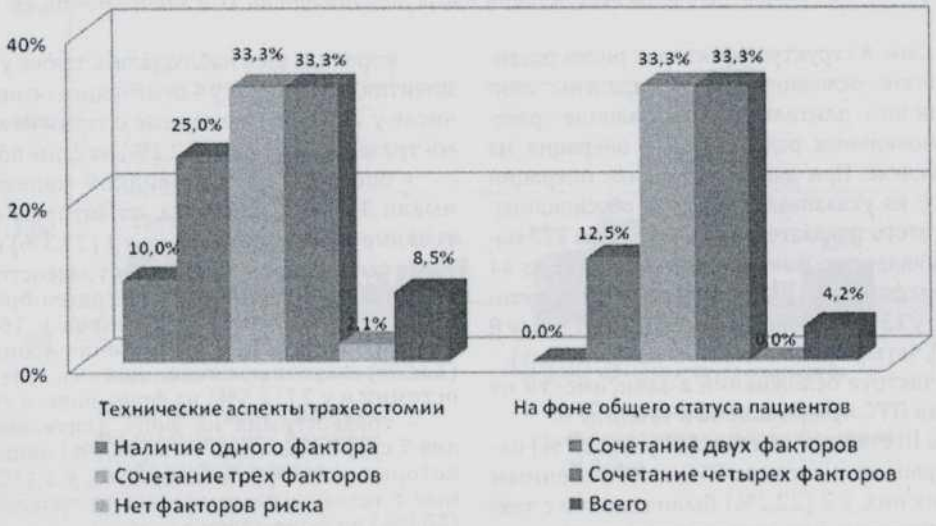


Рис. 5. Распределение больных по количеству факторов риска и частоте осложнений после перкутанной ТС.

Данные об общей частоте осложнений после ПТС в зависимости от наличия факторов риска показано на рис. 6. Так, при отсутствии факторов риска у 97,9% пациентов после ПТС каких-либо осложнений не наблюдалось, тогда как наличие факторов риска снижал этот показатель до 66,7% (ч2= 13.977; Df=1; p <0,001). Наибольший процент (44,4%) осложнений зарегистрирован у пациентов с ожирением III степени и короткой шеей, а сочетание четырех факторов приближает количество общих неудовлетворительных результатов к 66,7%.

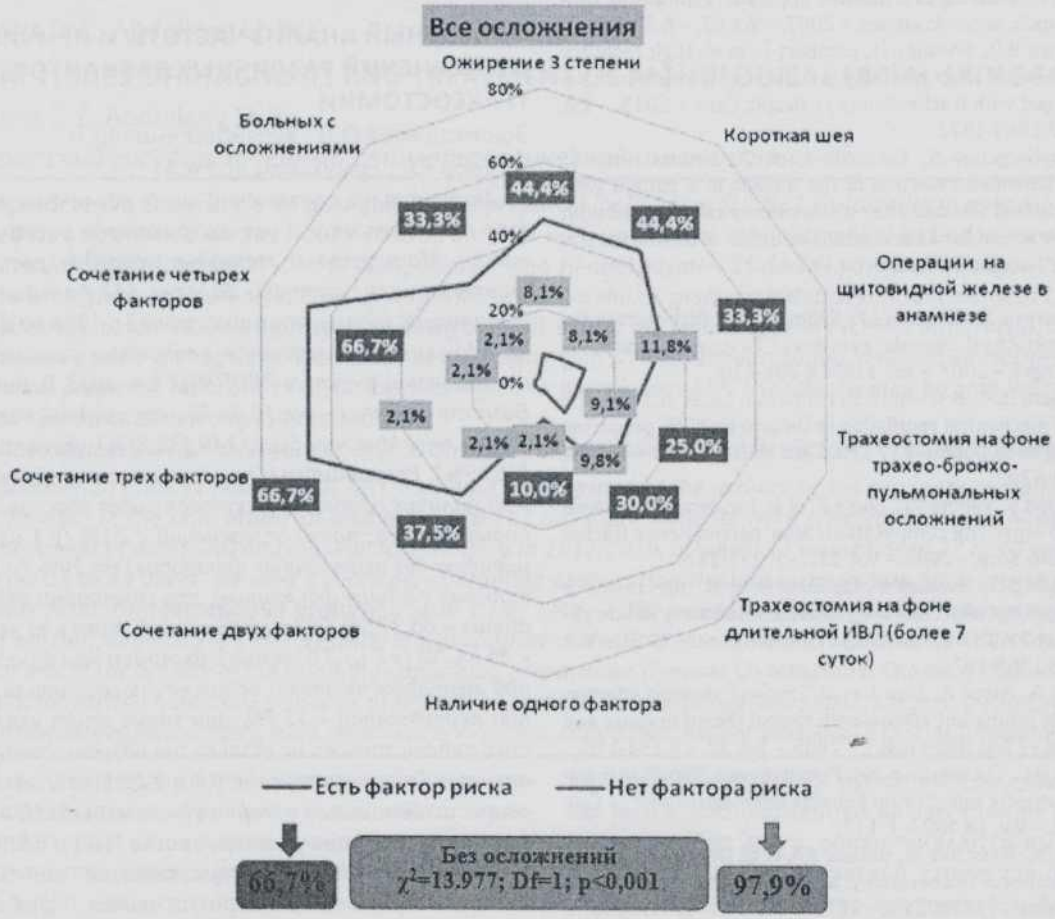


Рис. 6. Распределение общей частоты осложнений после перкутанной ТС в зависимости от наличия факторов риска.

Таким образом, при перкутанной трахеостомии наличие одного из факторов риска обусловливает повышение частоты осложнений с 2,1% (у 1 из 77 пациентов без выявленных факторов) до 10% (у 1 из 10 больных с одним фактором), при сочетании двух факторов – до 37,5% (у 3 из 8 больных), трех или четырех – до 66,7% (у 2 из 3 больных).

Выводы

1. Анализ результатов трахеостомии показал, что при традиционной методике частота осложнений составила 19,4%, при перкутанной – 12,7%, при этом этот указанный показатель зависел не только от общего статуса пациентов (соответственно 9,4 и 4,2%), но и от технических особенностей выполнения манипуляций на фоне различного спектра факторов риска (10,1 и 8,5%).

2. В структуре факторов риска развития специфических осложнений трахеостомии выделены ожирение, короткая шея, длительная ИВЛ, наличие трахео-бронхо-пульмональных осложнений и операция на щитовидной железе, при этом при традиционной методике операции наличие одного из указанных факторов обусловливает повышение этого показателя с 8,5 (у 15 из 177 пациентов без выявленных факторов) до 25% (у 11 из 44 больных с одним фактором), при сочетании двух факторов – до 37,1% (у 13 из 35 больных), трех – до 61,5% (у 8 из 13 больных) и четырех – до 77,8% (у 7 из 9 больных).

3. При перкутанной трахеостомии наличие одного из факторов риска обусловливает повышение частоты осложнений с 2,1 (у 1 из 77 пациентов без выявленных факторов) до 10% (у 1 из 10 больных с одним фактором), при сочетании двух факторов – до 37,5% (у 3 из 8 больных), трех или четырех – до 66,7% (у 2 из 3 больных).

Литература

1. Есаков Ю.С., Дубова Е.А., Жестков К.Г., Шеголев А.И. Морфологические изменения при постинтубационном стенозе трахеи // Хирургия. – 2010. – №2. – С. 60-63.

2. Кирасирова Е.А., Ежова Е.Г., Тарасенкова Н.Н. К вопросу о трахеостомии у больных, находящихся на ИВЛ // Вестн. оториноларингол. – 2004. – №6. – С. 55-57.

3. Курганский И.С., Махутов В.Н., Лепехова С.А. Спосо-

бы лечения и профилактики рубцовых стенозов трахеи // Вестн. оториноларингол. – 2016. – Т. 81, №1. – С. 66-71.

4. Carson S.S., Cox C.E., Holmes G.M. et al. The changing epidemiology of mechanical ventilation: a population-based study // J. Intens. Care Med. – 2006. – Vol. 21, №3. – P. 173-182.

5. Cavaliere S., Bezzi M., Toninelli C., Foccoli P. Management of post-intubation tracheal stenoses using the endoscopic approach. Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattiedeltorace / Fondazione clinica del lavoro, IRCCS [and] Istituto di clinicatisiologica e malattie apparato respiratorio, Universita di Napoli, Secondo ateneo. – 2007. – Vol. 67. – P. 73-80.

6. Freeman B.D., Stwalley D., Lambert D. et al. High resource utilization does not affect mortality in acute respiratory failure patients managed with tracheostomy // Respir. Care. – 2013. – Vol. 58, №11. – P. 1863-1872.

7. Khudaybergenov S., Eshonkhodjaev O., Abdusalomov S., Amanov B. Extended resection of the trachea in a patient with cicatricial tracheal stenosis after tracheostomy complicated with esophageal-tracheal fistula and extensive defect of the frontal tracheal wall // Kardiochir. Torakochir. Pol. – 2017. – Vol. 14, №1. – P. 55-58.

8. Koshkareva Y., Gaughan J.P., Soliman A.M. Risk factors for adult laryngotracheal stenosis: a review of 74 cases // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 2007. – Vol. 116. – P. 206-210.

9. Needham D.M., Bronskill S.E., Calinawan J.R. et al. Projected incidence of mechanical ventilation in Ontario to 2026: preparing for the aging baby boomers // Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 33, №3. – P. 574-579.

10. Norwood S., Vallina V.L., Short K. et al. Incidence of tracheal stenosis and other late complications after percutaneous tracheostomy // Ann. Surg. – 2000. – Vol. 232. – P. 233-241.

11. Freeman B.D., Stwalley D., Lambert D. et al. High resource utilization does not affect mortality in acute respiratory failure patients managed with tracheostomy // Respir. Care. – 2013. – Vol. 58, №11. – P. 1863-1872.

12. Sarper A., Ayten A., Eser I. et al. Tracheal stenosis aftertracheostomy or intubation: review with special regard to cause and management // Tex. Heart Inst. J. – 2005. – Vol. 32. – P. 154-158.

13. Scales D.C., Cuthbertson BH. Percutaneous dilatational tracheostomy: mostly safe, but do benefits outweigh risks? // Crit. Care. – 2014. – Vol. 18, №2. – P. 117.

14. Simon M., Metschke M., Braune S.A. et al. Death after percutaneous dilatational tracheostomy: a systematic review and analysis of risk factors // Crit. Care. – 2013. – Vol. 17, №5. – P. R258.

15. Sollid S.J., Soreide E. Human factors play a vital role in the outcome of percutaneous dilatational tracheostomy // Crit. Care. – 2014. – Vol. 18, №1. – P. 409.

16. Tatur A.A. Diagnostic and treatment of cicatricial stenosis of trachea in combination of tracheoesophageal fistula // Military Med. – 2014. – Vol. 1. – P. 72-75.

17. Yu M. Tracheostomy patients on the ward: multiple benefits from a multidisciplinary team? // Crit. Care. – 2010. – Vol. 14, №1. – P. 109-112.

18. Zias N., Chroneou A., Tabba M.K. et al. Post tracheostomy and post intubation tracheal stenosis: report of 31 cases and review of the literature // BMC Pulm. Med. – 2008. – Vol. 8. – P. 18.

ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ И ПРИЧИН ОСЛОЖНЕНИЙ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТРАХЕОСТОМИИ

Эшонходжаев О.Д., Худайбергенов Ш.Н., Ибадов Р.А., Ёрмухаммедов А.А.

Цель: *анализ осложнений после различных вариантов трахеостомии и оценка факторов риска их развития.* ***Материал и методы:*** *проведен ретроспективный анализ историй болезни 442 больных после выполнения трахеостомии в период с 1976 по 2019 гг., находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии РСНПМЦХ им. акад. В. Вахидова. Возраст больных – от 10 до 72 лет, средний возраст – 44±14 лет. Мужчин было 149 (33,71%), женщин – 293 (66,29%).* ***Результаты:*** *при перкутанной трахеостомии наличие одного из факторов риска обусловливает повышение частоты осложнений с 2,1% (у 1 из 77 пациентов без выявленных факторов) до 10% (у 1 из 10 больных с одним фактором), при сочетании двух факторов – до 37,5% (у 3 из 8 больных), трех или четырех – до 66,7% (у 2 из 3 больных).* ***Выводы:*** *при традиционной методике частота осложнений составила 19,4%, при перкутанной – 12,7%, при этом этот указанный показатель зависел не только от общего статуса пациентов (соответственно 9,4 и 4,2%), но и от технических особенностей выполнения манипуляций на фоне различного спектра факторов риска (10,1 и 8,5%).*

Ключевые слова: *искусственная вентиляция легких, перкутанная трахеостомия, фибробронхоскопия, стеноз трахеи.*

УДК: 617.52:611.77-003.923/.935-572]-07-08

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РУБЦОВ КОЖИ ЛИЦА

Юсупова Д.З., Абдуллаев Ш.Ю.

YUZ TERINING PATOLOGIK IZLARINI TASHXISLASH VA DAVOLASHNING DOLZARB MASALALARI

Yusupova D.Z., Abdullaev Sh.Yu.

ACTUAL ISSUES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATHOLOGICAL FACIAL SKIN SCARS

Yusupova D.Z. Abdullaev Sh.Yu.

Ташкентский государственный стоматологический институт

Maqsad: *terida Sualinat o'z ichiga olgan Gialual preparati faolligining SUCNR1 vositachiligini aniqlash.* ***Material va usullar:*** *o'rganish uchun 2017-2019 yillarda kattalar og'iz va yuz-qon tomir jarrohligi bo'limiga yotqizilgan bemorlar tanlab olindi, ulardan 27 dan 40 yoshgacha bo'lgan 14 nafar ayol va 25 dan 44 yoshgacha bo'lgan 18 ta erkak. Stsinat o'z ichiga olgan Hyalual (kursga tayyorgarlik, in'ektsiya shakli; gialuron kislotasi kontsentratsiyasi 1,1%, 1,8%, 2,2%; süksinat miqdori 1,6%), diprospan (in'ektsiya shakli, 1 mg / ml) ishlatdik. , sho'r 0,9% 1 ml).* ***Natija:*** *morfologik tadqiqotlar SUCNR1-ga bog'liq bo'lgan süksinat o'z ichiga olgan Hyalual preparatining faolligini ko'rsatmoqda.* ***Xulosa:*** *Hyalual preparati reparativ tibbiyot, kosmetologiya va plastik jarrohlik, trichologiyaning ko'plab muammolarini hal qilish uchun katta imkoniyatlarga ega.*

Kalit so'zlar: *estetik jarrohlik, yaralar, shifobaxsh deformatsiyani davolash, natriy süksinat (HYALUAL), gialuron kislotasi.*

Objective: *To identify possible SUCNR1-mediated mechanisms of the activity of the succinate-containing preparation Hyalual in the skin.* ***Material and methods:*** *For the study, patients were selected who were hospitalized in the department of adult oral and maxillofacial surgery in 2017-2019, of which 14 women aged 27 to 40 years and 18 men aged 25 to 44 years. We used a succinate-containing preparation Hyalual (preparation for a course procedure, injectable form; concentration of hyaluronic acid 1.1%, 1.8%, 2.2%; succinate content 1.6%), diprospan (injectable form, 1 mg/ml), saline 0.9% 1 ml).* ***Results:*** *Morphological studies indicate the implementation of SUCNR1-dependent mechanisms of the activity of the succinate-containing preparation Hyalual.* ***Conclusions:*** *The drug Hyalual has great potential for solving numerous problems of reparative medicine, cosmetology and plastic surgery, trichology.*

Key words: *aesthetic surgery, scars, treatment of cicatricial deformities, sodium succinate (HYALUAL), hyaluronic acid.*

Различные травмы, ранения, оперативные вмешательства экстренного и планового характера, некоторые заболевания приводят к развитию патологических рубцов кожи. Невозможно оценить общее число лиц с такой патологией. Несмотря на многовековой опыт врачей древности и усилия современной науки, проблема все еще далека от своего решения. Для объективной оценки процессов, происходящих в рубцах, разработки новых препаратов и методов лечения необходимы методы, позволяющие врачу, занимающимся лечением рубцов, при оценке морфофункционального состояния рубцовых тканей зачастую остается вооруженным лишь собственным клиническим опытом и Ванкуверской шкалой.

