

ISSN: 0025-830X

O‘ZBEKISTON TIBBIYOT JURNALI

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
УЗБЕКИСТАНА

The
**MEDICAL
JOURNAL**
of Uzbekistan

2021, Number 1

MJUz

«ЎЗБЕКИСТОН ТИББИЁТ ЖУРНАЛИ» БОШ МУҲАРРИРИНИНГ КИРИШ СЎЗИ

Қадрли ҳамкасблар!



«Ўзбекистон тиббиёт журнали» 1922 йилдан бери нашр этилади ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг расмий илмий наشري ҳисобланади.

Журналнинг бу йилги нашрини биз мамлакатимизда тиббиёт соҳасида амалга оширилаётган ислохотларни инobatга олиб, унинг халқаро нуфузини кўтариш мақсадида мутлақо янги форматда тақдим этаёмиз.

Ушбу журналнинг мақсади ўқувчиларга соғлиқни сақлашни ташкил қилиш, замонавий клиник ва назарий тиббиёт, шунингдек, тиббий таълим, эпидемиология, гигиена, касалликлар профилактикаси ва реабилитацияси ҳамда фармацевтика соҳасидаги тегишли ва ишончли маълумотларни тақдим этишдир.

Бу журнал кенг тиббиёт аудиториясига, жумладан, умумий амалиёт шифокорлари, бирламчи тиббий санитария тизими мутахассислари, кўп тармоқли ва ихтисослаштирилган тиббий марказлар ҳамда хусусий соғлиқни сақлаш сектори учун мўлжалланган. Журнал саҳифаларида чоп этилажак материаллар, шубҳасиз, соғлиқни сақлашни ташкил этиш ва бошқариш соҳасидаги мутахассислар, тадқиқотчилар, докторантлар, магистр ва резидентлар учун ҳам қизиқарли бўлади.

**Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазири,
тиббиёт фанлар доктори, профессор
Хаджибаев Абдухаким Муминович**

INTRODUCTION BY THE EDITOR-IN-CHIEF OF «THE MEDICAL JOURNAL OF UZBEKISTAN»

Dear colleagues!

«The Medical Journal of Uzbekistan» has been published since 1922 and is the official scientific publication of the Health Ministry of the Republic of Uzbekistan.

This year, in order to highlight all the reforms carried out in the health sector, as well as to increase the international profile of the journal, we are introducing a completely updated format of the journal.

The purpose of this journal is to provide readers with reliable information in the field of healthcare organization, modern clinical and theoretical medicine, medical education, epidemiology, hygiene, disease prevention and rehabilitation, as well as pharmaceuticals.

The journal is intended for a wide medical audience, in particular for general practitioners, primary health care professionals, as well as for employees of specialized medical institutions and the private sector. Undoubtedly, the articles printed on the pages of the journal will be of interest to healthcare professionals, managers, researchers, doctoral students, masters and clinical residents.

**Professor Abdukhakim Khadjibaev
Health Minister of the Republic of Uzbekistan**

O'ZBEKISTON TIBBIYOT JURNALI

ILMIY-AMALIY JURNALI

2021 № 1

1922 йилнинг январидан чиқа бошлаган

Таъсисчи – Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги

ТАҲРИР ҲАЙЪАТИ

Бош муҳаррир: ХАДЖИБАЕВ АБДУХАКИМ МУМИНОВИЧ, т.ф.д., профессор

Т.О. Даминов – Бош муҳаррирнинг
фахрий ўринбосари
Х.А. Акилов
А.В. Алимов
Б.А. Аляви
Д.А. Асадов
Э.И. Баситханова
С.М. Бахромов
Г.Г. Гафуров

А.Ш. Иноятзов
Ф.И. Иноятова
М.Э. Ирисметов
Т.И. Искандаров
С.И. Исмоилов
Ш.И. Каримов
Р.Д. Курбанов
К.Э. Махкамов
К.С. Ризаев

У.Р. Рискиев (масъул котиб)
Ж.М. Собиров
У.Ю. Собиров
М.Н. Тилляшайхов
Л.Н. Туйчиев
Д.Б. Туляганов
А.М. Убайдуллаев
А.К. Шадманов
Б.К. Юсупалиев

Журнал Ўзбекистон матбуот ва ахборот агентлиги томонидан
2011 йил 12 майда рўйхатга олинган (№ 0138)

100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 4. Тел.: +99871 241 06 71

Бичими 60×84^{1/8}, Оқ силлиқ қоғоз. Шартли босма табағи 11,16.
Нашр табағи 11,48. Адади 800. Буюртма № 21-365.
«O'zbekiston» нашриёт-матбаа ижодий уйи.
100011, Toshkent, Navoiy ko'chasi, 30.

Муҳаррирлар: *О. Вульф, Д. Гайбуллаева*
Компьютерда саҳифаловчи *Б. Душанова*

ТОШКЕНТ
«O'ZBEKISTON»
2021

MEDICAL JOURNAL OF UZBEKISTAN

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

2021 № 1

It was released in January 1922

Founder - Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief: ABDUKHAKIM MUMINOVICH KHADJIBAEV, Doctor of science, professor

T.O. Daminov - Honorary deputy
editor-in-chief
X.A. Akilov
A.V. Alimov
B.A. Alyavi
D.A. Asadov
E.I. Basitxanova
S.M. Baxromov
G.G. Gafurov

A.Sh. Inoyatov
F.I. Inoyatova
M.E. Irismetov
T.I. Iskandarov
S.I. Ismoilov
Sh.I. Karimov
R.D. Kurbanov
K.E. Maxkamov
K.S. Rizaev

U.R. Riskiev (executive editor)
J.M. Sobirov
U.Yu. Sobirov
M.N. Tillyashayxov
L.N. Tuychiev
D.B. Tulyaganov
A.M. Ubaydullaev
A.K. Shadmanov
B.K. Yusupaliev

The journal was registered by the Uzbekistan Press and Information Agency on May 12, 2011 (№138).

Address of the editorial office: 100011, Tashkent, Uzbekistan, str. Navoi, 4. Tel.: +99871 241 06 71

СОДЕРЖАНИЕ**CONTENTS**

Совершенствование системы здравоохранения: деятельность координационно-консультационных штабов по ведению тяжелых и крайне тяжелых пациентов в период пандемии COVID-19

*А.М. Хаджибаев, Б.К. Юсупалиев, Х.А. Акилов,
Д.А. Алимов, Х.Э. Анваров, М.С. Косимова,
Р.Р. Хасанов*

5 Improvement of the healthcare system: the activities of coordination and consultation heads on the management of severe and extremely severe patients during the COVID-19 pandemic

*A.M. Khadjibaev, B.K. Yusupaliev, H.A. Akilov,
D.A. Alimov, Kh.E. Anvarov, M.S. Kosimova,
R.R. Khasanov*

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**CLINICAL RESEARCH**

Влияние носительства фенотипа гена гемохроматоза HFE на течение хронического гепатита В у детей

*Ф.И. Иноятова, Х.М. Кадырходжаева,
Г.З. Иногамова, Н.А. Икрамова, Ф.Г. Абдуллаева,
Н.К. Валиева, А.Х. Ахмедова*

12 Influence of carrier of the HFE hemochromatosis gene phenotype on the course of chronic hepatitis B in children

*F.I. Inoyatova, Kh.M. Kadyrkhodzhaeva,
G.Z. Inogamova, N.A. Ikramova, F.G. Abdullaeva,
N.K. Valieva, A.Kh. Akhmedova*

Изменение показателей центральной и периферической гемодинамики у обожженных детей при ожоговой токсемии

*Д.Б. Туляганов, А.Д. Фаязов, Х.Н. Мухитдинова,
У.Р. Камиллов, А.Г. Мирзакулов, У.Х. Абдуллаев,
Д.У. Салимов*

18 Change in indicators of central and peripheral hemodynamics in burned children with burn toxemia

*D.B. Tulyaganov, A. D. Fayazov, H.N. Mukhitdinova,
U.R. Kamilov, A.G. Mirzakulov, U.Kh. Abdullaev,
D.U. Salimov*

Система цитохрома Р-450 в реализации эффективности терапии больных кожным лейшманиозом

*А.Б. Рахматов, Д.А. Далимова, Р.С. Хикматов,
М.Д. Якубов, А.А. Абдуррахимов*

25 The cytochrome P-450 system in the efficiency therapy implementation in patients with skin leishmaniasis

*A.B. Rakhmatov, D.A. Dalimova, R.S. Khikmatov,
M.D. Yakubov, A. A. Abdurakhimov*

Результаты интервенционных вмешательств у больных с острыми формами ишемической болезни сердца после операции аортокоронарного шунтирования

*Д.А. Алимов, Ш.Н. Салахитдинов, Р.А. Рахимова,
Х.Ф. Мирзакаримов, С.Б. Турсунов,
Б.Ш. Алимханов, Л.Б. Гиёсзода, Ш.А. Акилова*

30 Results of interventions in patients with acute ischemic heart disease after aorto-coronary bypass

*D.A. Alimov, Sh.N. Salakhitdinov, R.A. Rakhimova,
H.F. Mirzakarimov, S.B. Tursunov,
B.SH. Alimkhanov, L.B. Gyosozoda, Sh.A. Akilova*

Клиническое значение провоспалительных цитокинов у детей с кардиомиопатиями

Д.И. Ахмедова, Н.Р. Ахмедова

35 Clinical significance of pro-inflammatory cytokines in children with cardiomyopathies

D.I. Akhmedova, N.R. Akhmedova

Предоперационная и послеоперационная межмышечная блокада передней брюшной стенки в абдоминальной хирургии