Необходимо признать, что до сих пор недостаточно хорошо изучен патогенез роста рубцовой ткани, не обоснованы алгоритмы лечения разных видов рубцов. В процессе разработки методов диагностики и лечения исследователи сталкиваются с определенными сложностями. Это, прежде всего, отсутствие «стандартов» в развитии рубцовой ткани, высокая изменчивость проявлений рубца в зависимости от многих факторов (особенности травмы и проводимого лечения; генетическая предрасположенность к повышенному образованию рубцовой ткани; локализация рубца; расовая принадлежность; фототип кожи; состояние иммунной системы; наличие или отсутствие заболеваний эндокринной системы и др.). Весьма осложняет процесс исследования полиморфизм структуры рубца: иногда даже на участках рубца, расположенных на расстоянии 1-2 миллиметра друг от друга, обнаруживаются выраженные различия в гистологической структуре. Нельзя не учитывать тот факт, что клеточный и биохимический состав рубца постоянно меняется во времени.

Проблемы оценки состояния рубцов. В настоящее время первичную диагностику (как и оценку произошедших в процессе лечения изменений) проводят, главным образом, по немногочисленным клиническим признакам. Как правило, учитывают наличие субъективных ощущений (зуд, чувство стяжения и др.), цвет рубца, его размеры, форму и плотность. По этим же признакам, выраженным в качественных («присутствует» – «отсутствует») или имеющим полуколичественный характер показателях («-», «+», «++», «+++» и т.п.), оценивают эффект от лечения. Недостатком является то, что такая оценка всегда имеет субъективный характер.

Есть и другая возможная причина ошибок: между двумя точками (началом и завершением лечения) имеет место большой временной интервал, и детальное исходное состояние рубца иногда успевает забыть не только врач, но и пациент. Как было отмечено выше, параметр «изменение объема рубца» является одним из наиболее важных признаков его состояния и «ответа» на лечение. Количественная оценка объема внеклеточного матрикса (ВМ) проста лишь на первый взгляд. Точно так же это касается определения «прироста» или «убыли» ВМ в каждом конкретном случае. По этой при-

чине, например, к гипертрофическим мы относим растущие рубцы, возвышающиеся над кожей, неважно, на 1 или на 10 мм. Другая важная деталь. Необходимо учитывать всю толщу рубца, а не только «вершину айсберга». Нередки случаи, когда «подводная часть айсберга» (рубцы в толще кожи и в гиподерме) выражены весьма значительно, но сам рубец сильно не возвышается над поверхностью. Понятно, что «толщина» кожи на разных участках тела различается в широких пределах и, соответственно, различается толщина «внутрикожной» (не возвышающейся над поверхностью кожи) составляющей рубца. Итак, толщина рубцового массива – это только один из параметров. Другой параметр, отражающий изменение состояния ВМ – это «плотность» ткани. Действительно, есть рубцы более и менее плотные. Представляется, что «плотность» ВМ зависит от:

- количественного и качественного состава коллагена и формы его «укладки»;
- состава прочих компонентов ВМ, главным образом, гликозаминогликанов.

Принципиально можно выделить два типа укладки коллагена: так называемую «вихреобразную» и «узловую». Плотность коллагена на единицу объема в случае «узловой» укладки, как правило, больше. Это также необходимо учитывать. Узлы могут быть разного размера и располагаться на различной глубине. Все это вносит еще больший вклад в разнообразие структуры рубцов.

Необходимо также отметить, что гипердиагностика применительно к рубцам – обычное дело. Во многих случаях врачи склонны называть «келоидными» все варианты молодых «избыточных» рубцов с интенсивным характером роста. Нередки случаи, когда к специалисту по пластической хирургии по направлению от дерматологов и хирургов общей практики приходят больные с «келоидными» рубцами (КР), которые при осмотре оказываются вовсе атрофическими! Но помимо определения вида рубца, необходимо также установить фазу его развития и оценить возможные варианты его развития. Это еще сложнее. Исходя из того, что изменения в рубце со временем могут иметь различный характер, можно сделать заключение, что диагностика даже при первичном осмотре должна иметь элементы прогнозирования. Таким образом, грамотную оценку эффективности применения «противорубцовых» средств может проводить только специалист, обладающий достаточным опытом в лечении этой патологии. Особенности этой патологии таковы, что необходимый опыт приобретается в течение весьма продолжительного времени.

Факторы, влияющие на точность оценки результатов лечения. Помимо сложности объективной оценки исходного состояния рубца, разработку препаратов и методов лечения существенно затрудняют следующие три группы факторов:

- медленная реакция соединительной ткани на проводимую терапию;
- способность рубцовой ткани к спонтанной регрессии, что нередко приводит к «ложноположительным» выводам об эффективности того или иного препарата;
- отсутствие методов объективного контроля, характеризующего рост и состояние рубцовой ткани.

Именно в зависимости от объема рубца (иными словами – от удельного объема ВМ) мы и классифицируем рубцы на «избыточные» (гипертрофические и келоидные), «достаточные» («нормотрофические») и «недостаточные» (гипо- и атрофические). Нередко один и тот же рубец в разные сроки своего успевает побывать сначала «нормотрофическим», затем «избыточным», а уж потом «недостаточным». Идеальным исходом ранений, травм и операций является так называемый «нормотрофический» рубец – тонкий, бледный, не выступающий над поверхностью кожи, не растущий, и устраивающий в косметическом отношении пациента. Достижение такого результата не всегда возможно даже при выполнении операции пластическим хирургом.

К одному и тому же хорошему результату («нормотрофическому» рубцу) можно прийти разными путями. Во-первых, возможен вариант, когда с самого начала раневой процесс протекал гладко и, в результате формирование ВМ происходило оптимальным образом (ровно столько, сколько нужно). Бывает по-другому: изначально незначительно выраженный гипертрофический рубец вскоре быстро перестает расти, а избыточная его часть – рассасывается (только до уровня кожи!), реструктурируется и приобретает свойства, близкие к интактной коже. Присутствие в коже достаточного количества клеток (прежде всего, фибробластов), сосудов и прочих структур обеспечивает такой коже весьма хорошие качества.

Общим феноменом, объединяющим «избыточные» (келоидные, гипертрофические) рубцы кожи является наличие внеклеточного матрикса, имеющего большой объем и выступающего над поверхностью кожи. Гипертрофические рубцы (ГР) – это опухолеобразные образования, выступающие над поверхностью кожи с широким спектром вариаций в размере, цвете и консистенции, что зависит от места поражения, срока после травмы, особенностей лечения, индивидуальных особенностей организма. Келоид – своеобразное плотное разрастание соединительной ткани, приобретающее вид опухолевого образования. Келоиды характеризуются иной клинической картиной, устойчивостью к терапии и склонностью к рецидивам.

В ГР вначале происходит избыточная продукция компонентов ВМ. В этот период (фаза интенсивного роста) отмечается пролиферация фибробластов, увеличивается количество действующих капилляров. Далее наступает так называемое «плато» – рубец далее не растет и достаточно долго сохраняет свои основные характеристики (форму, размеры, плотность ткани и др.). Далее, по мере гибели миофибробластов и действия металлопротеиназ (см. ниже) рубец подвергается регрессии.

Келоидные рубцы имеют другие характеристики роста. Они более интенсивно растут и иногда даже распространяются за границы исходного повреждения. КР, так же как и ГР, могут деградировать. Однако

это происходит не всегда и, как правило, в гораздо более поздние сроки. Однако чаще всего, они сохраняют способность к росту и даже спустя значительные временные промежутки после операции (травмы, завершение заболевания) может произойти активация их роста. Это обусловлено тем, что внутри таких рубцов в течение длительного времени сохраняются активные очаги, состоящие из клеток различного типа.

Как было отмечено ранее, значительная часть современных исследований, посвященных консервативному лечению рубцов, имеет феноменологический характер. Иными словами, имеет место либо только регистрация факта изменений в состоянии рубцовой ткани, либо регистрация исхода. Чаще всего эффект лечения оценивают, исходя из данных о величине и цвете рубца, наблюдаемой субъективной симптоматике. Как правило, суждения о наличии или отсутствии положительного эффекта от препарата делаются без каких-либо инструментальных подтверждений. Очень важной причиной ошибок (ложных суждений) является то, что феномен «спонтанной регрессии рубца» чаще всего не учитывается.

В настоящее время достаточно хорошо установлены основные причины спонтанной регрессии рубцов. Одной из причин регрессии рубца является уменьшение количества в рубцах так называемых «раневых» фибробластов (миофибробластов), которые оказались в данной зоне в ходе репарации поврежденной ткани. Именно эта популяция клеток («короткоживущие фибробласты» по определению акад. Н.Г. Хрущева) играет основную роль в репаративных процессах. Она же ответственна за отложение в зоне повреждения избыточного внеклеточного матрикса. Другой причиной регрессии рубцов является включение в процесс деструкции избыточного матрикса (прежде всего, коллагена) группы ферментов – тканевых металлопротеиназ или матриксинов. Тканевые металлопротеиназы выделяются различными видами клеток (лейкоцитами, фибробластами кератиноцитами и другими). Благодаря выделению этих клеток осуществляется так называемый «turnover» («оборот») внеклеточного матрикса.

Известно несколько семейств матриксинов, обладающих коллагенолитической и желатинолитической активностью. Как правило, действие матриксинов становится заметным в относительно поздние сроки (спустя год и более) после образования рубца. Уменьшение количества миофибробластов и деятельность матриксных протеаз является причиной перехода рубца из категории «гипертрофический» в «гипо-» и «атрофический». Другой причиной развития атрофических рубцов является то, что в них отсутствуют нормальные обитатели дермы (т.н. «резидентурные» фибробласты), вытесненные размножившимися «раневыми» («короткоживущими) фибробластами. Напоминаем, что последние в этой дерме уже не присутствуют. С косметической точки зрения атрофические рубцы, хотя и лучше «избыточных», но также редко кого удовлетворяют.

В случае применения методов лечения с низкой эффективностью в течение длительного времени возможны «временные совпадения», когда процесс естественной регрессии совпадает с периодом применения препарата. Это служит причиной добросовестных заблуждений исследователей.

Итак, без наличия средств «объективного контроля» за состоянием рубцовой ткани очень трудно совершенствовать методы лечения. Среди такого рода методов весьма ценным является изучение биоптатов с использованием гистологических и биохимических методик. Исследование биоптатов из рубцов позволяет оценить структуру рубцов и оценить их биохимический состав, в частности оценить соотношение белков и полисахаридов (например, окрашиванием по Вейгерту), определить соотношение различных типов коллагена (окраска Sirius Red). До последнего времени состоянию эпидермиса в патологических рубцах кожи не придавали большого значения. Тем не менее, даже традиционными методами светооптической микроскопии обнаруживались морфологические признаки неполноценности эпидермиса (акантоз, гиперкератоз, неполноценность рогового слоя).

Исследования последних лет, проводимые с использование ядерных и цитоплазматических маркеров пролиферации и дифференцировки (PCNA; Ki67; Histone mRNas; семейство цитокератинов; SPR; трансглютаминазы; инволюкрина; корнифина, филагрина, лорикрина и др.), показали наличие выраженных нарушений дифференцировки эпидермиса в патологических рубцах кожи. Другим важным событием является обнаружение так называемых «структурно-функциональных единиц» эпидермиса и установление наличия эпидермо-дермальных взаимодействий. Структурная неполноценность эпидермиса влечет за собой его функциональную недостаточность и, в частности, нарушение водного баланса всех слоев кожи. Это в свою очередь является сильнейшим фактором, стимулирующим рост рубцов. Главными недостатками таких исследований является необходимость взятия биоптатов, а также высокая сложность и стоимость исследования.

Среди неинвазивных методов исследования рубцовой ткани известны попытки применения ультразвуковой локации, что позволяет определить толщину, плотность и эластичность рубцовых тяжей. Вместе с тем, этот метод все еще не нашел широкого применения. Известные и доступные методы исследования кожи позволяют определить те или иные физико-химические параметры кожи (pH поверхности, влагосодержание, механические свойства кожи, состояние кровообращения, рельеф поверхности, электрическую проводимость и пр.) и имеют весьма ограниченные возможности по применению для диагностики.

В нашем отделении взрослой челюстно-лицевой хирургии мы провели исследования воздействия на кожу сукцината натрия, в частности препарата Hyalual.

Согласно современным представлениям янтарная кислота (Hyalual) является молекулярным маркером гипоксических/ишемических состояний и продуцируется митохондриями не только в ходе прямого окислительного развития цикла Кребса (при достаточном уровне O_2 в клетке), но и в ходе восстановительного обращения цикла Кребса при гипоксии [1]. Срочные антигипоксические SUCNR1-зависимые эффекты янтарной кислоты могут реализовываться ло-

кально в участке ишемизированной ткани по типу аутокринного/паракринного сигнала (вазодилатация) [4,9], а также на системном уровне (секреция ренина почками, увеличение артериального давления) [10].

Исследования активности SUCNR1 проводились на ткани почек [4,10], сердца [11], мозга [9,16], сетчатки глаза [15], печени и практически не затронули кожу, в то время как положительные эффекты сукцинатсодержащего препарата (Hyalual), применяемого в дерматологии и косметологии, хорошо известны и заключаются в ускорении заживления ран, омоложении кожи [2,6], устранении гиперпигментации [5], противовоспалительном и противоаллергическом действии [3].

Цель исследования

Выявление возможных SUCNR1-опосредованных механизмов активности сукцинатсодержащего препарата Hyalual в коже.