Л.А. Назырова, Х.Н. Абдуллаева, З.Ж. Реймназарова

43 Preoperative and postoperative intermuscular blockade of the anterior abdominal wall in abdominal surgery

L.A. Nazyrova, Kh.N. Abdullaeva, J.J. Reimnazarova

<p>Долгосрочный эффект эндоваскулярной ревааскуляризации у больных стенокардией напряжения в зависимости от генотипа системы натрийуретических пептидов</p> <p><i>Ш. Азизов, Б. Даминов, З. Сабиржанова, Д. Арнопольская</i></p>	<p>48 Long-term effect of endovascular revascularization in patients with voltage stenocardia depending on the genotype of the sodiumuretic peptides system</p> <p><i>Sh. Azizov, B. Daminov, Z. Sabirjanova, D. Arnopolskaya</i></p>
<p>Интраоперационные повреждения внепеченочных желчных протоков: ближайшие результаты диагностики и лечения</p> <p><i>Ф.А. Хаджибаев, Б.К. Алтыев, Ш.К. Атаджанов, М.М. Пулатов</i></p>	<p>58 Intraoperative damage to extrahepatic gall ducts: immediate results of diagnostics and treatment</p> <p><i>F.A. Khadjibaev, B.K. Altiev, Sh.K. Atadjanov, M.M. Pulatov</i></p>
<p>Новая хирургическая тактика при распространенном туберкулезе легких</p> <p><i>Ш.Ю. Сабиров, Д.З. Мухтаров, С.К. Алиджанов</i></p>	<p>66 New surgical tactics for multiple pulmonary tuberculosis</p> <p><i>Sh.Yu. Sabirov, D.Z. Mukhtarov, S.K. Alidjanov</i></p>
<p>Клиническая оценка артериальной гипотонии у больных, находящихся на гемодиализе</p> <p><i>Б.Т. Даминов, Ж.О. Ортикбоев</i></p>	<p>70 Clinical assessment of arterial hypotonia in patients on hemodialysis</p> <p><i>B.T. Daminov, J.O. Ortikboyev</i></p>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

EXPERIMENTAL STUDY

<p>Значимость геномных полиморфизмов 318C>T и 49A>G гена CTLA-4 в прогрессировании хронического гепатита В у детей</p> <p><i>Ф.И. Иноятова, Г.З. Иногамова, Ф.Г. Абдуллаева, Н.К. Валиева, Н.А. Икратова, Х.М. Кадырходжаева, А.Х. Ахмедова</i></p>	<p>74 Significance of genomic polymorphisms 318C>T and 49A>G of the CTLA-4 gene in the progression of chronic hepatitis b in children</p> <p><i>F.I. Inoyatova, G.Z. Inogamova, F.G. Abdullaeva, N.K. Valieva, N.A. Ikramova, Kh.M. Kadyrkhodjaeva, A.Kh. Akhmedova</i></p>
---	---

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

CASE REPORTS

<p>Коронавирусная инфекция, осложненная аутоиммунным поражением органа зрения (клинический случай)</p> <p><i>М.С. Касимова, М.М. Иминова, А.А. Исмаилова</i></p>	<p>80 Coronaviral infection complicated by autoimmune damage of the visual organ (clinical case)</p> <p><i>M.S. Kasimova, M.M. Iminova, A.A. Ismailova</i></p>
--	--

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

<p>Вертебро-базилляр ҳавзадаги қон айланиши етишмовчилигини эрта аниқлаш ва даволашга янги ёндашувлар</p> <p><i>Ш.И. Каримов, А.А. Ирнараров, А.А. Юлбарисов, Х.К. Алиджанов, О.М. Ахматов, Р.Т. Мўминов, А.А. Джаллилов, Д.А. Джуманиязова, Д.Х. Нурматов, В.Э. Цай</i></p>	<p>83 New approaches to early diagnosis and treatment of disorder of blood circulation in the vertebro-basilar pool</p> <p><i>Sh.I. Karimov, A.A. Irnazarov, A.A. Yulbarisov, Kh.K. Alidzhanov, O.M. Akhmatov, R.T. Muminov, A.A. Dzhallilov, D.A. Dzhumaniyazova, D.Kh. Nurmatov, V.E. Tsai</i></p>
<p>Особенности течения и осложнения новой коронавирусной инфекции</p> <p><i>И.В. Ливерко, Э.А. Абдуганиева, К.С. Мамбетниязов</i></p>	<p>91 Features of the course and complications of a new coronavirus infection</p> <p><i>I.V. Liverko, E.A. Abduganieva, K.S. Mambetniyazov</i></p>

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ КООРДИНАЦИОННО-КОНСУЛЬТАЦИОННЫХ ШТАБОВ ПО ВЕДЕНИЮ ТЯЖЕЛЫХ И КРАЙНЕ ТЯЖЕЛЫХ ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

А.М. Хаджибаев¹, Б.К. Юсупалиев², Х.А. Акилов⁴, Д.А. Алимов³, Х.Э. Анваров³,
М.С. Косимова⁴, Р.Р. Хасанов²

¹Министерство здравоохранения Республики Узбекистан

²Служба санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан

³Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

⁴Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

IMPROVEMENT OF THE HEALTHCARE SYSTEM: THE ACTIVITIES OF COORDINATION AND CONSULTATION HEADS ON THE MANAGEMENT OF SEVERE AND EXTREMELY SEVERE PATIENTS DURING THE COVID-19 PANDEMIC

A.M. Khadjibaev¹, B.K. Yusupaliev², H.A. Akilov⁴, D.A. Alimov³, Kh.E. Anvarov³,
M.S. Kosimova⁴, R.R. Khasanov²

¹Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

²Sanitary and Epidemiological Welfare and Public Health Service of the Republic of Uzbekistan

³Republican Research Center of Emergency

⁴Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers

Резюме

Представлена краткая обзорная информация о развитии пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 в Республике Узбекистан и мероприятиях, предпринятых в системе здравоохранения в целом, а также в специальных штабах для оказания телемедицинских консультаций пациентам в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, развернутых в Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП) и Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников (ЦРПКМР). В состав штабов вошли сотрудники РНЦЭМП, ЦРПКМР, Ташкентской медицинской академии, обладающие опытом клинической, административной и аналитической работы. В штабах были созданы все технические условия для осуществления видеоконсультаций со всеми задействованными лечебными учреждениями; ежедневно осуществлялись видеоконсультации тяжелых пациентов с COVID-19 при участии ведущих специалистов (инфекционистов, пульмонологов, реаниматологов, эндокринологов, кардиологов, онкологов, гематологов и др.). Всего за 2020 год были обсуждены в общей сложности более 5 тысяч больных в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, находившихся в реанимационных отделениях 19 лечебных учреждений страны

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, пандемия, экстренная медицинская помощь, организация.

Abstract

A brief overview of the development of the COVID-19 coronavirus infection pandemic in the Republic of Uzbekistan and the measures taken in the health care system as a whole, as well as in special headquarters for the provision of telemedicine consultations to patients in serious and extremely serious

conditions, deployed at the Republican Research Center of Emergency Medicine (RRCEM) and the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers (CDPQMW) is presented. The staffs included employees of the RRCEM, CDPQMW, the Tashkent Medical Academy, who have experience in clinical, administrative and analytical work. At the headquarters, all technical conditions were created for the implementation of video consultations with all involved medical institutions; daily video consultations of severe patients with COVID-19 were carried out with the participation of leading specialists (infectious disease specialists, pulmonologists, resuscitators, endocrinologists, cardiologists, oncologists, hematologists, etc.). In total, in 2020, a total of more than 5 thousand patients in serious and extremely serious conditions who were in intensive care units of 19 medical institutions of the country were discussed.

Keywords: *new coronavirus infection, pandemic, emergency medical care, organization.*

УДК:614.446.33

Вспышка COVID-19, вызванная новым коронавирусом 2019 года (SARS-CoV-2), быстро распространяется по всему миру с декабря 2019 года, после того как были диагностированы первые случаи инфицирования в городе Ухане, провинция Хубэй, Китай. С началом пандемии COVID-19 произошли беспрецедентные изменения во всех сферах жизни общества. За короткое время локализованная вспышка COVID-19 развилась в глобальную пандемию с тремя определяющими чертами:

Скорость и масштаб: заболевание стремительно распространилось во все уголки мира и из-за взрывного характера распространения явила собой беспрецедентную нагрузку на все, даже самые устойчивые системы здравоохранения и вскрыло те или иные их изъяны.

Степень тяжести: в целом порядка 20% случаев оказываются тяжелыми или критическими, при этом общий коэффициент больничной летальности в мире превышает 2% и увеличивается с возрастом и при наличии определенных сопутствующих заболеваний.

Социальная и экономическая дестабилизация: шок, который испытали системы здравоохранения и социальной защиты, и меры, принятые для контроля передачи вируса, привели к обширным и глубоким социально-экономическим последствиям [3].

11 марта 2020 года ВОЗ объявила, что вспышка приобрела характер пандемии, а 13 марта — что её центром стала Европа. 24 марта власти Китая сняли большинство ранее введённых ограничений социального и экономического характера, заявив, что распространение вируса в этой стране «в основном блокировано».

По данным ВОЗ на 05 июня 2021 г. в мире выявлено более 173 млн зараженных и подтверждено более 3,7 млн смертей. Лидером по

количеству подтвержденных случаев остаются США, где выявлено более 34 млн зараженных (на момент написания статьи). На втором месте находится Индия (более 28,6 млн), на третьем — Бразилия (более 16,8 млн).

За последние десятилетия COVID-19 является одной из нескольких новых вспышек инфекционных заболеваний, которые возникли от животных, контактирующих с людьми, что привело к крупным вспышкам со значительными последствиями для общественного здравоохранения и экономики.

Вспышка COVID-19 буквально потрясла экономику практически всех стран мира и стала серьезной угрозой для текущих широкомасштабных экономических и социальных преобразований переходного периода.

Значительное влияние было оказано на экономическое развитие, образ жизни населения и систему здравоохранения практически во всех странах, в том числе и в Республике Узбекистан [2].