Задачи исследования:

- выявление SUCNR1 в образцах кожи, перенесших курс внутрикожных инъекций сукцинатсодержащего препарата Hyalual, используя метод Вестерн-блот анализа;
- определение количества и морфологических особенностей клеток кожи в контрольной и опытной группах.

Материал и методы

Для исследования были отобраны пациенты, находившиеся на стационарном лечении в отделении взрослой челюстно-лицевой хирургии в 2017-2019 гг., из них 14 женщин в возрасте от 27 до 40 лет и 18 мужчин в возрасте от 25 до 44 лет.

Использованные препараты **(субстанции)**. Сукцинатсодержащий препарат Hyalual (препарат для курсовой процедуры, инъекционная форма; концентрация гиалуроновой кислоты 1,1%, 1,8%, 2,2%; содержание сукцината 1,6%), дипроспан (инъекционная форма, 1 мг/мл)., физиологический раствор 0,9% 1 мл).

Схема процедуры. Внутрикожное введение препарата Hyalual и препаратов сравнения проводилось трехкратно с двухнедельными перерывами.

Методы идентификации и визуализации данных

Иммуноблоттинг **(Вестерн-блот** анализ). Метод позволяет, сочетая белковый электрофорез и применение антител, проводить высокоспецифичную идентификацию белков в образцах биологических тканей.

Гистологическая обработка кожи позволяет визуализировать искомые объекты в тканях после обработки антителами и окрашивания.

Иммуноцитохимический метод – метод идентификации в клетке различных белков, основанный на реакции антиген-антитело. Использован для определения содержания белков SUCNR1 в поперечных срезах кожи.

Результаты и обсуждение

Метод Вестерн-блот анализа позволил выявить SUCNR1 в образцах кожи всех групп: интактной (без воздействий), контрольной (инъекции физраствора), опытной (инъекции препарата Hyalual), группы сравнения (инъекции дипроспана), Трехкратное введение препаратов с двухнедельными интервалами согласно стандартной схеме не влияло на уровень рецептора, который не отличался от базового (в коже). Отсутствие снижения уровня SUCNR1 после применения Hyalual может свидетельствовать о выборе адекватной дозы, при отмене которой риск развития зависимости от препарата и синдрома отмены минимален.

Окрашивание срезов кожи гематоксилином и эозином. Для окрашивания были получены поперечные срезы дермы (сосочковый, сетчатый слои) и гиподермы кожи контрольных (инъекции физ. раствора) и опытных (инъекции Hyalual) групп. В дерме контрольных материалов было выявлено высокое содержание фибробластов веретеновидной формы (рис. 1а, б), макрофаги и тучные клетки (рис. 1б, в).

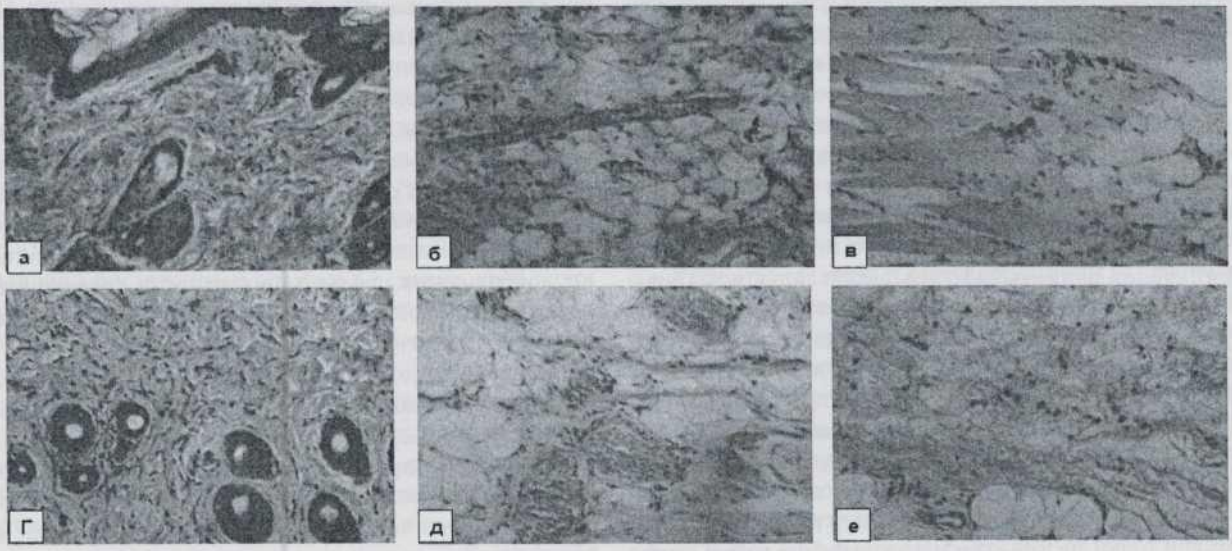


Рис. 1. Микрофографии поперечных срезов кожи, инъецированных физиологическим раствором (а, б, в) и препаратом Hyalual (г, д, е). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

По сравнению с контролем в срезах кожи опытных животных количество фибробластов увеличивалось (рис. 1г), а морфология этих клеток изменилась (увеличение размеров и количества отростков), что свидетельствует об их активации. Следует отметить, что стимуляцию пролиферации фибробластов сукцинатом в сочетании с гиалуроновой кислотой отмечают и другие исследователи [2,8,13]. Также на срезах кожи опытных групп выявлялись признаки вазодилатации и увеличения плотности сосудистой сети (рис. 1д).

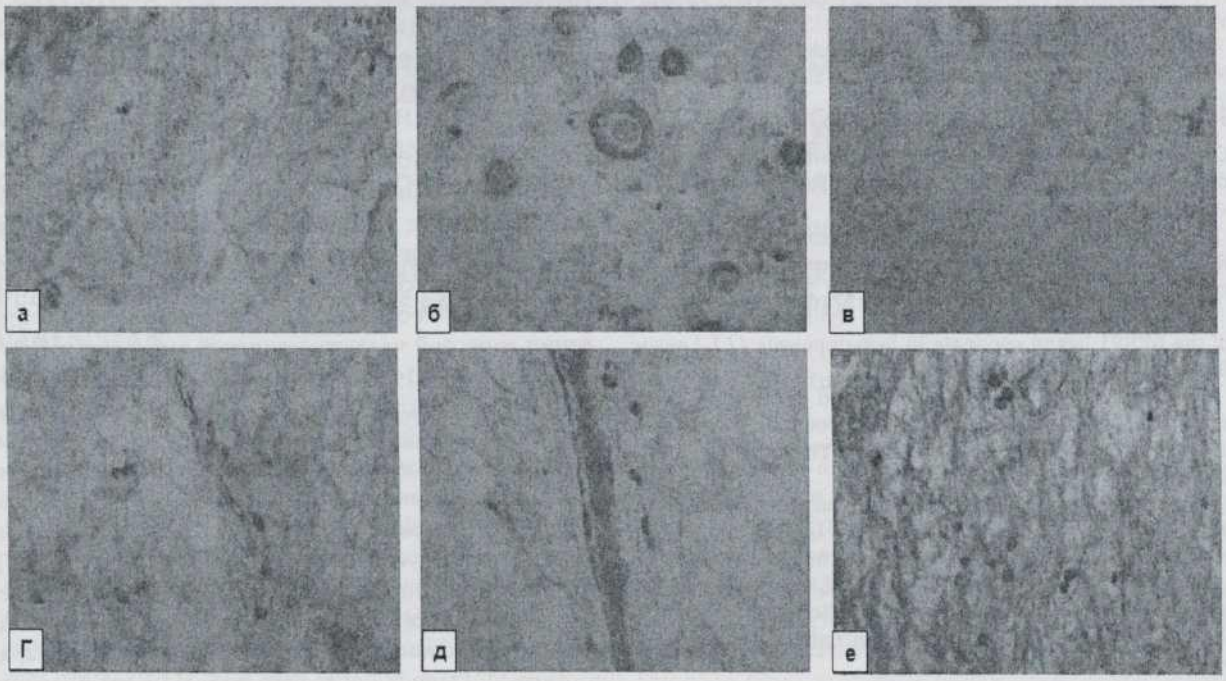


Рис. 2. Микрофотографии поперечных срезов кожи, инъецированных препаратом Hyalual (опыт). Иммуноцитохимическое окрашивание с использованием антител к SUCNR1. Ув. 200.

Результаты морфологического исследований свидетельствуют о реализации SUCNR1-зависимых механизмов активности сукцинатсодержащего препарата Hyalual. В связи с тем, что рецептор в больших количествах экспрессируется в макрофагах, тучных клетках, нейтрофилах, можно предположить не только прямое влияние Hyalual на фибробласты и кератиноциты кожи (активация, пролиферация, миграция), например через продукцию PGE2 [12], но и опосредованное иммунными клетками, как более чувствительными сенсорами уровня сукцината.

Известно, что активация кератиноцитов и переключение с неактивного статуса на миграционный, пролиферативный, провоспалительный происходит под действием провоспалительных цитокинов, секретируемых макрофагами и тучными клетками. NGF, TGF, VEGF, продуцируемые макрофагами, тучными клетками, лимфоцитами, играют критическую роль в пролиферации и миграции дермальных фибробластов, ремоделировании тканей и заживлении ран. Макрофагальный PDGF является митогеном и хемотаксическим агентом для фибробластов, гладкомышечных клеток и воспалительных клеток [14]. Макрофаги продуцируют растворимые медиаторы, регулирующие миграцию, пролиферацию и синтез коллагена фибробластами [7].

Выводы

1. Препарат Hyalual имеет большие возможности для решения многочисленных задач репаративной медицины, косметологии и пластической хирургии, трихологии. Наличие рецептора к сукцинату (SUCNR1) на поверхности практически всех дермальных компонентов (фибробластов, тучных клеток, макрофагов, эндотелиоцитов, свидетельствует о вовлеченности сукцинатсодержащего препарата (Hyalual) в функциональную активацию клеток кожи, пролиферацию, миграцию, секрецию ростовых факторов, цитокинов, хемокинов, то есть причастности Hyalual к механизмам регенерации, обновления и репарации кожи.

2. Полученные данные согласуются с результатами исследований, начатыми в 2016 году, доказавших сопряжение метаболизма и сигнальной функции сукцината с иммунной и репаративной функцией резидентных макрофагов в коже, поскольку они пролиферируют, мигрируют в области повышения концентрации сукцината (Hyalual) (Diepen, 2017), где стимулируют пролиферацию фибробластов, ангиогенез, подавление механизмов воспаления.

3. Применение сукцинатсодержащего препарата (Hyalual) может рассматриваться в качестве эффективного подхода к коррекции возрастных изменений кожи, связанных с активацией механизмов воспаления, снижением репаративного и пролиферативного потенциала кожи и подлежащих тканей.

Литература

1. Ariza A.C., Deen P.M.T., Robben J.H. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions // Frontiers in Endocrinology. Mol. Struct. Endocrinol. – 2012. – Vol. 3. – P. 1-8.

2. Borumand M. Combination treatment with hyaluronic acid,

succinate, and collagen: a novel approach to skin rejuvenation // J. Clin. Exp. Dermatol. Res. – 2015. – Vol. 6. – P. 3.

3. Boyle J., Burton J.L., Faergemann J. Use of topical lithium succinate for seborrhoeic dermatitis // Brit. Med. J. – 1989. – Vol. 292. – P. 28.

4. Toma I., Kang J.J., Sipos A. et al. Succinate receptor GPR91 provides a direct link between high glucose levels and rennin release in murine and rabbit kidney // J. Clin.Invest. – 2008. – Vol. 118, №7. – P. 2526-2534.

5. Denton C.R., Lerner A.B., Fitzpatrick T.B. Inhibition of Melanin Formation by Chemical Agents // J. Invest. Dermatol. – 1952. – Vol. 18. – P. 119-135

6. Domingoa J.L., Gómeza M., Llobeta J.M., Corbellab J. Citric, malic and succinic acids as possible alternatives to deferoxamine in aluminum toxicity // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 1988. – Vol. 26 (1-2).

7. Freundlich B., Bomalaski J.S., Neilson E., Jimenez S.A. Regulation of fibroblast proliferation and collagen synthesis by cytokines // Immunol. Today – 1986. – Vol. 7 (10). – P. 303-307.

8. Hakak Y., Lehmann-Bruinsma K., Phillips S. et al. The role of the GPR91 ligand succinate in hematopoiesis // J. Leukoc. Biol. – 2009. – Vol. 85, №5. – P. 837-843.

9. Hamel D. et al. G-protein-coupled receptor 91 and succinate are key contributors in neonatal postcerebral hypoxia-ischemia recovery // Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. – 2014. – Vol. 34. – P. 285-293.

10. He W., Miao F.J.P., Lin D.C.H. et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G- protein-coupled receptors // Nature. – 2004. – Vol. 429, №6988. – P. 188-193.

11. Aguiar C.J., Andrade V.L., Gomes E.R. et al. Succinate modulates Ca(2+) transient and cardiomyocyte viability through PKA-dependent pathway // Cell Calcium. – 2010. – Vol. 47, №1. – P. 37-46

12. Konger R.L., Malaviya R., Pentland A.P. Growth regulation of primary human keratinocytes by prostaglandin E receptor EP2 and EP3 subtypes // Biochim. Biophys. Acta. – 1998. – Vol. 1401. – P. 221-234.

13. Lynch S.E., Nixon J.C. Role of platelet-growth factor in wound healing: synergistic affects with growth factors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1987. – Vol. 84. – P. 7696.

14. Palazzo E., Marconi A., Truzzi F. et al. Role of neurotrophins on dermal fibroblast survival and differentiation // J. Cell Physiol. – 2012. – Vol. 227, №3. – P. 1017-1025.

15. Sapieha P. Eyeing central neurons in vascular growth and reparative angiogenesis // Blood. – 2012. – Vol. 120, №11. – P. 2182-2194.

16. Sapieha P., Sirinyan M., Hamel D. et al. The succinate receptor GPR91 in neurons has a major role in retinal angiogenesis // Nat. Medicine. – 2008. – Vol. 14, №10. – P. 1067-1076.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РУБЦОВ КОЖИ ЛИЦА

Юсупова Д.З., Абдуллаев Ш.Ю.

Цель: выявление возможных SUCNR1-опосредованных механизмов активности сукцинатсодержащего препарата Hyalual в коже. ***Материал и методы:*** для исследования были отобраны пациенты, находившиеся на стационарном лечении в отделении взрослой челюстно-лицевой хирургии в 2017-2019 гг., из них 14 женщин в возрасте от 27 до 40 лет и 18 мужчин в возрасте от 25 до 44 лет. Использовали сукцинатсодержащий препарат Hyalual (препарат для курсовой процедуры, инъекционная форма; концентрация гиалуроновой кислоты 1,1%, 1,8%, 2,2%; содержание сукцината 1,6%), дипроспан (инъекционная форма, 1 мг/мл)., физиологический раствор 0,9% 1 мл). ***Результаты:*** морфологические исследования свидетельствуют о реализации SUCNR1-зависимых механизмов активности сукцинатсодержащего препарата Hyalual. ***Выводы:*** препарат Hyalual имеет большие возможности для решения многочисленных задач репаративной медицины, косметологии и пластической хирургии, трихологии.

Ключевые слова: эстетическая хирургия, рубцы, лечение рубцовых деформаций, сукцинат натрия (HYALUAL), гиалуроновая кислота.

УДК: 614.2.378.12

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ТРУДА, ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ И УЛУЧШЕНИЕ РЕЗЕРВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА ПРОФЕССОРСКО-ПРЕПОДАВАТЕЛЬСКОГО СОСТАВА ВУЗОВ УЗБЕКИСТАНА

Ахмадалиева Н.О., Саломова Ф.И., Шарипова С.А., Болтаева Д.М., Рустамов А.А.

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI OLIY TA'LIM MUASSASALARI PROFESSOR-O'QITUVCHILARINING MEHNAT SHAROITLARINI OPTIMALLASHTIRISH, KASALLIKLARNING OLDINI OLISH VA ORGANIZMNING ZAHIRA IMKONIYATLARINI TAKOMILLASHTIRISH

Axmadaliyeva N.O., Salomova F.I., Sharipova S.A., Boltaeva D.M., Rustamov A.A.

OPTIMIZATION OF LABOR CONDITIONS, PREVENTION OF DISEASES AND IMPROVEMENT OF RESERVE POSSIBILITIES OF THE PROFESSOR-TEACHING COMPOSITION OF UNIVERSITIES OF UZBEKISTAN

Akhmadalieva N.O., Salomova F.I., Sharipova S.A., Boltaeva D.M., Rustamov A.A.

Ташкентская медицинская академия

Maqsad: *mehnat sharoitlarini optimallashtirish, kasalliklarning oldini olish va O'zbekiston oliy o'quv yurtlari professor-o'qituvchilar tarkibi zaxirasini takomillashtirish.* ***Materiallar va usullar:*** *tadqiqotlar O'zbekistonning uchta eng yirik universitetlarida olib borildi: O'zbekiston Milliy universiteti (O'zMU), Toshkent Tibbiyot Akademiyasi (TMA) va Toshkent Davlat Politexnika Universiteti (TSTU). Amaldagi gigienik, ijtimoiy, statistik tadqiqot usullari. O'qituvchilar tarkibiga ta'sir etuvchi ijtimoiy omillarni baholash 430 o'qituvchilar o'rtasida o'tkazilgan so'rovnoma natijalari bo'yicha o'tkazildi.* ***Natijalar:*** *universitet professor-o'qituvchilarining salomatligini saqlash va mustahkamlash birlamchi va ikkilamchi profilaktika choralarini universitetlar ma'muriyati va o'qituvchilarning faol ishtirokida tashkil etish orqali mumkinligi ko'rsatildi. Shu bilan birga, profilaktik tadbirlarning asosiy vazifasi funktsional holatni tiklash, hissiy ortiqcha yuk, gipokineziya, ovqatlanish buzilishi va boshqalar.* ***Xulosa:*** *mehnat sharoitlarini optimallashtirish, kasalliklarning oldini olish va O'zbekiston universitetlaridagi professor-o'qituvchilar tarkibining zaxira imkoniyatlarini yaxshilash bo'yicha chora-tadbirlar tizimi tavsiya etiladi.*

Kalit so'zlar: *universitetlarning professor-o'qituvchilari, ijtimoiy va yashash sharoitlari, mehnat sharoitlari, kasalliklarning oldini olish,*

Objective: *Optimization of working conditions, disease prevention and improving the reserve capacity of the body of the faculty of faculty of universities in Uzbekistan.* ***Materials and methods:*** *The studies were carried out in the three largest universities of Uzbekistan: National University of Uzbekistan (NUUz), Tashkent Medical Academy (TMA) and Tashkent State Polytechnic University (TSTU). Used hygienic, social, statistical research methods. Assessment of social factors affecting teaching staff was carried out based on the results of a survey-survey of 430 teachers.* ***Results:*** *It is shown that the preservation and strengthening of the health of the teaching staff (faculty) of universities is possible by organizing a set of primary and secondary prevention measures with the active participation of both the administration of the universities and the teachers themselves. Moreover, the main objective of preventive measures is to restore the functional state, disorders resulting from emotional overload, hypokinesia, eating disorders, etc.* ***Conclusion:*** *A system of measures is recommended to optimize working conditions, prevent diseases and improve the reserve capacity of the body of faculty members in universities of Uzbekistan.*

Key words: *faculty of universities: social and living conditions, working conditions.*

Преподавательский корпус республики, насчитывающий несколько тысяч человек, имеет огромное социальное значение, так как от его деятельности зависит будущее нашего общества. Каково состояние здоровья всех участников образовательного процесса, каков их образ жизни, в каких условиях они живут, учатся и работают, – от этих и многих других факторов зависит их трудоспособность, возможность максимальной передачи преподавателем знаний и опыта, способствующей воспитанию и обучению будущих специалистов [3].

Главную роль в процессе преподавания следует отдать преподавателю, который выполняет информационную и управленческую функцию. Деятельность преподавателя может осуществляться в разных условиях трудового процесса, производственной среды и при разном техническом оснащении преподавательского труда. Это может быть только доска и мел или мультимедийно оборудованная аудитория с микрофоном и кондиционированием воздуха. Уровень нагрузки на человека при этом будет разным, поэтому подходы к оценке труда должны соответственно изменяться, как и ответные реакции организма на трудовой процесс [4].

Вопросы оценки деятельности преподавателя интересуют специалистов различного профиля – самих педагогов, психологов, врачей-гигиенистов, клиницистов и др. При этом провести интегральную оценку деятельности педагогов различных учебных заведений, специальностей, сравнить по-

лученные массивы информации не представляется возможным, поскольку разные специалисты сосредоточиваются на разных задачах и применяют разные способы и методы. Однако даже в этих условиях полученные результаты позволяют прийти к заключению о существовании ряда нерешенных проблем, касающихся здоровья преподавателей [4].

Актуальность настоящего исследования обусловлена отсутствием в РУз комплексных исследований состояния здоровья и влияющих на него факторов у преподавательского корпуса высших учебных заведений страны. Недостаточно изучена организация медицинской помощи, не разработаны научные подходы к формированию личной ответственности за сохранение и укрепление бесценного богатства – собственного здоровья. В связи с этим проведение комплексного медико-социального исследования состояния здоровья преподавателей вузов РУз и факторов, на него влияющих, в частности условий, образа жизни и организации медицинской помощи, представляется актуальной научно-практической задачей в решении проблем общественного здоровья и здравоохранения [2].

Цель исследования

Оптимизация условий труда, профилактика заболеваний и улучшение резервных возможностей организма профессорско-преподавательского состава (ППС) вузов Узбекистана на основе изучения факторов, формирующих показатели его здоровья.

Материал и методы

Исследования проводились в трех крупнейших вузах Узбекистана: Национальном университете Узбекистана (НУУз), Ташкентской медицинской академии (ТМА) и Ташкентском государственном политехническом университете (ТГТУ). Использованы гигиенические, социальные, статистические методы исследования.

Оценка социально-бытовых факторов, воздействующих на ППС, проведена по результатам опроса-анкетирования 430 преподавателей, которые составили 15,9% от средней численности преподавателей трех вузов). Опрос проведен на основе вопросника, рекомендованного региональном бюро ВОЗ. Для оценки содержания и напряженности труда ППС осуществлялся хронометраж рабочего дня (10-12 преподавателей в каждом вузе). Гигиенические условия труда исследованы в каждом вузе на основных рабочих местах; определяли показатели микроклимата (по сезонам года 95 замеров), освещенность рабочих мест (88 замеров), уровень шума (90 замеров), величина электростатического поля (16 замеров), число аэроионов в 1 $м^3$ воздуха (28 замеров), его антропогенного загрязнения (содержание CO_2 123 замера), радиационная обстановка (содержание радона, мощность дозы радиации 30 замеров). Исследования гигиенических факторов проводились общепринятыми инструментальными и лабораторными методами. Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с расчетом показателей M±m, а их оценка – по соответствующим СанПиН РУз.

Результаты исследований

Проведенный опрос-интервьюирование репрезентативной группы преподавателей позволил выделить негативные социально-гигиенические факторы, которые могут иметь значение для здоровья: отсутствие собственного благоустроенного жилья у значительного числа опрошенных (до 20%), нерациональное питание (нарушение режима питания, злоупотребление жирной, острой, соленой пищей, отсутствие условий для питания ППС на работе – 39-41%); большая занятость ППС, не позволяющая обеспечивать достаточную физическую активность и даже достаточный сон; отсутствие организации летнего отдыха ППС; в вузах немедицинского профиля достаточно острой проблемой является наличие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем – до 33%), отсутствие мотивации к сохранению своего здоровья [1,5,6].

Хронометраж рабочего времени преподавателя показал, что для выполнения всех видов работы преподаватель затрачивает 95,0% всего рабочего времени, которое фактически на 2 часа больше официально установленного рабочего времени преподавателя и в среднем составляет 8,0±0,2 ч в день. Определение временных затрат на выполнение тех или иных видов работы показало, что для 80% исследованных преподавателей рабочий день выходит за рамки установленного законом 6-часового рабочего дня. При этом из 8-часовой фактической занятости преподавателя 5,8 часа связаны с учебной работой, что составляет 1250 часов в год.

Труд преподавателей сопровождается в основном статической мышечной нагрузкой при нахождении в 30±4,6% рабочего времени в свободной рабочей позе (стоя или сидя), что позволяет охарактеризовать такой труд как мало напряженный легкий физический труд.

При оценке нервной нагрузки определено, что труд преподавателя характеризуется высокой напряженностью, обусловленной как обязательным выполнением расписания занятий, так и дефицитом времени при выполнении других видов работы, повышенной ответственностью за результаты труда, длительным напряжением зрительных функций, необходимостью большой оперативной памяти (совокупность многих меняющихся элементов, подлежащих запоминанию в течение часа и рабочего дня), высоким интеллектуальным напряжением, связанным с выполнением творческой работы, частыми неповторяющимся стрессовыми ситуациями при работе с многочисленным и разнородным контингентом студентов. Указанные характеристики труда ППС позволяют определить напряженность такого труда как вредный (очень тяжелый) труд 3 степени (СанПиН 0141-03).

Выявлено, что в холодный период года во всех учебных помещениях в начале учебного дня температура воздуха была несколько ниже оптимальных величин, но ни в одном случае нами не зарегистрирована температура воздуха ниже 17°С, то есть установленной СанПиН 0324-16 нижней границы для холодного периода года; влажность воздуха и скорость

его движения во всех случаях находились в пределах установленных гигиенических норм.

В теплый период года температура и влажность воздуха в измеренных точках были в пределах допустимых величин, но скорость движения воздуха во всех помещениях была в 1,5-2 раза ниже рекомендуемых величин.

Работа большинства преподавателей вуза сопряжена с необходимостью длительного высокого напряжения органов зрения. Учет величины объектов различения и степени контраста позволяет отнести этот труд к 3 разряду работ высокой точности, подразряд «Г» (КМК 2.01.05- 98 «Естественное и искусственное освещение»), для которых нормированная величина КЕО при естественном боковом освещении составляет 1,2, а общий уровень освещенности рабочих мест – 200 лк (лампы дневного света).

В исследованных нами вузах параметры освещенности рабочих мест были обусловлены как характером и назначением помещений, их ориентацией, так и временем дня и года. Лучшие параметры освещения выявлены в НУУз и ТГТУ, которые построены по индивидуальным проектам, разработанным для этих вузов: величина КЕО и уровень комбинированной освещенности учебных аудиторий в этих вузах в основном соответствуют гигиеническим нормам, но уровень искусственного освещения в 32% случаев ниже гигиенических требований на 60-70 лк, что связано в основном с наличием неисправных ламп.

В ТМА исследованы помещения 1-го и 3-го учебных корпусов, являющихся приспособленными под учебные аудитории помещениями бывших общежитий. В этих помещениях величина КЕО на 25% ниже нормы, в связи с чем в этих корпусах широко используется искусственное освещение, что позволяет довести уровень общей освещенности учебных аудиторий до гигиенической нормы. При отсутствии искусственного освещения уровень освещенности составляет 90-120 лк, что резко осложняет работу как преподавателей, так и студентов.

В учебных заведениях уровень шума в помещениях обусловлен, главным образом, присутствием большого числа достаточно активных молодых людей, общение которых, особенно в перерывах, и создает шумовой фон помещений, который можно характеризовать как прерывистый широкополосный шум. Измеренный общий уровень шума в учебных аудиториях и в кабинетах во время занятий составлял 50±8 дБА, а во время перерывов – 60±7 дБА, что соответствует гигиеническим требованиям для высококвалифицированной работы, требующей сосредоточенности (60 дБА по СанПиН №0325-16). Вместе с тем, обращает на себя внимание тот факт, что в учебных корпусах 1 и 3о ТМА в помещениях, окна которых обращены на улицу с интенсивным транспортным движением, уровень шума составляет в среднем 72±4 дБА, достигая в отдельные промежутки времени 85-87 дБА (корпус 1), что на 12-27 дБА выше установленного гигиенического регламента.

В большинстве учебных аудиторий изученных вузов отсутствуют техногенные источники интенсивного химического загрязнения воздуха, но при проведении некоторых лабораторных исследований в воздух могут выделяться небольшие количества разнообразных химических веществ. При проведении исследований в воздухе учебных аудиторий нами не выявлено искусственных химических веществ, что, на наш взгляд, связано с тем, что в этот период в учебных аудиторих проводились только демонстрационные химические исследования. Вместе с тем, в воздухе учебных аудиторий постоянно выявлялись химические компоненты антропогенного происхождения – диоксид углерода, аммиак. Концентрация CO_2, свидетельствующая об антропогенном загрязнении воздуха жилых и общественных помещений, принята равной более 0,1%. По нашим данным, такая концентрация диоксида углерода в учебных аудиториях имеет место только до начала занятий и отчасти – в процессе занятий. К концу учебного дня повышенная концентрация CO_2 (до 0,24%) выявляется практически во всех учебных аудиториях, что является следствием недостаточного пороветривания помещений.

О некачественном проветривании учебных аудиторий свидетельствуют и результаты измерения концентрации радона в воздухе этих помещений, в зависимости от этажа, на котором расположено помещение, составившей от 30 до 44 Бк/м^3. Средняя величина содержания радона в воздухе помещений близка к средней по республике – 30,8±3,5 Бк/м^3, но более высокие концентрации радона выявляются на первых этажах многоэтажных зданий, где основным источником поступления радона является подстилающая почва: на 1-м этаже до 48,5±2,9, выше – до 25,7±1,6 Бк/м^3. Измеренный нами гамма-фон в помещениях вузов составил 16-26 мкр/ч, что находится в пределах фоновых для республики показателей. Не выявлено более высоких показателей внешнего облучения и в компьютерных классах, в которых измеренная мощность дозы внешнего облучения составила 23,5±2,8 мкр/ч.