Была создана Специальная республиканская комиссия по подготовке программы мер по предупреждению завоза и распространения нового типа коронавируса в Республике Узбекистан под руководством Премьер-министра Республики Узбекистан, были мобилизованы собственные средства и привлечены международные финансовые институты для выполнения неотложных мер по противодействию коронавирусной инфекции COVID-19 в Узбекистане.

Президент Узбекистана подписал план экономической помощи для оказания помощи экономике и уязвимым группам населения [1]. План предусматривал создание Антикризисного фонда и Республиканской антикризисной комиссии во главе с Премьер-министром. Из

средств Антикризисного фонда финансировались мероприятия по профилактике и контролю COVID-19, социальная поддержка малообеспеченных семей, поддержка стратегических экономических областей и малого бизнеса. План также предусматривает ограниченное по времени снижение налоговых ставок для поддержки физических и юридических лиц. В рамках этого плана правительство произвело повышение заработной платы для работников здравоохранения, занимающихся лечением пациентов, инфицированных COVID-19. В месяц врачи могли получать до 50 млн сум, медсестры – до 30 млн сум, а вспомогательный персонал – до 10 млн сум [1].

В республике были введены усиленные карантинные мероприятия, в том числе, детские сады, школы, вузы перешли на дистанционное обучение, прекращены международные авиа- и железнодорожные сообщения, также введен 14-дневный карантин для контактировавших с заражёнными лицами; приостановлены все массовые мероприятия, введен усиленный контроль на границе.

Организован Call-center (1003), консультировавший население в режиме 24/7 во всех средствах массовой информации и в социальных сетях. В кратчайшие сроки в Ташкентской области были построены две специальные карантинные зоны на 10 000 коек каждая для прибывающих из-за границы. В разгар коронавирусной инфекции в республике были перепрофилированы 159 медицинских учреждений на 25,2 тысяч коек, в том числе 2,5 тысяч реанимационных коек. Были сформированы 58 распределительных центров на 15 тысяч мест, в том числе, 1,3 тысяч реанимационных коек.

Для лечения инфицированных граждан в Зангиатинском районе были возведены 2 новые инфекционные больницы по 2000 коек каждая, отвечающие мировым стандартам.

Отдельное внимание было уделено ускоренной подготовке медицинских кадров. По специально разработанным 18-часовым программам были обучены 36 280 сотрудников.

20 марта 2020 года создана он-лайн платформа для обучения по COVID-19, которая постоянно обновляется и совершенствуется. Подготовка к эпидемии начата с января 2020 года. Организованы семинары совместно с ВОЗ и CDC по правилам биобезопасности в процессе работы с патогеном, вопросы контроля и профилактики распространения COVID-2019 медицинскими работниками и персоналом. Обучено 412 специалистов.

Организованы научно-практические семинары совместно с международными организациями по теме «Обзорная информация о COVID-19 и принципах использования средств индивидуальной защиты (СИЗ) для медицинских работников», где участвовало 514 медицинских работников. Разработаны, утверждены учебные программы по короновирусной инфекции для инфекционистов, эпидемиологов, вирусологов, реаниматологов, педиатров, врачей-лаборантов. По ним проучено 16317 специалистов.

Разработаны и утверждены программы для первичного звена здравоохранения – ведения больных с COVID-19 в амбулаторных условиях, также проведено обучение по новым стандартам врачей провизорных госпиталей, ковид-стационаров, педиатров, отделений интенсивной терапии и реанимации. Всего подготовлено 4340 специалистов.

На базе ЦРПКМР (ТашИУВ) согласно приказу МЗ РУз №98 от 31 марта 2020 года создан «Межведомственный республиканский координационный центр по введению и снятию карантинных мероприятий по COVID-19». Создана комиссия по консультации и ведению больных с COVID-19. Проанализировано более 58 тыс. амбулаторных карт и историй болезни, проведен анализ и даны рекомендации. По настоящее время ведутся консультации тяжелых больных.

Ведущие сотрудники центров принимали участие в совместном проекте с ВОЗ по написанию «Национального руководства по COVID-19» и составлению методических рекомендаций по обучению медицинского персонала ведению и интенсивной терапии пациентов с COVID-19. Разработано 8 национальных руководств, 78 методических рекомендаций и пособий.

В Центре дистанционного обучения центров организованы учебные комнаты и учебные залы во всех регионах страны, где проведено более 50 совместных семинаров со специалистами из США, России, Италии, Израиля, Японии, Кореи, Беларуси, Казахстана, Австрии и др. зарубежных стран

Был создан антикризисный фонд объемом более 4,8 млрд сум, средства которого были направлены на укрепление материально-технической базы, стимулирование медицинских работников, организацию противоэпидемических мероприятий. Государством была оказана гуманитарная помощь в 12 стран мира (КНР, Иран, Афганистан, Республика Киргизстан, Таджикистан, Азербайджан, Белоруссия, Россия, Венгрия, Казахстан, Пакистан, Сирия) – медицинские препараты, медтехника, продукты питания и др.

Благодаря высокой степени организации противоэпидемических мер, предпринятых государством, удалось отсрочить и смягчить волну пандемии, которая в Республике Узбекистан проявилась в июле-августе 2020 года.

В числе первых изменения произошли в системе оказания экстренной медицинской помощи. 15 марта 2020 года в Узбекистане был зарегистрирован «нулевой» пациент с COVID-19. Как и Узбекистан, все страны Центрально-азиатского региона приняли ограничительные меры, которые включали в себя закрытие государственных границ, приостановление международных и внутригосударственных транспортных сообщений, движение общественного транспорта, введение карантина в населённых пунктах, приостановление деятельности предприятий и организаций. Данная ситуация, несомненно, повлияла и на существующую схему оказания экстренной медицинской помощи на местах.

Во исполнение приказа Министерства здравоохранения № 109 от 05.04.2020 г. при РНЦЭМП начал свою работу специальный Штаб при Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи по организации и координации телеконсультаций пациентов с COVID-19 в Республике Узбекистан. В последующем подобные штабы были созданы на базе Центра развития квалификации медицинских работников, а также при Ташкентской медицинской академии.

Целью создания Штаба при РНЦЭМП и ЦРПКМР явилось осуществление и постоянная координация проведения удаленных консультаций пациентов COVID-19 инфекцией в Республике Узбекистан. В состав штабов вошли сотрудники РНЦЭМП, ЦРПКМР, ТМА, обладающие опытом клинической, административной и аналитической работы.

Функциями штабов были определены:

организация дистанционных телеконсультаций врачебного персонала лечебных учреждений по вопросам организации и особенностей лечебно-диагностического процесса пациентов с COVID-19 в Республике Узбекистан;

привлечение необходимых клинических специалистов учреждений Министерства здравоохранения и зарубежных клиник (совместно с ответственными лицами) для консультаций (как систематических, так и по запросу лечебных учреждений);

контроль и обеспечение бесперебойной видео- и аудиосвязи, интернет-соединения для проведения дистанционных консультаций;

сбор и анализ необходимой текущей информации по тяжелым и крайне тяжелым пациен-

там с COVID-19 в Республике Узбекистан из лечебных учреждений в установленном порядке;

мониторинг и координация работы в сфере дистанционного медицинского обучения сотрудников карантинных учреждений в вопросах ведения пациентов с COVID-19 в Республике Узбекистан с учетом отечественного и передового зарубежного опыта;

подготовка, организация и проведение телеконсультаций с иностранными специалистами;

ведение в установленном порядке учетно-отчетной документации о проводимых телеконсультаций, формирование и внесение предложений по итогам проводимых телеконференций;

взаимодействие с другими службами и ведомствами в сфере организации консультативной помощи пациентам с COVID-19 в Республике Узбекистан.

В РНЦЭМП и ЦРПКМР были созданы все технические условия для осуществления телеконсультаций со всеми задействованными лечебными учреждениями; ежедневно осуществлялись телеконсультации тяжелых пациентов с COVID-19 при участии ведущих специалистов (инфекционистов, пульмонологов, реаниматологов, эндокринологов, кардиологов, онкологов, гематологов и др.). Во время этих телеконсультаций были рассмотрены тактики лечения каждого пациента с тяжелыми и крайне тяжелыми симптомами дыхательной недостаточности и даны соответствующие рекомендации (всего за 2020 год были обсуждены в общей сложности более 5 тысяч больных в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, находившихся в реанимационных отделениях 19 лечебных учреждений страны). Для эффективной работы штаба были сформированы специальные группы, состоящие из ответственных лиц (всего 42 специалиста) и опытных реаниматологов (всего 40 специалистов) из областных филиалов РНЦЭМП, которые были направлены в задействованные инфекционные больницы (для работы вахтовым методом со сменой каждые 14 дней), с целью постоянного сбора и анализа информации о количестве и состоянии пациентов с COVID-19 и подготовки информации для телеконсультаций.

Специалистами была разработана специальная форма динамического наблюдения для каждого пациента, которая регулярно направлялась в Штаб.

Для изучения передового зарубежного опыта ежедневно проводились международные телеконференции (ВКС), организованные при участии Министерства здравоохранения, по-

сольств Республики Узбекистан в соответствующих странах. Всего было проведено 162 ВКС со специалистами 20 стран, в том числе России (Министерство здравоохранения РФ, Федеральный центр анестезиологии и интенсивной терапии, Центральная клиническая больница Управления делами Президента Российской Федерации, Казанский государственный медицинский университет), США (клиника Гарвардского Университета), Германии (клиника Университета Галле, Университетская клиника Фрайбурга), Великобритании (University Hospital Lewisham и ряд клиник NHS), Франции (сеть клиник «Assistance Publique – Hôpitaux de Paris»), Турции (Министерство здравоохранения, клиники Университета Анкары и др.), Израиля (клиника Ихилов и др.), Южной Кореи, Китая (штаб провинции Цзянси), Японии (Японская Ассоциация инфекционных заболеваний и Японское Общество клинической микробиологии), Казахстана (специальная группа Министерства здравоохранения).