Общая оценка условий труда по степени вредности и опасности большинства исследованных гигиенических факторов, проведенная в соответствии с СанПиН 0141-03, позволяет отнести труд преподавателей к 1 и 2 классам (оптимальные и допустимые условия труда). Однако такая характеристика условий труда относится к учебным помещениям, построенным по специальным проектам. В приспособленных помещениях ТМА условия труда следует относить в лучшем случае к допустимым, а по некоторым параметрам (уровень шума, освещенность рабочих мест, антропогенное загрязнение воздуха) – к 3 классу (вредные), 1-2 степени.

Обсуждение

По результатам самооценки ППС своего здоровья можно заключить, что абсолютно здоровыми являются не более 32% преподавателей, хотя субъективно считают себя здоровыми 48-68% респондентов; от 78 до 87% преподавателей вузов в случае острых заболеваний не берут больничных листов,

предпочитая выходить на работу и заниматься самолечением; профилактических медосмотров ППС в вузах не проводится, на диспансерном учете находится лишь 9-11% ППС, никакой оздоровительной работы в отношении ППС не ведется.

Выводы

1. По результатам самооценки ППС своего здоровья можно заключить, что абсолютно здоровыми являются не более 32% преподавателей, хотя субъективно считают себя здоровыми 48-68% респондентов;

2. От 78 до 87% преподавателей вузов в случае острых заболеваний не берут больничных листов, предпочитая выходить на работу и заниматься самолечением; профилактических медосмотров ППС в вузах не проводится, на диспансерном учете находится лишь 9-11% ППС, никакой оздоровительной работы в отношении ППС не ведется.

3. Для формирования положительно-активного отношения к здоровому образу жизни (ЗОЖ) ППС рекомендуется использование различных форм физкультурно-оздоровительных занятий («гимнастика в рабочий полдень», аэробика, оздоровительная гимнастика, спортивные игры и др.), использование комнаты психологической разгрузки, фитопроцедуры;

- совершенствование медицинского обслуживания преподавателей.

Рекомендуются следующие мероприятия по оздоровлению труда и быта профессорско-преподавательского состава вузов республики:

- повысить уровень материального благополучия ППС путем постепенного повышения оплаты труда преподавателей, в идеале – до уровня экономически развитых стран; одной из задач администрации вузов должно быть содействие преподавателям в обеспечении благоустроенным жильем;

- обеспечить соблюдение ППС установленного режима труда и отдыха;

- обеспечить оптимальный микроклимат, освещение и проветривание рабочих помещений;

- в составе помещений кафедр, лабораторий должны быть предусмотрены комнаты отдыха ППС, а также комнаты психологической разгрузки;

- организовать условия для питания преподавателей и студентов во время перерывов в непосредственной близости от рабочих мест;

- улучшить работу по формированию ЗОЖ преподавателей (оптимизация стереотипов поведения, режима дня и двигательного режима ППС, тренировки иммунитета и закаливания, рационализация питания, организация отдыха, индивидуальной психофизиологической регуляции, исключение вредных привычек);

Внедрение рекомендованных мероприятий позволит улучшить показатели здоровья преподавателей вузов, повысить их функциональные способности и профессиональную отдачу.

Литература

1. Ахмадалиева Н.О. Социальная структура преподавателей Ташкентской медицинской академии // Мед. журн. Узбекистана. – 2017. – №6. – С. 97-99.
2. Ахмадалиева Н.О., Пономарева Л.А., Саломова Ф.И. Здоровье преподавателей – один из факторов, определяющих эффективность учебного процесса // Мед. журн. Узбекистана. – 2015. – №3. – С. 66-67.
3. Микерова М.С. Здоровье преподавателей медицинских вузов и факторы, его определяющие: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007 – 24 с.
4. Плахова Л.В., Соколова Н.Н., Верижников А.П. Экономическая система как объект управления изменениями // Фундамент. исследования. – 2015. – №2-15. – С. 3346-3350.
5. Саломова Ф.И., Ахмадалиева Н.О. Условия и образ жизни преподавателей ВУЗов РУз // Пробл. биол. и медицины. – 2019. – №2 (109). –С. 86-89.
6. Саломова Ф.И., Ахмадалиева Н.О., Шарипова С.А. Социальный портрет современного преподавателя ВУЗов РУз // Вестн. врача. – 2019. – №2. – С.16-20.

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ТРУДА, ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ И УЛУЧШЕНИЕ РЕЗЕРВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА ПРОФЕССОРСКО-ПРЕПОДАВАТЕЛЬСКОГО СОСТАВА ВУЗОВ УЗБЕКИСТАНА

Ахмадалиева Н.О., Саломова Ф.И., Шарипова С.А., Болтаева Д.М., Рустамов А.А.

Цель: *оптимизация условий труда, профилактика заболеваний и улучшение резервных возможностей организма профессорско-преподавательского состава (ППС) вузов Узбекистана.* ***Материал методы:*** *исследования проводились в трех крупнейших вузах Узбекистана: Национальном университете Узбекистана (НУУз), Ташкентской медицинской академии (ТМА) и Ташкентском государственном политехническом университете (ТГТУ). Использованы гигиенические, социальные, статистические методы исследования. Оценка социально-бытовых факторов, воздействующих на ППС, проведена по результатам опроса-анкетирования 430 преподавателей.* ***Результаты:*** *показано, что сохранение и укрепление здоровья ППС вузов возможны путем организации комплекса мер первичной и вторичной профилактики при активном участии как администрации вузов, так и самих преподавателей. При этом основной задачей профилактических мероприятий является восстановление функционального состояния, нарушений, являющихся следствием эмоциональных перегрузок, гипокинезии, нарушений в питании и т.д.* ***Выводы:*** *рекомендуется система мероприятий по оптимизации условий труда, профилактике заболеваний и улучшению резервных возможностей организма профессорско-преподавательского состава в вузах Узбекистана.*

Ключевые слова: *профессорско-преподавательский состав вузов, социально-бытовые условия, условия труда, профилактика заболеваний.*

УДК: 617.711-002.1:617.735-002.151

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19

Бахритдинова Ф.А., Ибрагимов Н.К., Маткаримов А.К.

COVID-19 НИНГ ОФТАЛЬМОЛОГИК НАМОЁН БЎЛИШИ

Бахритдинова Ф.А., Ибрагимов Н.К., Маткаримов А.К.

OPHTHALMIC MANIFESTATIONS OF A COVID-19

Baxritdinova F.A., Ibragimov N.K., Matkarimov A.K.

Ташкентская медицинская академия

Ушбу илмий мақолада COVID-19 пандемияси юзага келишига сабаб бўлган SARS-CoV-2 қўзғатувчисини кўз шиллиқ қавати орқали инсон организмига кириши ва кўз ёши орқали тарқалиши ҳақидаги турли илмий ишлар натижалари, клиник холатлар, олимлар ва бевосита шифокорларнинг фикр ва мулохазалари тахлил қилинган. Унга кўра мазкур вирус кўз шиллиқ қаватининг зарарлаши ўртача 7-8% холларда юзага келади, айниқса касалликнинг 7-9 кунларида конъюнктивал инфекция, ёшланиш, кўришнинг бироз хиралашиши билан намоён бўлади. Вирус кўз ёши орқали ажралиши мумкинлиги ПЗР текшируви натижасида тасдиқланган. Кўз тубини махсус ОКТ ангиография текшируви орқали тўр пардада "пахтасимон" ўчоқлар, микрогемморагиялар, гиперрефлектив ўчоқлар пайдо бўлганлиги аниқланган. Хулоса сифатида COVID-19 кўз ёши ва шиллиқ қавати орқали тарқалиш эхтимоли мавжуд, шу сабабли беморлар ва хавф гурухига кирувчи шахслар билан мулоқотда махсус қоидалар ва кўрсатмалар тавсия қилинади.

Калит сўзлар: *COVID-19, конъюнктива, микрогеморрагиялар, кўриш кескинлигининг пасайиши.*

The article describes clinical research of the agent of SARS-CoV-2, which caused COVID-19 pandemics, the ways of its penetration through the eye mucous membrane into a human body, clinical situations, opinions and discussion by scientists and immediately by doctors in charge. According to this information damage of conjunctiva by the virus occurs in 7-8% of the cases, and particularly at the 7th-9th days there is development of conjunctive injection, lacrimation, and short-term decrease in the acuity of vision. Results of PCR tests revealed the possibility of virus excretion in tear. OCT method was used to determine appearance of cotton-like foci, micro hemorrhages, and hyper reflection foci on retina. Thus, it can be concluded, that there is a possibility of COVID- 19 transmission via tear and mucous membrane of eyes. In relation to that, it is recommended to follow all special rules and instructions during contacts with patients and people of the risk group.

Key words: *COVID-19, conjunctiva, microhemorrhages, decreased visual acuity.*

Эпидемия COVID-19 началась с обнаружения случая заболевания человека в конце декабря 2019 года в г. Ухане (Китай), а 30 января 2020 года Всемирная организация здравоохранения признала вспышку нового короновируса чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. Заболевание волучило название COVID-19.

В Узбекистане первый случай заболевания был зарегистрирован 15 марта 2020, по состоянию на 24 апреля число заболевших составляет 1838 человек, число выздоровевших – 707 человек, смертность от заболевания составляет 0,4% против 7% во всем мире (данные Центра экономических исследований и реформ РУз), что является неоспоримым достижением и результатом масштабных мер, принимаемых правительством для борьбы с распространением короновируса в республике.

Известно, что вирусные заболевания, в том числе и респираторные, распространяются при попадании воздушно-капельным путем на слизистые носоглотки, рта и глаз. Надо отметить, что тестирование на наличие вируса путем реакции ПЦР проводится в клинической медицине с конца 20-го столетия. Материалом для исследования служат соскобы со слизистой неба, носоглотки, конъюнктивы и слезная жидкость. Доказано, что слезная жидкость при определенных условиях является проводником различной инфекции от больного к здоровому человеку.

Нами, сотрудниками кафедры и клиники офтальмологии ТМА, в течение 20 лет проводятся научные исследования вирусных заболеваний глаз, результаты которых внедрены в практику здравоохранения республики. В рамках этих исследований проведены серии исследований слезной жидкости на обнаружение определённых штаммов вирусов при помощи ПЦР. Результаты исследований свидетельствуют не только об информативности и достоверности тестов (98,2%), но также служат объективным критерием излеченности пациентов, в отличие от субъективных клинических показателей [1-3].

Известно, что вирусные заболевания глаз имеют множество форм, клинических проявлений и локализаций. Но сейчас в рамках обсуждаемой темы, хотелось бы остановиться на часто встречающихся вирусных заболеваниях переднего отрезка глаз или глазной поверхности (80-85% среди всех вирусных заболеваний глаз), в силу своей анатомической уязвимости являющиеся входными воротами для инфекции. Инфицирование конъюнктивы приводит к развитию симптома «красный глаз», при котором среди других признаков воспаления преобладает ги-

перемия слизистой глазного яблока различной интенсивности.

Появление нового вируса COVID-19, угрожающего здоровью человека, является неизбежным процессом, характерным для общего процесса биологической эволюции в организме вообще, и в глазах в частности. Изучение состояние органа зрения при COVID-19 и определение информативности ПЦР в слезной жидкости в данной ситуации позволит вовремя диагностировать заболевание, изолировать больного и предотвратить инфицирование окружающих [5].

В многопрофильной клинике ТМА по состоянию на 25.04.2020 г. находились 170 больных с COVID-19, из них 12 жаловались на кратковременное помутнение зрения в самом начале заболевания, у 21 больного определялась гиперемия конъюнктивы, рассосавшаяся без локального лечения на 5-6-й день госпитализации, у 2 больных определялось слезотечение, самопроизвольно прекратившееся через 3 дня. А в Нукусской инфекционной больнице Республики Каракалпакстан по состоянию 26.04.2020 г. находились 75 больных, у 5 из них появились жалобы на периодические кратковременные затуманивание зрения на 5-й день заражения. При нахождении в стационаре без специального лечения эти жалобы прекратились на 5-6-й день. У 9 больных было обнаружена легкая инъекция на 7-й день после контакта с больным COVID-19 (по анамнезу), из них трое жаловались на слезотечение, которое самопроизвольно прошло на 6-7-й день лечении в больнице.

По данным зарубежной литературы, за последнее время офтальмологами мегаполиса Ичан провинции Хубей также выявлены глазные проявления COVID-19, а именно у 12 пациентов, имевших глазные проблемы, имелись обильное слезотечение, отек и гиперемия конъюнктивы. В двух случаях в посеве с конъюнктивы и слезной жидкости был выявлен короновирус, доказана также долговременная выживаемость короновируса в слезе, то есть существует возможность его передачи через слезы [9].

По мнению профессора офтальмологического отделения израильской больницы Давида Цадока, новый вирус имеет способность проникать в организм через конъюнктиву. Первый врач, который умер в Китае, был офтальмолог, обследовавший больного с COVID-19. По данным Американской академии офтальмологии, новая вспышка короновируса может вызвать конъюнктивит. В связи с тем сообщается, что пациенты, у которых, наряду с респираторными симптомами, отмечается конъюнктивит, могу быть заражены COVID-19 [11].

В Annals of Internal Medicine были опубликованы сведения о том, что в Институте инфекционных болезней Италии пришли к выводу о более существенной значимости тестирования на короновирус в слезной жидкости, чем в мазке из горла, так как в последнем тест был отрицательным при положительном результате исследований в слезе. Однако, офтальмологи Сингапурского национального университета, протестировавшие образцы слезной жидкости 17 пациентов с установленным диагнозом COVID-19, не нашли в ней короновирус на всем протяжении периода лечения [10].

Ученые уточняют, что у всех испытуемых не было симптомов «красного глаза», который, вероятно, мог повлиять на результаты тестирования. В обзоре, опубликованным в бюллетене Health Day Neys, автор отмечает, что тем тяжелее протекает заболевание у пациента с COVID-19, тем выше вероятность того, что у него также будет симптом «красного глаза». Это означает, что болезнь может распространяться через конъюнктиву и слезную жидкость людей, и доктора, осматривающего глаза пациента, или даже потирающего глаза зараженных вирусом. Пациенты и врачи должны знать, что COVID-19 может проявляться покраснением глаз, отеком и слезотечением, поэтому пациенты с этими симптомами должны получить соответствующую помощь для профилактики инфицирования окружающих [6].

У 30-летнего мужчины с подтвержденным COVID-19 и двусторонним острым конъюнктивитом, возникшим через 13 дней после начала заболевания, были оценены глазные симптомы. При осмотре щелевой лампой показали двусторонний острый фолликулярный конъюнктивит (рис. 1). На 13-й день болезни ПЦР-анализ подтверждал присутствие вирусной РНК в образце конъюнктивы. Образцы мазка с конъюнктивы оставались положительными на SARS-CoV-2 на 14-й и 17-й дни заболевания. На 19-й день результат от ПЦР был отрицательным для SARS-CoV-2. Таким образом, SARS-CoV-2 способен вызывать глазные осложнения, такие как вирусный конъюнктивит в средней фазе заболевания. Меры предосторожности рекомендуются при обследовании инфицированных пациентов на протяжении всего клинического течения инфекции. Однако отбор конъюнктивы может оказаться бесполезным для ранней диагностики, поскольку вирус может изначально не появляться в конъюнктиве [5].

Следовательно, последние, пока немногочисленные исследования ученых подтвердили присутствие короновируса в слезной жидкости и конъюнктиве пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, концентрация вируса в слезе достаточна для его переноса и заражения других людей. Причём такую же опасность представляют пациенты с короновирусной инфекцией даже без клинических глазных проявлений, означающей, что слезная жидкость является переносчиком вируса, ею можно заразить и заражаться [7,4].

Испанскими учеными изучены проявления COVID-19 на глазном дне с помощью ОКТ ангиографии (Topcon, Япония). При этом у 4 из 12 пациентов обнаружены изменения в виде ватообразный очаг, микрогеморрагии, гиперрефлективные очаги на уровне внутреннего плексиморфного и ганглионарного слоев (рис. 2). Острота зрения и зрачковые рефлексы были нормальными во всех глазах. Авторами не обнаружено никаких симптомов или признаков внутриглазного воспаления. Хотя модели животных предполагают, что глазные поражения могут включать ретинит и неврит зрительного нерва [8].

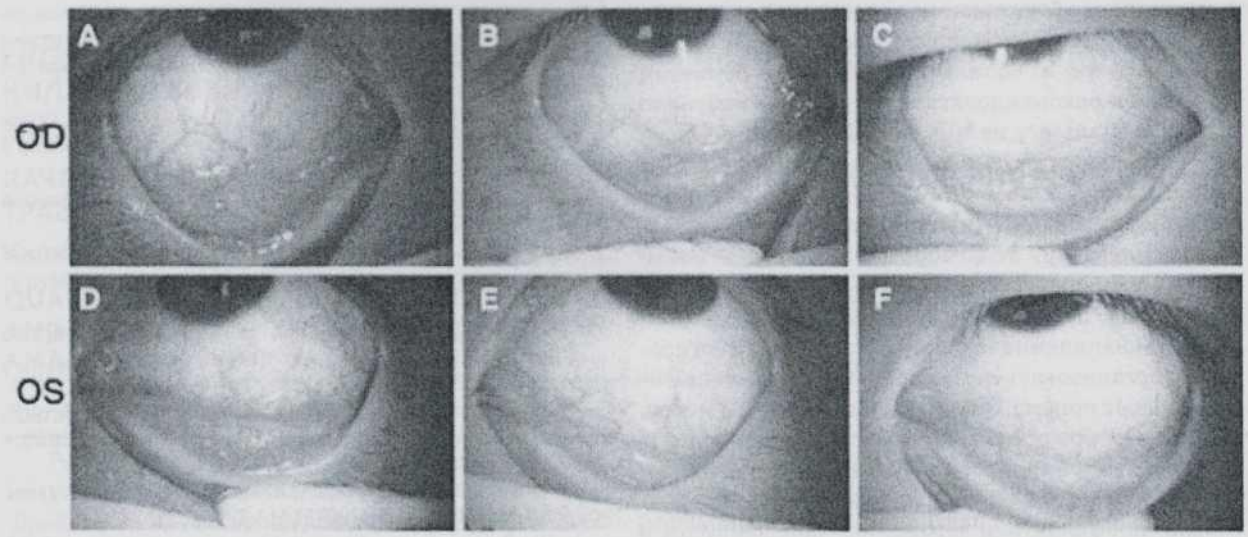


Рис. 1. Динамика офтальмологических симптомов COVID-19 на примере пациента. Пациент прошел курс местной терапии (инстилляции Рибовирина).

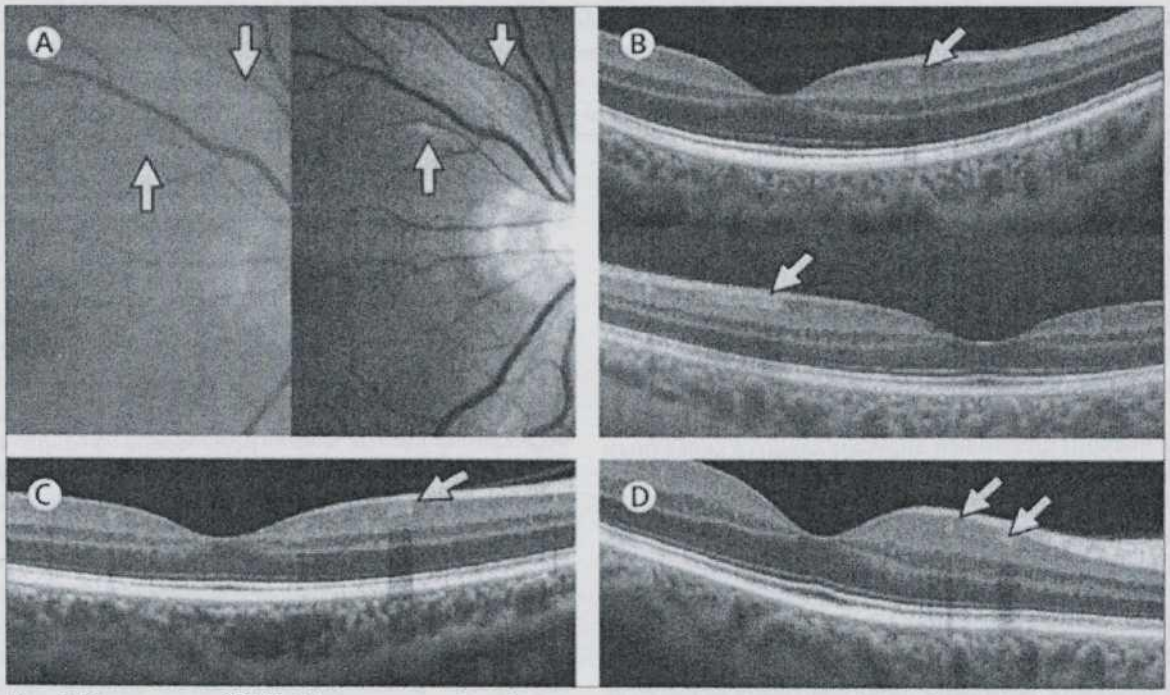


Рис. 2. Проявления COVID-19 на глазном дне 4 пациентов: цветная и черно-белая фотографии глазного дна на фундус-камере показывают ватообразный очаг и микрогеморрагии в верхнем сегменте (A); снимки ОСТ у 3 пациентов показывают гиперрефлективные очаги на уровне внутреннего плекси-морфного и ганглионарного слоев (B-D).

Остаются нерешенными многие аспекты обсуждаемой темы, например: есть ли специфические формы глазных проявлений заболевания, насколько они зависят от вирусологической нагрузки или концентрации и вида вируса в крови и слезной жидкости пациентов; существует ли зависимость между соматической тяжестью заболевания и клинико-лабораторными глазными проявлениями; информативны ли исследования слезы при бессимптомном носительстве вируса и не является ли симптом « красного глаза» одним из ранних клинических проявлений COVID-19, учитывая переднее анатомо-топографическое расположение органа зрения? Все эти вопросы требуют дальнейших исследований и разработки наиболее вероятных стратегий определения распространения, клинического течения и профилактики заболевания. На сегодняшний день на кафедре офтальмологии ТМА продолжаются изыскательные научные исследования, являющиеся приоритетными, включенные в научно-тематический план кафедры, посвященные диагностике, лечению и профилактике вирусных заболеваний глаз, в том числе и при COVID-19.

В Узбекистане в настоящее время напряженная эпидемиологическая обстановка пошла на убыль, но все же выявление новых случаев заболевания продолжается, и все меры карантина и самоизоляции, объявленные в республике, соблюдаются. В связи с

существующим риском распространения COVID-19 и состоянием обсуждаемого вопроса, нам представляется необходимым напомнить о соблюдении мер профилактики в офтальмологических кабинетах, клиниках и рекомендовать: временно отложить визит к офтальмологу, не требующий экстренного оперативного вмешательства или хирургической операции, на более поздний срок; при обращении к офтальмологу пациента с конъюнктивитами измерять температуру тела обратившегося, при повышенной температуре направлять пациента по установленным правилам маршрута с соблюдением санитарно-эпидемиологических правил на тестирование; организовать помещение, в котором пациенты ожидают приема, соблюдая дистанцию в 2 метра; пациенты и врачи должны быть в масках и защитных очках; ограничить ношение контактных линз и заменить их на обычные очки во время эпидемии.

Для профилактики заражения коронавирусом в домашних условиях, кроме обычных мер предосторожности, рекомендуется не дотрагиваться до области лица, век и глаз; умывать лицо только после тщательного мытья и обработки антисептиками рук; глазные капли, мази, гели, пипетки должны быть строго индивидуального пользования. Пациентам, постоянно закапывающим капли по причине других глазных заболеваний, следует тщательно мыть руки, в течение 20 с до и после инстилляции капель, то же самое следует выполнить тем, кто закапывает капли другому человеку; обязательно, часто обрабатывать антисептиками очки, не пользоваться чужими очками и не давать свои очки другим. Это основные рекомендации и требования к пациентам и офтальмологам, которые должны неукоснительно соблюдаться ими в период эпидемии вирусных заболеваний.

Таким образом, эпидемии заболеваний, вызванные новыми штаммами вируса, являются серьезным вызовом для современной медицины. В число первоочередных мер, которые необходимо предпринять для борьбы с COVID-19, входит разработка способов их быстрой и точной идентификации при помощи конкретных критериев диагностики, клинического течения заболевания вообще и со стороны органа зрения, в частности. Снижение рисков возникновения эпидемий, возможно, лишь благодаря разработке новых методов клинико-лабораторной диагностики и определению специфических клинических проявлений вирусной инфекции в органах и системах.

Литература

1. Бахритдинова Ф.А., Абдурахманова У.М., Эгамбердыева С.М. Иммунологическое исследование слезной жидкости у больных с герпетическим кератитом // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2010. – №2. – С. 50-52.
2. Бахритдинова Ф.А., Нарзикулова К.И., Миррахимова С.Ш. Динамика показателей слезной жидкости в процессе лечения больных с аденовирусными кератоконъюнктивитами и герпетическими кератитами отечественным препаратом Бакстимс // Пробл. офтальмол. – 2008. – №2. – С. 78-81.
3. Билалов Э.Н., Бахритдинова Ф.А., Имомалиева К.М. Оценка переносимости глазных лекарственных пленок Глазавир в эксперименте // XI РООФ. – М., 2018. – Т. 2. – С. 442-446.
4. Cascella M., Rajnik M., Cuomo A. et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). – 2020.
5. Chen L., Liu M., Zhang Zh. et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease // Brit. J. Ophthalmol. – 2020. – Vol. 1, №4.
6. Liang L., Dua P., Sommer A. Pink Eye often a Symptom of COVID-19, and Infection via Tears Possible // J.A.M.A. Ophthalmology. – 2020. – Vol. 3.
7. Lu C.W., Liu X.F., Jia Z.F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored // Lancet (L.). – 2020. – Vol. 22.
8. Marinho P.M., Marcos A.A.A., Romano A.C. et al. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31014-X.
9. Wu P., Duan F., Luo Ch. et al. Characteristics of Ocular Findings of PatientsWith Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China // J.A.M.A. Ophthalmol. – 2020.
10. Xia J., Tong J., Liu M. et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARSCoV-2 infection // J. Med. Virol. – 2020. – Vol. 2.
11. Yu Jun I.S., Anderson D.E., Zheng Kang A.E. et al. Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients // Ophthalmology. – 2020.

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19

Бахритдинова Ф.А., Ибрагимов Н.К., Маткаримов А.К.

Описан возбудитель SARS-CoV-2, вызвавший пандемию COVID-19, пути его проникновения через слизистые оболочки глаза в организм человека, распространения слезой, клинические ситуации, мнения и обсуждения учёных и непосредственно лечащих врачей. Поражение конъюнктивы данным вирусом происходит в 7-8% случаев, на 7-9-е сутки проявляется конъюнктивальная инфекция, слёзотечение и кратковременное снижение остроты зрения. Результаты ПЦР свидетельствуют о возможности выделения вируса слезой. Методом ОКТ на сетчатке глаза определено появление ватообразных очагов, микрогеморрагии и гиперрефлективных очагов. Можно считать, что есть вероятность распространения COVID-19 через слёзы и слизистые глаза, в связи с чем при контакте с пациентами и людьми, находящимися в группе риска, рекомендуется придерживаться специальных правил.

Ключевые слова: *COVID-19, конъюнктива, микрогеморрагии, снижение остроты зрения.*

ЕНГИЛ БОШ МИЯ ЖАРОҲАТИ ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАРНИНГ ҲАЁТ СИФАТИ ВА УНГА ТАЪСИР ҚИЛУВЧИ ХАВФ ОМИЛЛАР

Қиличев И.А., Матмуродов Р.Ж., Мирзаева Н.С., Мўминов Б.А., Жўраев Р.М.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ И ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЕЕ ИСХОД

Киличев И.А., Матмуродов Р.Ж., Мирзаева Н.С., Муминов Б.А. Жураев Р.М.

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS AFTER SUFFRED PERIOD OF PULMONARY CRANIAL INJURY AND RISK FACTORS AFFECTING ITS OUTCOME

Qilichev I.A., Matmurodov R.J., Mirzaeva N.S., Muminov B.A. Juraev R.M

Tashkent Medical Academy, Urgench branch

Рассмотрены вопросы клинико-неврологических и нейропсихологических нарушений после перенесенной легкой черепно-мозговой травмы, которая остается одной из важнейших медико-социальных проблем. Предложен новый критерий оценки эффективности реабилитационных мероприятий, получивший в последние годы широкое распространение в медицине, – оценка качества жизни с использованием вопросника EuroQol-5D (EQ-5D).

Ключевые слова: *легкая черепно-мозговая травма, качества жизни, вопросник EQ-5D.*

The questions of clinical, neurological and neuropsychological disorders of the suffered mild traumatic brain injury as one of the most important medical and social problems are considered. Widespread in medicine - quality of life assessment using the EuroQol-5D questionnaire (EQ-5D).