В рамках работы штаба проводилась совместная работа с прикомандированной группой китайских специалистов (14 чел.) во главе с директором Департамента здравоохранения провинции Цзянси (КНР) д-ром Лу Лишен, а также проводилась совместная работа с прикомандированным специалистом-реаниматологом профессором Юн Сунг Джу, профессором кафедры анестезиологии, Университет Корё, Сеул, Республика Корея, специалистами из Российской Федерации.

Кроме того, в учебном центре при РНЦЭМП были созданы условия и совместно с ЦРПКМР организованы дистанционные мастер-классы по основным принципам ведения реанимационных пациентов с COVID-19 для подготовки специалистов-реаниматологов на местах.

Итогом работы Штаба явился анализ развития пандемии COVID-19 в мире и в Республике Узбекистан. При этом наиболее эффективными для Узбекистана оказались:

- ограничительные меры (самоизоляция), госпитализация и изоляция всех больных и контактных;

- ношение масок и сохранение дистанции;

- ограничение транспортного движения, включая общественный транспорт (в Китае и Узбекистане) уменьшило количество людей на улицах и вероятность контакта;

- ограничение религиозных мероприятий также показало свою эффективность (отрицательный пример Ирана, Южной Кореи и России, где

вспышка была именно после религиозных мероприятий);

- ограничение массовых мероприятий также способствовало замедлению темпов эпидемии;

- обучение медперсонала использованию СИЗ, строгий контроль за распространением инфекции в ЛПУ.

Полагаем, уместным будет остановиться более подробно на проблеме заболеваемости среди медицинских работников. Согласно докладу ВОЗ [4], работники здравоохранения подвергаются двойному риску заражения из-за нехватки средств индивидуальной защиты (заражение происходит в больницах) и за пределами больниц, в своих домах или местах проживания.

Данные из разных стран помогают объяснить тенденцию высокой частоты заражений среди медицинских работников:

- задержка распознавания симптомов COVID-19 и отсутствие опыта работы с респираторными патогенами;

- воздействие большого количества пациентов в длительные смены с неадекватными периодами отдыха;

- отсутствие средств индивидуальной защиты;

- отсутствие мер по предотвращению распространения в больницах.

Данная пандемия показала, что даже некоторые самые сильные системы здравоохранения в мире были потрясены и практически не справились с ней. Исходя из вышесказанного можно сделать заключение, что строгие ограничительные меры, изоляция всех заболевших и контактных, ведение больных в строгом соответствии с международными нормами, соблюдение правил индивидуальной защиты медработниками и ограничение распространения заболеваемости среди них позволяют держать ситуацию под контролем и снизить частоту неблагоприятных исходов и заболеваемости среди населения.

Пожалуй, наиболее важный вывод из анализа глобального реагирования на COVID-19 до настоящего момента заключается в том, что для успешного замедления передачи вируса и защиты систем здравоохранения крайне необходимо точно диагностировать, эффективно изолировать и лечить все случаи COVID-19, включая заболевания, которые протекают в легкой форме или со средней тяжестью (в клинических или домашних условиях, в зависимости от контекста и тяжести заболевания) [5].

Риск возвращения или повторной волны заболевания продолжает существовать, и его следует постоянно контролировать мерами радикального вмешательства со стороны обще-

ственного здравоохранения, пока вирус циркулирует между странами и внутри стран. В конечном итоге разработка и предоставление безопасной и эффективной вакцины или вакцин и терапевтических средств может позволить постепенно отказаться от некоторых мер, необходимых для поддержания этого уровня незначительной передачи вируса или отсутствия новых случаев инфицирования [6].

Основными принципами для нас должны быть **скорость, масштаб и равенство**. **Скорость** – поскольку взрывной характер вируса означает, что каждый потерянный день в применении эффективных ответных мер и действий стоит жизней; **масштаб** – поскольку каждый член общества может внести свой вклад в наращивание возможностей, необходимых для контроля пандемии; и **равенство** – поскольку каждый подвержен риску до тех пор, пока вирус не будет взят под контроль во всем мире: коллективные ресурсы должны быть направлены туда, где существует самый высокий риск.

COVID-19 – это поистине глобальный кризис: единственный способ преодолеть его – действовать совместно, проявляя глобальную солидарность.

Выводы

Как показал анализ результатов 2020 года, необходим комплексный подход к предотвращению распространения и смягчению последствий пандемии, включающий следующие принципы:

- поддержка проведения регулярных международных мероприятий по обмену опытом, знаниями и лучшими практиками;
- укрепление потенциала и наращивание готовности к биологическим угрозам посредством обеспечения учреждений здравоохранения инфраструктурой, медицинским оборудованием, изделиями медицинского назначения, средствами индивидуальной защиты, лекарствами и вакцинами;
- использование в борьбе с пандемией мультисекторального подхода, объединяющего

усилия министерств, ведомств, негосударственных некоммерческих организаций;

- исходя из особенностей каждой страны, формирования национального опыта в борьбе с пандемиями;

- обеспечение финансово-экономической стабильности государства за счёт своевременной и эффективной реализации мер по поддержке экономики;

- поддержка уязвимых слоёв населения в период биологических угроз, в том числе путем обеспечения равного доступа к медицинской помощи;

- создание условий по защите медицинского персонала от источников физической и биологической опасности, а также обеспечение стимулирования эффективной работы и защиты прав медицинских работников.

- расширение и укрепление международного сотрудничества в борьбе с биологическими угрозами.

Список литературы

1. Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5969 от 19 марта 2020 года.
2. Эпидемическая ситуация в Узбекистане. Официальный сайт. <https://coronavirus.uz/ru>.
3. Важнейшие действия по обеспечению готовности и реагированию на COVID-19: Временное руководство. ВОЗ, 2020 год.
4. World Health Organization. Hospital emergency response checklist: an all-hazards tool for hospital administrators and emergency managers. World Health Organization, Geneva, Switzerland 2011.
5. *Cognigni M.* An Italian paediatric department at the time of coronavirus: a resident's point of view. Arch Dis Child, 2020, <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2020-319299>
6. *Jiang R.* Inside China and COVID-19: questions and answers. Travel Med Infect Dis, 34 2020:101640. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101640>.

СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ТИЗИМИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ: COVID-19 КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИ ПАНДЕМИЯСИ ДАВРИДА ОҒИР ВА ЎТА ОҒИР БЕМОРЛАРНИ ДАВОЛАШ БЎЙИЧА МУВОФИҚЛАШТИРУВЧИ МАСЛАҲАТ ШТАБИНИНГ ФАОЛИЯТИ

А.М. Хаджибаев¹, Б.К. Юсупалиев², Х.А. Акилов⁴, Д.А. Алимов³, Х.Э. Анваров³,
М.С. Косимова⁴, Р.Р. Хасанов²

¹Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги

²Ўзбекистон Республикаси Санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат
саломатлиги хизмати

³Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази

⁴Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази

Хулоса

Ўзбекистон Республикасида COVID-19 коронавирус инфекцияси пандемиясининг ривожланиши ва бу муносабат билан соғлиқни сақлаш тизими миқёсида амалга ошириляётган чора-тадбирлар, шу жумладан, Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази (РШТЎИМ)да ва Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази (ТХКМРМ)да ташкил қилинган махсус штабларда оғир ва ўта оғир аҳволдаги беморлар учун телемедицина маслаҳатларини йўлга қўйиш ҳақида қисқача шарҳ берилган. Ушбу штаблар таркибига РШТЎИМ, ТХКМРМ, Тошкент тиббиёт академиясининг клиник, маъмурий ва аналитик фаолият тажрибасига эга бўлган мутахассислари киритилди. Штабларда коронавирусга чалинган беморларни даволашга жалб қилинган мамлакатнинг барча шифохоналари билан видео-маслаҳатлар ўтказиш учун зарур бўлган барча техник шароитлар яратилди; COVID-19га чалинган оғир аҳволдаги беморлар бўйича видеомаслаҳатлар турли хил йўналишдаги етакчи мутахассислар (инфекционистлар, пульмонологлар, реаниматологлар, эндокринологлар, кардиологлар, онкологлар, гематологлар ва б.) иштирокида ҳар куни олиб борилмоқда. Ўтган 2020 йил давомида мамлакатимизнинг 19 та тиббиёт муассасаларининг реанимация бўлимларидаги жами 5 мингдан зиёд оғир ва ўта оғир аҳволдаги беморлар муҳокамадан ўтказилди.

Калит сўзлар: янги коронавирус инфекцияси, пандемия, шошилич тиббий ёрдам, ташкиллаштириш.

Автор для корреспонденции:

Анваров Хикмат Эркинович – доктор философии по медицинским наукам, заместитель директора РНЦЭМП,
тел.: +998935635653, e-mail: uzkhik@mail.ru

ВЛИЯНИЕ НОСИТЕЛЬСТВА ФЕНОТИПА ГЕНА ГЕМОХРОМАТОЗА HFE НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ

Ф.И. Иноятова, Х.М. Кадырходжаева, Г.З. Иногамова, Н.А. Икрамова,
Ф.Г. Абдуллаева, Н.К. Валиева, А.Х. Ахмедова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

INFLUENCE OF CARRIER OF THE HFE HEMOCHROMATOSIS GENE PHENOTYPE ON THE COURSE OF CHRONIC HEPATITIS B IN CHILDREN

F.I. Inoyatova, Kh.M. Kadyrkhodzhaeva, G.Z. Inogamova, N.A. Ikramova,
F.G. Abdullaeva, N.K. Valieva, A.Kh. Akhmedova

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics
of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Резюме

Цель. Оценка частоты и значимости мутантных вариаций полиморфизма гена HFE в течении хронического гепатита В (ХГВ) у детей с синдромом перегрузки железом (СПЖ).