Key words: *mild traumatic brain injury, quality of life assessment, EQ-5D questionnaire.*

Бош мия жароҳатлари (БМЖ) ҳозирги кунда нафақат бизнинг республикамизда, балки бутун ер юзи мамлакатларида ҳам жуда долзарб бўлиб келаётган, беморларни ногиронлик ҳолатигача олиб бораётган ва ижтимоий-иқтисодий муаммоларни келиб чиқишини кучайтираётган энг долзарб бўлиб келаётган муаммолардан бири ҳисобланади [2,4,8,9,10,11,13]. БМЖ барча ёшдаги инсонларда учрайди. Бироқ энг асосий масала меҳнатга лаёқатли ёшдаги инсонлардаги жароҳатлар жуда муҳимдир. Оғир бош мия жароҳати ўтказган беморларда ўлим нисбатан кўп учрайди ва қолган беморларда ҳам ногиронлик ҳолати кучайиб бораверади. Енгил бош мия жароҳатини ўткзган беморларда жароҳат олган вақтда енгил клиник белгилар билан ўтиб кетиши мумкин, аммо 60-70% ҳолатларда маълум вақт ўтгандан кейин эса алоҳида клиник-неврологик ва нейропсихологик бузилишлар пайдо бўла бошлайди. Ўз вақтида бартараф этилмаса динамикада кучайиб бориб беморларнинг меҳнат қобилиятини йўқотишига, шунингдек, ногиронлик ҳолатларини кучайишига олиб келади [2,8,9].

Бош мия жароҳатлари ер юзидаги барча мамлакатларда кўп учрайди. Дунё бўйича БМЖ билан касалланиша 100000 аҳолига 2-3 дан 6-8 гача ҳолатни ташкил этади, Россия Федерациясида ҳар йили 600000 янги ҳолатлар қайд қилинади, шундан 50000 нафари ҳалок бўлади ва 50000 нафари эса ногирон бўлиб қолади БМЖ бундай ошишинингг асосий сабаби йилига йўл транспорти автоҳалокатлари 20%га ошиши, маиший жароҳатларнинг 7-9%га ошиши ва турли конфиликтларнинг 15-17% га ошишидир[2,4,11,13]. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра нейрожароҳатлар йилига 2% ўсиш қобилиятига эга ва муаммонинг тиббий-ижтимоий аҳамити кўплаб ёшлар ўртасида жабрланувчиларнинг кўплиги билан боғлиқдир [4].Енгил бош мия жароҳати ўтказган беморлардаги клиник-неврологик ва нейропсихологик бузилишлар беморларнинг яшаш сифатига таъсир қиладиган омиллардан биридир. Чунки бу турдаги ўзгаришлар нафақат беморларнинг яшаш сифатига таъсир қилади, балки уланинг жисмоний фаоллигини пасайтиради, натижада беморлар ҳар томонлама чегараланиб қоладилар [8, 13].

БМЖ олган беморларни ҳаёт сифати даволаш натижаларини кўрсатувчи мезон бўлиб, ижтимоий ҳаётга қайтиш ва меҳнат қобилиятини қайта тиклаш кўрсаткичи ҳисобланади [4,5,7].Олимларнинг фикрича беморларни ҳаёт сифатини баҳолаш муддатини турлича белгилайдилар, 6 ойгача деб кўрсатилган маълуотлар мавжуд [1,6,12]. Н.В. Селянина олиб борган тадқиқот натижалари (2014) шуни кўрсатадики, Енгил бош мия жароҳати (ЕБМЖ) олган беморларда ўткир даврда ҳаёт сифатининг физик, эмоционал ва социал таркиби пасаяди, бу эса хавотирлик ва депрессия яққоллиги билан боғлиқ, ўчоқли неврологик бузилишлар билан боғлиқ эмас. Қанчалик депрессия ва хавотирлик юқори бўлса шунчалик ҳаёт сифати шкаласи кўрсаткичлари паст бўлади. Ўз-ўзини баҳолаш шкаласи бўйича оғриқ, ҳаётий фаоллик ва ижтимоий вазифадорлик асосан оғир турдаги бош мия жароҳатларида юқори бўлади (80-90%). Ўткир даврда церабрал жароҳатланиш инсонинг эмоционал ва ижтимоий фаолиятининг бузилишига олиб келади. ЕБМЖ олган беморларда ўткир даврда ҳаёт сифатининг баҳоланиши ушбу турдаги беморларда ҳаёт сифатининг таркиби бўлган социал ва психоэмоционал ҳолатга прогноз қилиш тўғрисида маълумот беради[6]. Ерошина О.А. (2013) олиб борган тадқиқот натижаларига кўра бош мия лат ейиши ўтказган бемор-

ларда қон зардобида сертонин миқдорининг ошиши беморлар ҳаёт сифати билан тўғри корреляцион боғлиқликка эга экан, ушбу ҳолат бош мия чайқалиши ўтказган беморларга унчалик хос эмас. Шунинг учун ҳам беморлар қон зардобида серотонин миқдорининг ўзгариши БМЖ даражаларини аниқлаш учун диагностик маркер бўлиб ҳисобланиши мумкин [3].

Илмий адабиётларда ЕБМЖ олган беморларда ҳаёт сифатини ўрганилиши тўғрисида маълумотлар келтирилган, бироқ кўпчилик олинган натижалар бир-бирига қарама-қарши бўлган фикрлардир. Ушбу борада олиб борилаётган изланиш нафақат беморларнинг ҳаёт сифатини яхшиланишига, балки ижтимоий-иқтисодий аҳамият касб этадиган ногиронлик ҳолатларини камайтиришга олиб келади. Шунинг учун ҳам енгил бош мия жароҳатлари асоратлар даврида беморлар яшаш сифатига таъсир қиладиган хавф омилларнинг чуқур таҳлилини ўтказиш ва олинган натижаларни амалиёт тадбиқ этиш УАШ, вреч-неврологлар ва реабилитологлар амалиётида чуқур аҳамият касб этади. Юқоридагиларни инобатга олиб олдимизга қуйидаги мақсадни қўйдик:

Тадқиқот мақсади

Енгил бош мия жароҳати ўтказган беморларни ҳаёт сифатини баҳолаш ва унга таъсир қиладиган хавф омилларни таҳлил қилиш.

Материал ва усуллар

Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий маркази бўлимларида бош миянинг енгил турдаги жароҳатлари билан даволанган 83нафар беморлар рўйхатга олинди. Назорат гуруҳи ёшга мос бўлган 20 та амалий жиҳатдан соғлом бўлган ва бош мия жароҳати олмаган беморлардан иборат бўлди. Умумий 103нафар бемор текширувдан ўтказилди. Асосий гуруҳдаги беморлар ёши 18 ёшдан 60 ёшгача бўлиб, ўртача 38,7±6 ни ташкил этди. Айнан меҳнатга лаёқатли бўлган ёшдаги беморлар рўйхатга олинди. Асосий гуруҳдаги текширилган беморларнинг 62 нафари (74,7%) эркак ва 21 нафари (25,3%) аёлларни ташкил қилди. БМЖ оғирлик даражаси бўйича 3 турда: енгил (13-15 балл), ўртача (9-12 балл) ва оғир даражада (3-9 балл) эканлигини назарда тутган ҳолда ўрта ва оғир даражадаги БМЖ олган беморлар рўйхатга киритилмади. Фақат енгил даражада БМЖ олган беморлар текширувдан ўтказилди. Асосий гуруҳдаги беморлар БМЖ турлари бўйича гуруҳларга ажратилди. Текширувлар касаллик даврлари ўткир даврда (2 ҳафтагача), эрта тикланиш даврида (3 ойгача) ва кечки тикланиш даврларида (6 ойгача дан кейин) қайта ўтказилди.

Клиник-неврологик, нейропсихологик, нейровизуалогик текшириш усуллари қўлланилди. Когнитив функцияларни текшириш учун руҳий ҳолатни баҳолаш қиса шкаласи (MMSE), когнитив функцияни баҳолашнинг Монреал шкаласи (MoCA), хавотирликни текшириш учун Спилберг-Ханин, депрессияни текшириш учун шкалалари қўлланилди. Барча беморларда неврологик дефицит Бартелл шкаласи билан текширилди. Беморларни яшаш сифатини баҳолаш учун 5 та саволдан иборат бўлган бутун дунёдаги етакчи марказлар томонидан ишлаб чиқилган, Good Clinical Practics талабаларига жавоб берадиган ва асоосланган тиббиётга мос бўлган умумий ва махсус сўровномалар қўлланилади. Европа сўровномаси (EuroQol-5D) қўлланилди. Яшаш сифатининг қуйидаги тамойиллари баҳоланди: ҳаракатчанлик, ўз-ўзига хизмат қилиш, кундалик ҳаётдаги фаоллик, оғриқ/дискомфорт ва хавотирлик/депрессия. Ҳар бир қисм алоҳида 3 та даражага ажратилди, муаммонинг йуқлиги, маълум бир аниқланган муаммо ва юқори аҳамиятга эга бўлган муаммо.

Вариацион параметрик ва нопараметрик статистика усули ёрдамида ўртача арифметик кўрсаткич (M), ўртача квадратик оғиш (σ), ўртача стандарт хато (m), нисбий миқдор (учраш тезлиги %), Стьюдент (t) мезони бўйича олинган натижаларни солиштирма таҳлили, эксцесс мезони, гуруҳларга ажралиш тўғрилиги текширишда қўйиладиган эҳтимолли хатолар (P) асосий дисперсия тенглиги (F–Фишер меъзони) ўрганиб чиқилди. Статистик аҳамиятли ўзгариш учун $P<0,05$ кўрсаткич ишончлилик даража деб қабул қилинди.

Натижалар ва мухокама

Беморларнинг кўпчилигида бош оғриши, бош айланиши, қулоқда шовқин, хотира пасйиши, таъсирчанлик, иш қобилиятининг пасайиши, кўз олди қоронғилашуви, уйқунинг бузилиши, иштаҳанинг камайиши каби объектив шикоятлар кузатилди. Беморланинг ҳаёт сифатига тўғри баҳо бериш учун кундалик ҳаёт сифати индексини-Бартелл индексини ўрганиб чиқдик. Ушбу индекснинг 10 та пунки бўлиб, максимал 100 баллни ташкил қилади. буларга овқаталниш, душ қабул қилиш, гигиеник муолажалар, кийниш, дефекация акти, сийдик чиқариш акти, туалетдан фойдаланиш, каровотдан стулга ёки стулдан кароватга ўтириш, текис юзали жойда олдинга ҳаракатланиш ва зиналардаги ҳаракат. ЕБМЖ ўтказган беморларда Бартелл индекси шуни кўрсатадики кундали ҳаёт индекси 97,8±8,6 бўлиб, асосан зиналардаги ҳаракат ва текис юзали жойда нотўғри ҳаракатланиш билан боғлиқ бўлди.

Беморларнинг чуқур неврологик статус анализига кўра 67,4% беморларда (56 нафар) пай рефлексларининг ошганлиги, 26 нафар беморда (31,3%) юрганда нисбатан гандираклаш ва Ромберг ҳолатида нотурғунлик, 12 нафар беморда (14,4%) нистагм кузатилди холос. Юқоридаги неврологик бузилишлар асосан Бош мия лат ейиши (БМЛЕ)ўтказган беморларда ва Травматик энцелофопатия (ТЭ) бор беморларда намоён бўлди. БМЧ ўтказган беморларда неврологик статусда деярли чуқур ўзгаришлар аниқланмади.

Нейропсихологик тестлар орақали ўтказилган натижаларга кўра 73 нафар беморда (84,8%) қайсидир даражада когнитив функцияларнинг бузилиши кузатилди. Фақат 10 нафар беморда (15,2%) когнитив функцияларнинг бузилмаганлиги аниқланди. Ўтказилган нейропсихологик тестлар - MMSE, MoCAнатижаларига кўра оғир турдаги конитив функцияларнинг бузилиши намоён бўлмади. Когнитив бузилишлар кузатилган беморларнинг 61 нафарида (83,5%) деменциягача бўлган когнитив бузилишлар ва қолган 22 нафар (16,5%) беморларда енгил, қисман эса яққол намоён бўлган деменциялар кузатилди. Енгил ва яққол намоён бўлган деменция ҳолатлари асосан жароҳат давомийлиги бўйича

олинганда 6 ойгача ва 6 ойдан ўтган даврдаги беморларда шунингдек, БМЛЕ ва ТЭли беморларда кузатилди, (p<0,05).

Беморларнинг шахсий эмоционал ҳолатига баҳо бериш учун хавотирлик ва депрессия даражалари текширилди. 73 нафар (87,9%) беморда хавотирлик кузатилди, Спилберг-Ханин шкаласи бўйича ўртача ўртача 44±9,7 баллни ташкил этди. Ушбу ҳолат ўрта даражадаги хавотирликка тўғри келдаи (31-45балл). Барча беморларда реактив хавотирликка ничбатан шахсий хавотирлик устун турди, мос равишда 65,4% ва 34,6%. БМЧ ўтказган беморларда асосан енгил ва ўрта даражадаги хавотирлик кузатилган бўлса, БМЛЕ ва ТЭ бор беморларда нисбатан барча турдаги хавотирли даражалари намоён бўлди. Бош мия жароҳат ўтказган вақти бўйича хавотирлик даражалари солиштирилганда биринчи гуруҳдаги беморларда юқори даражада хавотирлик белгилари намоён бўлди. Корреляцион анализ натижалари бўйича жароҳатдан кейин 1 йилгача вақт ўтказган беморларда ва жароҳатдан кейин 1 йилдан сўнг вақт ўтказган беморларда кескин фарқ кузатилди, (p<0,05). Депрессив бузилишлар солиштириб чиқилганда ЕБМЖ ўтказган 56 нафар беморда(67,4%) у ёки бу даражадаги депрессия ҳолатлари кузатилди, Цунг шкаласи бўйича ўртача 58,7±9,7 балл. Оғир турдаги депрессия умуман кузатилмади. (70 ва ундан юқори), асосан енгил (50-59) ва ўрта даражадаги депресссия (60-69) кузатилди. Депрессия асосан БМЛЕ ўтказган беморларда кучли намоён бўлди. Касалликнинг жароҳат олган вақти бўйича солиштирилганда эса, ҳар икки гуруҳдаги беморларда корреляцион солиштирилганда кескин фарқ кузатилмади, (p>0,05).

Текширувга киритилган беморларнинг барчасида ҳаёт сифати махсус бўлган (EuroQol-5D) рус тилидаги варианти билан текширилди. Яшаш сифатининг қуйидаги тамойиллари баҳоланди: ҳаракатчанлик, ўз-ўзига хизмат қилиш, кундалик ҳаётдаги фаоллик, оғриқ/дискомфорт ва хавотирлик/депрессия. Ҳар бир қисм алоҳида 3 та даражага ажратилди, муаммонинг йўқлиги, маълум бир аниқланган муаммо ва юқори аҳамиятга эга бўлган муаммо. Биз барча беморларда ушбу муаммоларни кўрсаткичларини жароаҳатнинг клиник кўринишлари бўйича анализ қилиб чиқдик. (1-жадвал).