Материал и методы. Обследовано 60 детей, больных ХГВ с СПЖ. При оценке тяжести СПЖ у детей ХГВ учитывались разработанные нами критерии на основе расчета коэффициента насыщения трансферрина (КНТ): КНТ > 0,5 – легкая степень СПЖ (43,3% детей), КНТ < 0,5 – среднетяжелая степень СПЖ (31,7% детей) и КНТ < 0,2 – тяжелая степень СПЖ (25,0%). Вирусологическую верификацию ХГВ проводили методом ИФА и ПЦР. Проводили детекцию мутаций C282Y, H63D, S65C гена HFE. Вычислялся индекс sTfR/log10Ft.

Результаты. Подавляющее большинство (84,0%) детей ХГВ с СПЖ являлись носителями гетерозиготных, различных по фенотипу, мутантных типов. И только 16,0% больных детей являлись гомозитами дикого (нормального) гена HFE. Выявлено наличие трех точечных гетерозиготных мутаций гена гемохроматоза HFE: H63D, S65C и сочетанных вариаций H63D/S65C.

Заключение. Гетерозиготные сочетанные мутации H63D/S65C гена гемохроматоза HFE ассоциируются с выраженными формами хронического гепатита В и тяжелой степенью СПЖ.

Ключевые слова: хронический гепатит В, синдром перегрузки железом, ген гемохроматоза HFE, мутации, коэффициент насыщения трансферрина, дети.

Abstract

Aim. To establish the frequency and significance of mutant variations in the HFE gene polymorphism in the course of chronic hepatitis B in children with IRS.

Material and methods. The study involved 60 children with chronic hepatitis B (CHB) with iron overload syndrome (IRS). When assessing the severity of IRS in CHB children, we took into account the criteria developed by us based on the calculation of the transferrin saturation coefficient (CST): CST > 0.5 - a mild degree of IRS (43.3% of children), CST < 0.5 - a moderate degree of ALE (31, 7% of children) and CST < 0.2 - severe ALE (25.0%). Virological verification of CHB was performed by ELISA and PCR. Detection of mutations C282Y, H63D, S65C of the HFE gene was carried out. The sTfR / log10Ft index was calculated.

Results. The overwhelming majority (84.0%) of children with CGI with ALE were carriers of heterozygous, phenotypically different, mutant types. And only 16.0% of sick children were homozygotes of the wild (normal) HFE gene. The presence of three point heterozygous mutations of the hemochromatosis gene HFE: H63D, S65C and combined variations in H63D / S65C was revealed.

Conclusion. Conclusion. Heterozygous combined mutations H63D / S65C of the hemochromatosis gene HFE are associated with severe forms of chronic hepatitis B and severe IRS.

Keywords: chronic hepatitis B, iron overload syndrome, hemochromatosis gene HFE, mutations, transferrin saturation coefficient, children.

Критическая переоценка достигнутых познаний в педиатрии и формирование новых концепций, базирующихся на достижениях фундаментальной науки, значительно продвинули расшифровку многих детских болезней. В частности, в области гепатологии последние 20 лет характеризуются изучением различных аспектов нарушения метаболизма железа при заболеваниях печени. При этом изменения метаболизма железа связаны не только с дефицитом, но в большей степени с его перегрузкой [1-5]. В 40-65% случаях анемия воспаления выражается как рефрактерная к ферротерапии, детерминирующим фактором которой является перегрузка железом организма [6-10]. В наших исследованиях установлена высокая частота анемии воспаления, где процентная представленность соответствовала 95,6%, из числа которой в 60,7% случаев течение анемии обозначилось как рефрактерное (толерантность к ферротерапии), причиной которой явился синдром перегрузки железом (СПЖ). Важно отметить, что СПЖ у детей формируется медленно и зависит от длительности заболевания. Поэтому у больных с патологией печени нельзя быть абсолютно уверенным в отсутствии процесса избыточного накопления железа даже при насыщении трансферрина железом – НТЖ<45% [11-15]. В развитии СПЖ важное значение принадлежит генетическому фактору HFE – трансмембранному белку, который относится к семейству главного комплекса гистосовместимости класса 1, ответственного за ограничение всасывания железа в кишечнике [16,17]. Приоритетность гена HFE в гомеостазе железа подтверждена мутацией этого белка (С282У, Н63D и S65С), которая приводит к тяжелой перегрузке железом организма и гемохроматозу вследствие неограниченного взаимодействия трансферрина со своим рецептором и постоянного накопления железа в тканях [18]. Наличие совокупности факторов у больных с патологией печени: нарушение синтетической функции печени, носительство минорных (гетерозиготных) мутаций гена HFE позволяет расценивать риск формирования вторичного СПЖ как высокий [17,18]. В свидетельство этого результаты исследований других ученых показали, что у пациентов с быстрым прогрессированием фиброза печени частота мутации гена HFE достигала 64,2% [18]. В то же время у детей, больных ХГВ, данная проблема не изучена, результаты мутации гена HFE могут неоднозначно проявлять себя в различных условиях и популяциях, что требует изучения.

Цель. Оценка частоты и значимости фенотипических вариаций полиморфизма гена HFE в течении хронического гепатита В (ХГВ) у детей с СПЖ.

Материал и методы

Обследовано 60 детей, больных ХГВ с СПЖ, в возрасте от 4 до 18 лет. Из них мальчиков – 46 (76,7%), девочек – 14 (23,3%). Диагноз ХГВ устанавливали на основании анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных исследований в соответствии с критериями диагностики степени активности патологического процесса в печени у детей. В диагностике СПЖ использовался «Алгоритм дифференциальной диагностики анемии воспаления у детей, больных ХГВ» [Иноятова Ф.И., 2013]. При оценке тяжести СПЖ у детей ХГВ учитывались разработанные нами критерии на основе расчета коэффициента насыщения трансферрина (КНТ): КНТ>0,5 – легкая степень СПЖ (имела место у 26 (43,3%) детей), КНТ<0,5 – среднетяжелая степень СПЖ (19; 31,7%) и КНТ<0,2 – тяжелая степень СПЖ (15; 25,0%). Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей.

Вирусологическую верификацию HBV, HCV и HDV проводили методом ИФА и ПЦР (качественные и количественные показатели) с использованием тест-систем «Ампли Сенс» (Россия) в клинико-экспериментальной лаборатории РСНПМЦ педиатрии. Методом ИФА определяли: sTfR (растворимые рецепторы трансферрина), ФР (ферритин) в сыворотке крови с использованием наборов фирмы «Accu Bing» ELISA Microwells (USA). КНТ вычисляли по формуле sTfR/Log ферритина. Методом PCR Real Time и молекулярно-генетического анализа проводили детекцию мутаций С282У, Н63D, S65С гена HFE из амплифицированной ДНК с использованием набора реактивов «PRONTO Hemochromatosis» (Israel).

Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с применением Excel-программы и вычислением t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Молекулярно-генетический анализ позволил исключить наследственную природу и подтвердить вторичный характер СПЖ у всех 60 детей, больных ХГВ – ни в одном случае гомозиготных точечных мутаций С282У гена HFE не было выявлено. Мутация в локусе С282У приводит к замене цистеина тирозином, делая невозможным образование дисульфидной связи, изменяя сворачивание белка [12,13].

Таблица 1. Частота генотипов HFE у детей, больных ХГВ с СПЖ

Контингент	Генотип HFE	
	Мутантный тип гетерозиготный	Дикий тип гомозиготный
Дети, больные ХГВ	84,0% *	16,0% *
Практически здоровые дети	6,2%	93,8%

Примечание: Достоверность различий * – к группе контроля ($p < 0,001$).

Исследование гена HFE показало (табл. 1), что большинство (84,0%) детей, больных ХГВ с СПЖ, являлись носителями гетерозиготных, различных по фенотипу, мутантных типов ($p < 0,001$ к контролю). И только 16,0% больных детей являлись гомозиготами дикого (нормального) типа HFE. В группе практически здоровых детей отмечалась обратная картина – 93,8% имели гомозиготный дикий тип HFE и только один ребенок (6,2%) – гетерозиготную мутацию S65C.

Наши данные совпадали с данными литературы, где частота изолированных гетерозиготных мутаций S65C варьирует в пределах 5,6-10,4% случаев и не является основанием для диагностики гемахроматоза [16,17].

Анализ фенотипического полиморфизма гена HFE (рис. 1) у детей больных ХГВ с СПЖ выявил

наличие трех гетерозиготных мутаций: H63D (33,3%), S65C (28,6%) и сочетанных вариаций H63D/S65C (32,0%).

Встречаемость рассматриваемых точечных гетерозиготных мутаций гена HFE была неоднородна в зависимости от активности ХГВ у детей (табл. 2). Так, у детей с умеренной активностью ХГВ встречались только две вариации гетерозиготных мутаций: H63D (15,3%) и S65C (46,1%). Сочетанного генотипа H63D/S65C не было выявлено ни в одном случае. У детей с выраженной активностью заболевания характерно часто регистрировались сочетанный гетерозиготный тип H63D/S65C (61,5%) и гетерозиготный H63D (38,4%) тип точечной мутации, что было достоверно к группе детей с умеренной активностью ($p < 0,05$).

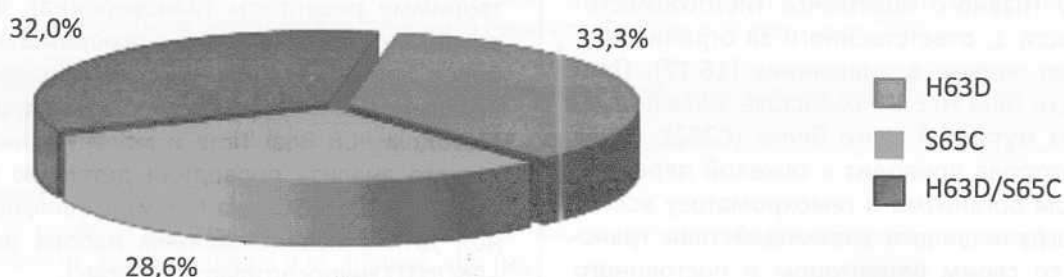


Рис. 1. Фенотипический полиморфизм гена HFE у детей, больных ХГВ с СПЖ

Таблица 2. Частота генотипов HFE у детей в зависимости от активности ХГВ

Умеренная n=24			Выраженная n=26		
Мутации гена HFE n=16 (66,6%)			Мутации гена HFE n=26 (100%)		
H63D n=4	S65C n=12	H63D/S65C n=0	H63D n=10	S65C n=0	H63D/S65C n=16
15,3%	46,1%	–	38,4%	–	61,5%*

Примечание: Достоверность различий * – к группе контроля ($p < 0,001$).

Таблица 3. Распределение фенотипов гена HFE в зависимости от степени СПЖ у детей, больных ХГВ, в %

Легкая КНТ>0,5 n=26(I)			Средняя КНТ<0,5 n=19 (II)			Тяжелая КНТ<0,2 n=15 (III)		
H63D	S65C	H63D/ S65C	H63D	S65C	H63D/ S65C	H63D	S65C	H63D/ S65C
26,0	39,1	0,0 ^a	47,0 ^c	17,6	26,0 ^c	0,0 ^b	0,0 ^b	100 ^b

Примечание: Достоверность различий между группами одноименных мутаций:

^a – I и II; ^b – I и III; ^c – II и III группами (p<0,05-0,001).

Наряду с этим анализ частоты встречаемости мутаций гена HFE в зависимости от тяжести течения СПЖ подтвердил факт связи отягощенности течения болезни с мутацией H63D/S65C, где у детей, больных ХГВ с тяжелой степенью СПЖ, ее встречаемость отмечалась в 100% случаев (p<0,001). У детей со средней степенью тяжести СПЖ регистрировались все фенотипические проявления мутаций гена HFE: H63D – 47,0%, H63D/S65C – 26,0% и S65C – 17,6%. Напротив, в группе детей с легкой степенью характерным вариантом явился фенотип S65C-мутации (39,1%), относительно редким – фенотип H63D (26,0%) и отсутствие выявления сложного H63D/S65C фенотипа (табл. 3).

Сопоставимость гетерозиготных мутаций H63D и сложных мутаций H63D/S65C с выраженными формами ХГВ и тяжелой степенью СПЖ у

детей позволяет рассматривать данные фенотипы гена HFE как факторы прогрессирования заболевания [18].

Анализ клинического течения ХГВ у детей (рис. 2) на фоне СПЖ также установил зависимость от носительства фенотипов гена HFE. Наиболее тяжелое течение заболевания с высокой частотой развития прогрессирующих форм (61,9%) и стойким преобладанием астеновегетативного синдрома (АВС) (100%) в виде жалоб на утомляемость, слабость, нарушение сна и головных болей; геморрагического синдрома (ГС) (81,2%) в виде носовых кровотечений, кровоточивости десен и экхимозов; холестатического синдрома (ХС) (78,1%) в виде иктеричности склер и кожи и выраженной гепатоспленомегалии (ГСМ) (100%) отмечалось у детей с носительством сложной H63D/S65C-мутации (p<0,05 – 0,001 к группам детей с H64D- и S65C-мутацией).

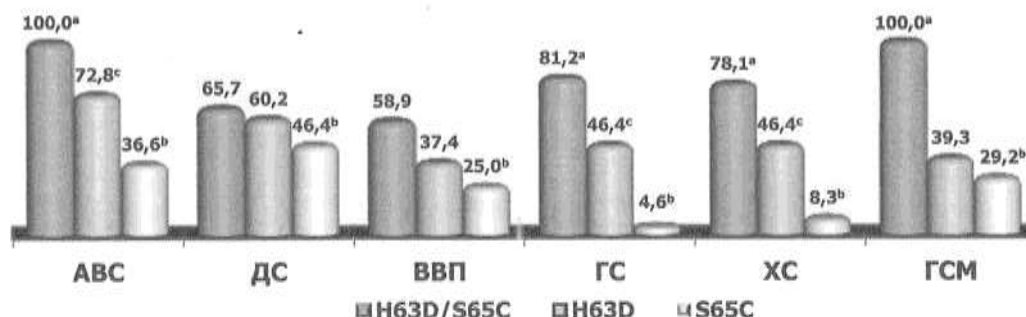


Рис. 2. Клинические синдромы ХГВ в зависимости от степени СПЖ у детей

Примечание: ^a-I-II; ^b-I-III; ^c-II-III – достоверность различий между группами детей H63D/S65C, H63D и S65C (p<0,05-0,001).

В ходе исследования нам удалось выявить условно-специфические симптомы, характерные для СПЖ, которые преобладали среди детей в зависимости от степени выраженности СПЖ. Так, у детей с сочетанным гетерозиготным типом H63D/S65C доминировали ($p < 0,005$) такие жалобы, как частые сердцебиения (75,0%), ортостатические головокружения и появления «мушек» перед глазами (85,7%), аномальные изменения вкуса в виде пикацизма (50,0%), пагофагии (43,7%), и пристрастия к неприятным запахам (56,3%). А также симптомы эпителиального синдрома в виде ломкости (81,2%), акроцианоза ногтей (85,7%) и выпадения волос (68,7%). Ведущими биохимическими синдромами явились: цитолиза (100%) с развитием длительной гиперферментемии (75,0%), холестаза (62,5%) и мезенхимально-воспалительный синдром (68,8%), которые отмечались у детей с носительством сложной H63D/S65C-мутации ($p < 0,05-0,001$ к группам детей с H63D- и S65C-мутациями).

Динамика маркерного профиля ХГВ (рис. 3), также свидетельствовала о наиболее выраженной вирусной агрессии HBV у детей с сочетанной H63D/S65C-мутацией, где частота HBV-DNA составила 100% с количественным показателем 10^7-10^8 копий/мл. На втором месте находились больные с H63D-мутацией с частотой HBV-DNA в 64,3% случаев и вирусной нагрузкой – 10^6 копий/мл и на последнем – S65C-мутаций (16,7%) в количестве 10^2-10^3 копий/мл ($p < 0,05-0,001$ между группами). При этом HBeAg – маркер вирулентности вируса –

выявлялся у большинства (87,5%) детей с сочетанной H63D/S65C-мутацией.

Для детей, больных ХГВ с СПЖ, анализ фенотипического полиморфизма гена HFE выявил наличие трех точечных гетерозиготных мутаций: H63D, S65C и сочетанных вариаций H63D/S65C. Гетерозиготный сочетанный фенотип H63D/S65C-мутации гена HFE с выраженными формами заболевания и тяжелой степенью СПЖ дает основание рассматривать данный фенотип гена HFE как фактор прогрессирования заболевания.

У детей, больных ХГВ с СПЖ, репликативная фаза HBV-вирусной инфекции зависит от носительства фенотипа HFE, где наиболее выраженная вирусная агрессия отмечается при сочетанной H63D/S65C-мутации с высокой вирусной нагрузкой HBV-DNA (10^6-10^8 копий/мл), и высокой персистенцией HBeAg (87,5%).

Особенностями клинического течения ХГВ с СПЖ у детей с носительством сложной H63D/S65C-мутации гена HFE являются преобладание выраженных и прогрессирующих форм заболевания со стойким преобладанием синдромов: астеновегетативного, геморрагического, холестатического и выраженной гепатоспленомегалии. Информативными в диагностике СПЖ при ХГВ у детей являются такие условно-специфические симптомы, как ортостатические головокружения и эпителиальный синдром. При этом ведущими биохимическими синдромами явились: цитолиза с длительной гиперферментемией, и мезенхимально-воспалительный синдром.

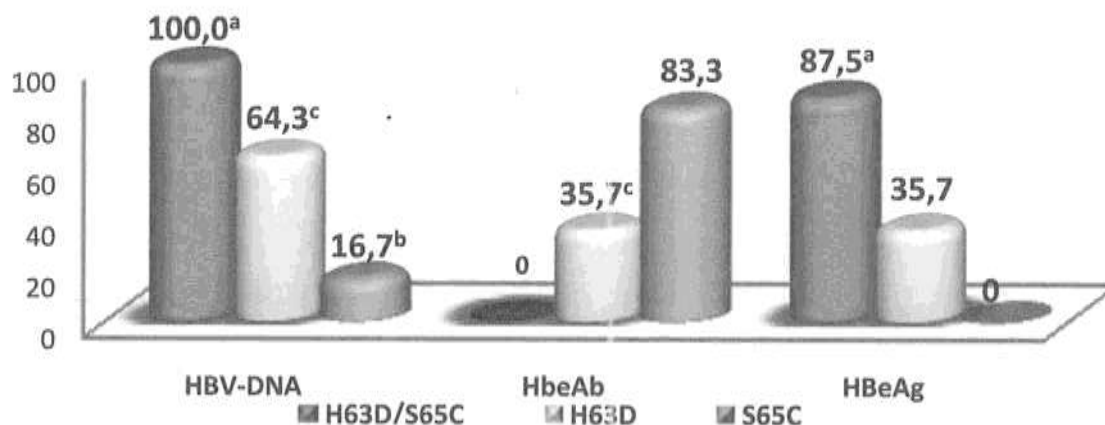


Рис. 3. Маркерный профиль HBV у детей с СПЖ в зависимости от фенотипов HFE, %.