1-жадвал

ЕБМЖ ўтказган беморларда ҳаёт сифати кўрсаткичлари

Муаммолар	БМЧ (n=28)	БМЛЕ (n=26)	ТЭ (n=29)	Жами (n=83)
Ҳаракатчанлик (сон ва %)				
Муаммо йуқ	26 (92,8)	18 (69,2)	20 (68,9)	64 (77,1)
Ўртача аниқланган муаммо	2 (7,2)	6 (23,1)	5 (17,2)	13 (15,7)
Юқори аҳамиятли муаммо	0 (0)	2 (7,7)	4 (13,9	6 (7,2)
Ўз-ўзига хизмат қилиш (сон ва %)				
Муаммо йўқ	27 (96,4)	14 (53,8)	17 (58,6)	58 (69,9)
Ўртача аниқланган муаммо	1 (5,6)	9 (34,6)	8 (27,5)	18 (21,6)
Юқори аҳамиятли муаммо	0 (0)	3 (11,6)	4 (13,7)	7 (8,5)
Кундалик ҳаётдаги фаолллик (сон ва %)				
Муаммо йўқ	28 (100)	24 (92,3)	21 (72,4)	73 (87,9)
Ўртача аниқланган муаммо	0 (0)	2 (7,7)	7 (24,1)	9 (10,8)
Юқори аҳамиятли муаммо	0 (0)	0 (0)	1 (3,5)	1 (1,3)
Оғриқ/дискомфорт (сон ва %)				
Муаммо йўқ	19 (67,8)	17 (65,3)	9 (31)	45 (54,2)
Ўртача аниқланган муаммо	6 (21,4)	5 (19,2)	10 (48)	21 (25,3)
Юқори аҳамиятли муаммо	3 (10,8)	4 (15,5)	9 (31)	17 (20,5)
Хавотирлик /депрессия (сон ва %)				
Муаммо йўқ	10 (35,7)	0 (0)	0 (0)	10 (12,0)
Ўртача аниқланган муаммо	18 (64,3)	17 (65,4)	18 (62,1)	53 (63,8)
Юқори аҳамиятли муаммо	0 (0)	9 (34,6)	11 (37,9)	20 (24,2)

Умумий гуруҳда 77,1% (64 (нафар) бемор шкаланинг 1-пункти бўйича муаммо йўқлигини билдирган бўлса, асосан БМЧ ўтказган беморларга тўғри келди, (p<0,05). Назорат гуруҳдаги беморлар тўлиқ муаммоси бўлмаган беморлардир. 1-пункт бўйича БМЧ ўтказган 2 та беморда, БМЛЕ ўтказган 6 нафар беморда ва ТЭ бўлган 5 нафар беморда кузатилди. Мос равишда 7,2% - 23,1% - ва 17,2%. БМЧ ўтказган беморларда нисбатан фарқ кузатилди, (p<0,05). БМЛЕ ўтказган ва ТЭ бўлган беморларда эса кескин фарқ кузатилмади. Умумий гуруҳдаги беморда ушбу ҳолат 13 нафар беморда (15,7%) намоён бўлди. EuroQol-5D шкаласининг 2-пункти анализ қилинганда, умумий гуруҳдаги беморларда 58 нафар (69,9%) бемор муаммо йўқлигин билдирган бўлса, 18 нафар бемор (21,6%) ўртача аниқланган муаммо ва 6 нафар (7,2%) беморда юқори аҳамиятли муаммолар келиб чиқди. Бу кўрсаткичлар нисбатан БМЛЕ ва ТЭ бор

беморларда куазтилди. 3-пункт бўйича умумий гуруҳда 73 нафар (87,9%) беморда муаммо аниқланмади, ўратча аниқланган муаммо 9 нафар (10,85) беморда анилқаниб асосан БМЧ ўтказган беморлар ҳисобига тўғри келди. 4-пункт бўйича оғриқ/дискомфорт бўйича муаммоси йўқ беморлар 45 нафарни (54,2%) ташкил этган бўлса, асосан БМЧ ва БМЛЕ ўтказган беморлар ҳисобига кузатилди. 25,3% беморларда ўртача намонё бўлган муаммо ва 20,5% беморларда эса юқори аҳамиятли муаммолар аниқланди. 5-пункт бўйича хавотирлик ва депрессияси йўқ беморлар БМЧ ўтказган беморларга тўғри келди. 1-жадвалдан кўриниб турибдики, ЕБМЖ ўтказган деярли барча беморларнинг ҳаёт сифати ўзгариб, жароҳатнинг турига узвий боғлиқ бўлиб чиқди. Юқорида келтирилган маълмотларга кўра ЕБМЖ даги когнитив бузилишлар, шахсий эмоционал бузилишлар ҳам жароҳат клиник кўринишиа боғлиқ эди. Шу нуқтаи назардан беморларнинг ҳаёт сифатига фақат жароҳатнинг кўриниши эмас, балки ундаги когнитив бузилишлар даражаси, хавотирлик ва депрессия даражалари, албатта беморнинг ёши ва жинси ҳам хавфли омил сифатида муҳим аҳамият касб этади.

Текширишнинг кейинги босқичида биз жароҳат олган вақт бўйича беморларнинг ҳаёт сифатини анализ қилиб чиқдик, 1-расм. Касаллик даврларини ўткир (2 ҳафтагача), эрта тикланиш (6 ойгча) ва кечки тикланиш даврлари (6 ойдан кейин) бўйича таҳлил қилдик.



1-расм. Касаллик даврларига боғлиқ ҳолда беморланинг ҳаёт сифати кўрсаткичлари

Олинган натижалар шуни кўрсатадики, ҳаракат кўринишдаги муаммолар ўткир даврда 64 беморда (77,1%) аниқланди, қолган 19 нафар беморда (22,9%) муаммолар кузатилмади. Эрта тикланиш давридаги беморларда ҳаракатчанлик бўйича 38 нафар беморда (45,7%) ва кечки тикланиш даврида 19 нафар беморда (22,8%) ўртача ва юқори аҳамиятли муаммолар аниқланди. Ўз ўзига хизмат қилиш бўйича ўткир даврда 42 нафар беморда (50,6%), эрта тикланиш даврида эса 28 нафар беморда (33,7%) ва кечки тикланиш даврда эса 25 нафар (30,1%) беморда ўртача ва юқори аҳамиятли муаммолар аниқланди. Кундалик ҳаётдаги фаолллик ўткир даврда 76 нафар беморда (91,5%), эрта тикланиш даврда 56 нафар беморда (67,4%) ва кечки тикланиш даврда эса 10 нафар (12%) беморда асосан ўртача аҳамиятли муаммолар аниқланди. Оғриқ /дискомфорт ўткир даврдаги беморларда 80 нафар беморда (96,4%), эрта тикланиш даврида 65 нафар беморда (78,3%) ва кечки тикланиш даврда эса 38 нафар беморда (45,7%) асосан ўртача аҳамиятли муаммолар кузатилди. Хавотирлик/депрессия кўрсаткичлари ўткир даврда 79 нафар (95,1%) беморда, эрта тикланиш даврида 76 нафар беморда (91,5%) ва кечки тикланиш даврида эса 73 нафар беморда (87,9%) ўртача ва юқори аҳамиятга эга бўлган муаммолар аниқланди. натижалар шуни кўрсатмоқдаги беморларнинг ҳаёт сифати албатта жароҳатни олгандан кейинги даврга боғлиқ бўлсада, асосий муаммолар фақатгина ўткир даврга эмас, балки эрта тикланиш ва кечки тикланиш даврларида ҳам кузатилиши мумкин. Касалликнинг кечки даврларида асосан хавотирлик/депрессия кўринишдаги муаммолар ва нисбатан оғриқ/дискомфорт кўринишдаги муаммолар кузатилиб, ўз вақтида батараф этилишини талаб қилади.

Хулосалар

Енгил бош мия жароҳати ўтказгáн беморларнинг ҳаёт сифати нафақат жароҳатнинг клиник кўринишларига, шунингдек, ундаги когнитив ва шахсий-эмоционал каби нгейропсихологик бузилишлар даражасига ҳам узвий боғлиқдир.

Енгил бош мия жароҳатидан кейинги клиник-неврологик ва нейропсихологик бузилишларнинг келиб чиқиши жароҳат олгандан кейинги даврга боғлиқ бўлиб, ушбу бузилишлар кўпроқ эрта тикланиш даврда намоён бўлади

Енгил бош мия жароҳат ўтказган беморларнинг ҳаёт сифати фақатгина жароҳатнинг клиник кўринишига боғлиқ бўлмасдан, балки жароҳатдан кейинги даврга ҳам боғлиқдир. Хавотирлик-депрессия кўринишдаги муаммолар касалликнинг эрта ва кечки тикланиш даврларида ҳам сақланиб қолади ва ўз вақтида бартараф этилишини талаб этади.

Енгил бош мия жароҳати ўтказган беморларда беморларнинг ҳаёт сифатини ўз вақтида текширилиши, шунингдек, унга таъсир қилувчи клиник ва клиник бўлмаган омилларнинг бартараф этили-

ши ногиронлик ҳолатининг камайтириб, ижтимоий-иқтисодий муаммоларни олдини олишга имкон яратади.

Адабиётлар

1. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии: Рук-во для врачей и научных работников. – М.: Изд-во «Самарский дом печати», 2004. – 440 с.

2. Бойко А.Н., Батышева Т.Т. ва ҳаммуаллифлар. Черепно-мозговая травма. Consiliummedicum / 2007.- 9(8).- С.5-10.

3. Ерошина О.А. Показатели качества жизни и серотонина периферической крови пострадавших в остром периоде закрытой черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести в процессе лечения. Кандидатская диссертацитя, 2013,

4. Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Филатова М.М. Сотрясение головного мозга: тактика лечения и исходы. – М.: Индивидуальный предприниматель «Т.М. Андреева», 2008. – 158 с.,

5. НовикА.А., ИоноваТ.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – М.: Издательскийдом «Нева»; Олма-Пресс Звездный мир, 2002. – 320 с.

6.Селянина Н.В. Оценка качества жизни пациентов черепно-мозговой травмой легкой степени тяжести в остром и отдаленном периодах // Бюллетень ВСНЦ со РАМН. -2013. №3, (91). – С. 32-34.

7. Падченко Е.Г., Гук А.П. Оценка КЖ больных после черепно-мозговой травмы: современные подходы // Укураинский нейрохирургический журнал. -2007. -№4. – С. 40-42.

8. Филатова М.М. Клиника и исходы сотрясения головного мозга: сопоставление результатов у пострадавших-стационированных и отказавшихся от госпитализации // Вопросы нейрохирургии им. Бурденко 2003г. - №4.-С.27-31.

9. A. Agrawal, J. Tomothy, L. Pandit, M. Manju Post-traumatic epilepsy: an overview // Clin. neurol. neurosurg.—2006.— № 108 (5).— P. 433–439

10. Annegers J.F., hauser W.A., Coan S.P., Rocca v.A. A population study of seizures after traumatic brain injury// N. Engl Med., 1998. - vol. 338. - №1. - P. 20.

11. Blennow K., J. Hardy, H. Zetterberg. The neuropathology and neurobiology of traumatic brain injury / // Neuron. – 2012. – Vol. 76, № 5. – P. 886–899.

12. Jennett B. Outcome after severe head injury / eds. P. Reilly, R. Bullock // Head Injury. –2005. – P. 441–485.

13. Larrabee П.J., Rohling M.L.Neuropsychological differential diagnosis of mild traumaticbrain injury.,2013. - Nov-Dec31(6). –P. 686-701.

ЕНГИЛ БОШ МИЯ ЖАРОҲАТИ ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАРНИНГ ҲАЁТ СИФАТИ ВА УНГА ТАЪСИР ҚИЛУВЧИ ХАВФ ОМИЛЛАР

Қиличев И.А., Матмуродов Р.Ж., Мирзаева Н.С., Мўминов Б.А., Жўраев Р.М.

Тиббий-ижтимоий муаммолардан бири бўлган енгил бош мия жароҳатларидан кейинги клиник-неврологик ва нейропсихологик бузилишлар кўриб чиқилган. Реабилитацияон чора-тадбилар ўтказиш ва унинг эффективлигини баҳолайдиган янги мезонлардан бири бўлган, кейинги вақтларда тиббиётда кенг қўлланиладиган усул - беморлар ҳаёт сифатини баҳолаш сўровномаси (EuroQol-5D (EQ-5D) қўлланилган.

Калит сўзлар: *енгил бош мия жароҳатлари, ҳаёт сифатини баҳолаш, EuroQol-5D (EQ-5D) сўровномаси.*

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Статьи принимаются только оформленные в строгом соответствии с приведенными правилами!

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

I. Рукопись статьи представляется в двух экземплярах с электроной версией, на узбекском или русском языках с экспертным заключением, сопроводительным письмом направляющего учреждения и рефератом (не менее 10 и не более 15 строк) на узбекском, русском и английском языках.

II. Рукопись должна быть набрана только на компьютере в программе «Word.» и распечатана четким шрифтом , размером 14 на одной стороне листа (формат А4) через полтора интервала с полями. Объем статьи не должен превышать указанного в каждой конкретной рубрике.

III. Структура статьи:

- вводная часть;
- методы исследований;
- результаты исследований;
- обсуждение;
- выводы;
- список использованной литературы, составленный в соответствии с библиографическими правилами.

Изложение материала должно быть ясное, сжатое, без длинных введений, повторений и дублирования в тексте таблиц и рисунков.

IV. Каждая статья должна содержать:

1) шифр УДК;

2) полное название статьи; на русском, узбекском и на английском языках

3) ученую степень, научное звание, инициалы и фамилии авторов;

4) название учреждения, в котором выполнена работа, с указанием инициалов и фамилии научного руководителя;

5) почтовый электронный адрес и телефоны автора, с кем следует вести редакционную работу.

6) визу руководителя работы или учреждения на право ее опубликования, а в конце статьи – подписи всех авторов.

7) слова, которые, по мнению автора должны быть выделены, подчеркиваются им в тексте. Специальные буквенные шрифты и символы (например, буквы греческого алфавита), а также ссылки на рисунки и таблицы выносятся на левое поле при первом их упоминании.

8) Единицы измерения должны быть выражены в единицах Международной системы (СИ), при необходимости в скобках после единицы измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

9) обязательным должны быть аннотации на русском, узбекском и на английском языках

V. Список использованной литературы должен быть оформлен в строгом соответствии с правилами библиографического описания.

VI. Оформление иллюстраций.Все иллюстрации (рисунки, схемы, фотографии) должны быть в отдельном файле, сохраненныевформатеCPT,BMP,CDR,JPG,TIF.Наоборотекаждойиллюстрацииуказывается«верх»,номеррисунка,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.


ISSN 2181-7812
9 772181 781009