Примечание: ^{a, b, c} – достоверность различий между исследуемыми группами

^a – I/II; ^b – I/III; ^c – II/III ($p < 0,05-0,001$)

Литература

1. *Defresne F.* Chronic hepatitis B in children: Therapeutic challenges and perspective. *Gastroenterology and Hepatology.* 2016; 32:368-371.
2. *Лукина Е.А.* Метаболизм железа в норме и при патологии. *Клиническая онкогематология.* 2015;4:355-361.
3. *Bardou-Jacquet E.* GNPAT variant associated with severe iron overload in HFE hemochromatosis. *Hepatology.* 2015; 62(6):1917-1918.
4. *Munoz M.* Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis. *J Clin Pathol.* 2011;64:281-286.
5. *Tandara L.* Iron metabolism: current facts and future directions. *Biochimica Medica.* 2012;22(3):311-328.
6. *Иноятова Ф.И.* Молекулярные механизмы нарушений транспортной системы метаболизма железа при рефрактерной анемии у детей с хронической вирусной патологией печени. Информационное письмо. Ташкент 2017:12
7. *Тарасова И.С.* Разработка и научное обоснование скрининга железodefицитных состояний у подростков: автореф. дисс. ... д-ра. мед наук. 2013:67
8. *Warne C.D.* HFE p.C282Y homozygosity predisposes to rapid serum ferritin rise after menopause: A genotype-stratified cohort study of hemochromatosis in Australian women. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(4):797-802.
9. *Powell L.W.* Haemochromatosis. 2016; 388(10045):706-716.
10. *Тарасова Н.Е.* Феррокинетики и механизмы её регуляции в организме человека. *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* 2012;1:10-16.
11. *Волошина Н.Б.* Гемохроматоз – современное состояние проблемы. *Терапевтический архив.* 2018;3:107-112
12. *Wood M.J.* Serum ferritin concentration predicts hepatic fibrosis better than hepatic iron concentration in human HFE-Haemochromatosis. *Liver International.* 2017; 37(9):1382-1388.
13. *Bacon B.R.* Diagnosis and management of management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011;54:328-343.
14. *Пальцев И.В.* Мутации гена HFE как фактор развития гемохроматоза у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. *Проблемы здоровья и экологии.* 2010:56.
15. *Powell L.W.* Haemochromatosis. *Lancet.* 2016; 388(10045):706-716.
16. *Salama K. M.* Liver Enzymes in Children with beta-Thalassemia Major: Correlation with Iron Overload and Viral Hepatitis. *OA Maced J Med Sci.* 2015; 3(2):287-292.
17. *Brissot P.* Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012;1820:401-408.
18. *Moretti D.* Relevance of dietary iron intake and bioavailability in the management of HFE hemochromatosis: a systematic review. *Am J of Clin Nutrition.* 2013;98(2):468-479.

ГЕМОХРОМАТОЗНИНГ HFE ГЕНИ ФЕНОТИПИНИНГ МАВЖУДЛИГИ БОЛАЛАРДА СУРУНКАЛИ ГЕПАТИТ Б НИНГ КЕЧИШИГА ТАЪСИРИ

Ф.И. Иноятова, Х.М. Кадырходжаева, Г.З. Иногамова, Н.А. Икрамова,
Ф.Г. Абдуллаева, Н.К. Валиева, А.Х. Ахмедова

Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази

Хулоса

Мақсад. Темир моддаси зўриқиши синдроми (ТМЗС) билан кечувчи сурункали гепатит Б (СГБ) бўлган болаларда HFE гени полиморфизми турларининг учрашиш миқдорини ва касаллик кечишига таъсирини ўрганиш.

Материал ва услублар. ТМЗС билан кечувчи СГБ бўлган 60 нафар бемор болалар текширилган. СГБ бўлган болаларда ТМЗС оғирлигини баҳолашда трансферринга тўйинганлик коэффициенти (ТТК) ни ҳисоблашга асосланган янги ишлаб чиқилган ёндашув қўлланилган: ТТК>0,5 – энгил даражали ТМЗС (43,3% болаларда), ТТК<0,5 – ўрта даражали ТМЗС (31,7%) ва ТТК<0,2 – оғир даражали ТМЗС (25,0%). СГБнинг вирусологик тасдиғи ИФА ва ПЗР усулларида амалга оширилди. HFE генининг C282Y, H63D, S65C мутациялари детекцияси бажарилди. sTfR/log10Ft индекси ҳисобланди.

Натижалар. ТМЗС билан кечувчи СГБ бўлган аксарият болалар (84,0%) турли хил фенотиплар бўйича гетерозигот мутациялар соҳиби эканлиги аниқланди. Фақатгина 16,0% бемор болалар ўзгармаган (нормал) эски HFE гени бўйича гомозигот эканлиги қайд қилинди. Гемохроматознинг HFE генида учта нуқтали гетерозигот мутациялар топилди: H63D, S65C ва H63D/S65C қўшма мутацияси.

Хулоса. Гемохроматознинг HFE генидаги H63D/S65C гетерозигот қўшма мутация болаларда ТМЗС билан кечувчи СГБнинг оғир кечиши билан боғлиқ.

Калит сўзлар: сурункали гепатит Б, темир моддаси зўриқиши синдроми, гемохроматознинг HFE гени, мутация, трансферринга тўйинганлик коэффициенти, болалар

Автор для корреспонденции:

Иноятова Флора Ильясовна – профессор, доктор медицинских наук.

E-mail: hepar.child@yandex.ru

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ОБОЖЖЕННЫХ ДЕТЕЙ ПРИ ОЖГОВОЙ ТОКСЕМИИ

Д.Б. Туляганов, А.Д. Фаязов, Х.Н. Мухитдинова, У.Р. Камилов, А.Г. Мирзакулов,
У.Х. Абдуллаев, Д.У. Салимов

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

CHANGE IN INDICATORS OF CENTRAL AND PERIPHERAL HEMODYNAMICS IN BURNED CHILDREN WITH BURN TOXEMIA

D.B. Tulyaganov, A. D. Fayazov, H.N. Mukhitdinova, U.R. Kamilov,

A.G. Mirzakulov, U.Kh. Abdullaev, D.U. Salimov

Republican Research Center of Emergency

Резюме

Цель. Оценка изменений центральной и периферической гемодинамики обожженных детей в периоде острой ожоговой токсемии.

Материал и методы. Изменения циркадного ритма минутного объема кровообращения (МОК), общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) сердца изучались мониторингом почасовой непрерывной регистрацией показателей гемодинамики у 107 больных с тяжелыми термическими ожогами в трех возрастных группах – 1-я группа – 31 пациент в возрасте 6 мес. - 3 года, 2-я группа – 25 детей в возрасте 3-7 лет, 3-я группа – 25 больных 8-18 лет. В каждой группе тяжесть ожоговой травмы оценивалась также по длительности интенсивной терапии в ОРИТ: от 4 до 10 суток – 1-я подгруппа, 11-20 суток – 2-я подгруппа, 21-50 суток – 3-я подгруппа.

Результаты. В первые 10 суток токсемии наблюдается гиперциркуляторный тип кровообращения у всех детей. Гипоциркуляторный тип кровообращения, сильные негативные корреляции показателей эритроцитов, гемоглобина и гематокрита с общим периферическим сопротивлением сосудов свидетельствуют о централизации кровообращения в создавшихся условиях, что является физиологическим компенсаторным механизмом. С повышением тяжести травмы в ответ на снижение показателей гемоглобина и гематокрита выявлена высокая вероятность формирования гиперциркуляторного типа гемодинамики. У самых тяжелых пациентов эти реакции полностью отсутствуют, что свидетельствует о развитии декомпенсации системы гемодинамики.

Ключевые слова: центральная, периферическая гемодинамика, дети, ожоговая токсемия

Abstract

Aim. Assessment of changes in the central and peripheral hemodynamics of burnt children in the period of acute burn toxemia.

Material and methods. Changes in the circadian rhythm of the minute volume of blood circulation (MVC), total peripheral vascular resistance (TPVR) of the heart were studied by monitoring the hourly continuous recording of hemodynamic parameters in 107 patients with severe thermal burns in three age groups - group 1 - 31 patients at the age of 6 months. - 3 years old, group 2 - 25 patients aged 3-7 years, group 3 - 25 patients - 8-18 years old. In each group, the severity of burn injury was also assessed by the duration of intensive care in the ICU: from 4 to 10 days - 1st subgroup, 11-20 days - 2nd subgroup, 21-50 days - 3rd subgroup.

Results. In the first 10 days of toxemia, a hypercirculatory type of blood circulation is observed in all children. The hypocirculatory type of blood circulation, strong negative correlations of erythrocyte, hemoglobin and hematocrit indices with the total peripheral vascular resistance indicate the centralization of blood circulation in the existing conditions, which is a physiological compensatory

mechanism. With an increase in the severity of injury in response to a decrease in hemoglobin and hematocrit, a high probability of the formation of a hypercirculatory type of hemodynamics was revealed. In the most severe patients, these reactions are completely absent, which indicates the development of decompensation of the hemodynamic system..

Keywords: central, peripheral hemodynamics, children, burn toxemia.

УДК : 616-001.17 – 053.2 : 612.13 : 615.9

Введение

Гиперциркуляторный тип кровообращения – патологический вариант кровообращения, более «легкий» для сердца, но чрезвычайно опасный, т.к. обычно развивается на фоне нарушения регуляторных механизмов сосудистого тонуса, связанных с тяжелыми нарушениями КЩС, водно-солевого обмена, интоксикацией или выраженной дисфункцией ЦНС или надпочечников. Этот вариант кровообращения сопровождается анафилаксией, септический шок. Гиперциркуляторный вариант кровообращения опасен снижением скорости кровотока, особенно на фоне гиперкоагуляции (ДВС-синдрома), когда развиваются массивные генерализованные микротромбозы, блокирующие микроциркуляцию во всех органах и приводящие к необратимой полиорганной недостаточности [1,4,6]. Также за счет снижения скорости кровотока уменьшается доставка кислорода к тканям, прогрессирует метаболический ацидоз, что еще больше нарушает регуляцию сосудистого тонуса. В конечном итоге за счет блока микроциркуляции и повышения общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) гиперциркуляция сменяется гипоциркуляцией, предвещая печальный исход. Следует подчеркнуть, что обычно развивающаяся при гиперциркуляции тахикардия носит компенсаторный характер и лечить ее антиаритмическими препаратами не патогенетично и опасно – устранение механизма компенсации при неустранимой причине приводит к сердечной недостаточности или к ее декомпенсации. Тем более что практически все антиаритмические препараты еще более уменьшают общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). Повышение проницаемости сосудов в тканях, непосредственно прилежащих к ожоговой поверхности, и в тканях, удаленных от ожога, способствует уменьшению сосудистого объема и последующему замедлению кровотока, создавая эффект централизации кровоснабжения [3,5,11]. Потеря протеина и гемоконцентрация ведут к снижению кровотока, а также к повышению

сосудистой проницаемости. Изменения мембранного потенциала клеток приводят к секвестрации натрия и воды в интерстициальное пространство, где они становятся недоступными, чтобы влиять на сосудистый объем и кровоток. Все факторы и изменения, перечисленные выше, способствуют снижению кровотока, гипотензии, шока, ацидоза и циркуляторному нарушению [2,7,8,11].

В период токсемии прекращается плазмопотеря, при нормализации ОЦК гемоконцентрация на 3-5-е сутки после травмы сменяется анемией, падает гематокрит, снижается объем циркулирующей плазмы, нарастает лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Характерными являются высокая протеолитическая активность сыворотки крови, выраженные катаболические реакции – отрицательный азотистый баланс, нарушение аминокислотного обмена, гипопропротеинемия, резкое уменьшение альбумин-глобулинового коэффициента. Ожоговая токсемия держится в среднем 10-15 дней и постепенно переходит в септикотоксемию [2,3,4,9,10]. При большом объеме исследований ожогового шока, токсемии, септикотоксемии ожоговой болезни в литературе недостаточно информации о возрастных особенностях динамики нарушения кровообращения, циркадного ритма гемодинамики при тяжелых ожогах, что служит причиной изучения результатов мониторинга показателя ОПСС и минутного объема кровообращения (МОК) в периоде острой ожоговой токсемии.

Цель. Изучить и дать оценку изменениям центральной и периферической гемодинамики в периоде острой ожоговой токсемии в зависимости от тяжести травмы и возраста.

Материал и методы

Изучены результаты мониторинга показателя МОК и ОПСС пациентов, поступивших в отделение комбустиологии РНЦЭМП МЗ РУз с ожоговой травмой. После выведения из шока проводилась противовоспалительная, антибактериальная, инфузионная терапия, коррекция нарушений белкового, водно-электролитного баланса, дополнительное парентеральное пи-

тание, синдромная, симптоматическая терапия. Также пациентам с глубокими ожогами производились операции хирургической некрэктомии с последующим аутопластическим восстановлением целостности кожного покрова.

Изменения циркадного ритма МОК, ОПСС сердца изучались мониторингом почасовой непрерывной регистрацией показателей гемодинамики у 107 больных с тяжелыми термическими ожогами в трех возрастных группах – 1 группа – 31 пациент в возрасте 6 мес. – 3 года, 2 группа – 25 больных в возрасте 3-7 лет, 3 – группа – 25 больных в возрасте 8-18 лет. Разделение на группы было продиктовано известными особенностями, свойственными каждой возрастной группе, подробно описанными в литературных источниках. Показатели гемодинамики в каждой группе детского возраста дифференцированно изучались по трем подгруппам в зависимости от тяжести ожоговой травмы по длительности интенсивной терапии в ОРИТ. Дети находились в ОРИТ от 4 до 10 суток – 1 подгруппа, 2 подгруппа – 11-20 суток, 3 подгруппа – 21-50 суток. Расчет показателя ударного объема крови проводили по формулам:

$$\text{МОК} = \text{УО} * \text{ЧСС} / 1000 \text{ л/мин}$$

$$\text{ОПСС} = \text{СрАД} * 100 / \text{МОК} \text{ (дин} * \text{с} * \text{см}^{-5}\text{)}$$

Как представлено в таблице 1, основными факторами, влияющими на тяжесть состояния детей младенческого возраста с термическими ожога-

ми, оказались возраст (чем младше ребенок, тем тяжелее состояние), площадь поражения, наличие глубоких ожогов, показатель индекса Франка (ИФ).

Средний возраст детей с тяжелыми ожогами в возрастной группе 3-7 лет (2 группа) колебался от 3,9 до 5 лет (табл. 1). Существенных различий между группами и в показателе площади ожогов II-IIIА ст. не выявлено, и составило в 1 подгруппе 37,3±14,7% п.т., во 2 группе – 47,9±17,1% п.т., в 3 группе – 59,2±12,2% п.т. Однако обнаружено достоверно значимое различие площади глубоких ожогов IIIБ степени в 1 и 3 подгруппах, которое в самой тяжелой группе детей превышало ожог IIIВ степени в 1 группе в 11 раз (p<0,05) и было больше, чем во 2 подгруппе в 6 раз. В соответствии с тяжестью состояния длительность интенсивной терапии в условиях ОРИТ во 2 подгруппе была больше, чем в первой на 62% (p<0,05), в 3 подгруппе более чем в три раза дольше (p<0,05), чем в первой. Определяющими продолжительность лечения в стационаре в 1, 2 и 3 группах оказались такие показатели, как величина площади ожога IIIБ степени, показатель ИФ, продолжительность нахождения в ОРИТ. Таким образом, возраст, показатель ИФ, площадь глубокого ожога служили объективными показателями тяжести термической травмы и позволяли прогнозировать длительность интенсивной терапии в ОРИТ и стационарного лечения обожженных детей.

Таблица 1. Характеристика больных, поступивших с термическими ожогами, (M±m)

Группы	Подгруппы	Возраст	Площадь ожога (%)	Ожоги IIIБ степени	Индекс Франка (ед.)	ОРИТ (сут.)
1 группа	1	19,3±6,2мес.	32,7±9,8	0,1±0,03	33,4±10,1	6,8±1,8
	2	14,2±4,6мес.	24,8±7,4	9±2,8	48,4±11,28	12,8±1,3
	3	10,1±2,1мес.	26,7±2,2	6±2,7	71,3±8,4	26,3±2,4
2 группа	1	4,7±0,8	37,3±14,7	3,1±4,4	42,5±15,7	8,1±1,3
	2	4,0±0,1	47,9±17,1	18,1±12,2	85,1±28,7	13,1±1,9
	3	4,4±0,6	59,2±12,2	36,7±13,3	127,5±33,3	27,3±3,2
3 группа	1	11,4±3,2	41±11	6,6±6	57±11	7,3±1,1
	2	15±2	55,1±14,4	4,8±3,5	86,3±15,7	12,7±1,1
	3	9,7±1,5	25,8±11,4	22,5±6,6	95,8±19,1	28,8±4,8

Выявлен наибольший показатель ИФ в 1-й группе, что и обусловило наибольшую продолжительность интенсивной терапии в условиях ОРИТ в самой молодой 1-й группе.

Результаты и обсуждение

Мезор циркадного ритма МОК в 1-е сутки оказался существенно повышен относительно возрастной нормы у детей 1-й группы (в трех подгруппах), детей 2-й группы в 1-й и 3-й подгруппах, оставаясь на данном уровне в первые 10 суток токсемии. В то время как во 2-й подгруппе травмированных в возрасте старше 7 лет выявлена тенденция к уменьшению показателя мезора циркадного ритма МОК до $2,5 \pm 0,2$ л/мин. уже в 1-е сутки (табл. 2).

Таким образом, обнаружена склонность к формированию гипоциркуляторного типа кровообращения у детей школьного возраста в первые 10 суток после ожоговой травмы площадью $55,1 \pm 14,4\%$ п.т., IIIБ степени – $4,8 \pm 3,5\%$ п.т., ИФ – $86,3 \pm 15,7$ ед. в возрасте 15 ± 2 лет. Достоверное отличие мезора циркадного ритма МОК наблюдалось в зависимости от тяжести ожоговой травмы. Так, в младенческом возрасте в 1-е, 2-е, 4-е сутки МОК в 3 подгруппе оказался больше, чем у детей 1 подгруппы.

У детей младше 7 лет (1 и 2 группы) сохранялась тенденция к снижению ОПСС, а в старшей школьной группе (1 подгруппа) (табл. 3) выявлены достоверно значимые высокие показатели ОПСС на 4-9-е сутки, относительно показателя в 1 подгруппе детей младенческого возраста (на 49%, 56%, 56%, 49%, 49%, 75% соответственно, $p < 0,05$), а также в более тяжелой 2 подгруппе (3 группа) обнаружены значимо высокие показатели ОПСС на 4-9-е сутки относительно 2 группы (2 подгруппа) на 26%, 23%, 33%, 37%, 37%, 30% ($p < 0,05$ соответственно) (табл. 2). Обнаружены достоверное более высокие показатели ОПСС на 30% на 6-е сутки ($p < 0,05$) с сохранением склонности к росту в последующие дни у детей 3 подгруппы 3 группы относительно данных 3 подгруппы 2 группы. То есть у самых тяжелых больных школьного возраста сохранялась существенная склонность к спазму периферических сосудов относительно детей 2 группы. Выявленные достоверно значимые различия характеризовали возрастные особенности реакции периферической гемодинамики на тяжелый стресс, когда анатомо-функционально более зрелые сосудистые структуры реагировали более выраженной эффективной централизацией кровообращения,

Таблица 2. Динамика мезора циркадного ритма минутного объема кровообращения, (M±m)

Сутки	1 группа			2 группа			3 группа		
	1 подгр.	2 подгр.	3 подгр.	1 подгр.	2 подгр.	3 подгр.	1 подгр.	2 подгр.	3 подгр.
1	6,9±0,4	6,9±0,9	8,3±0,6*	5,2±0,9	3,9±0,4	7,1±1,1	4,2±0,3	2,5±0,2	6,0±0,6*
2	6,3±0,2	6,7±0,4	8,5±0,5*	5,1±0,2	4,1±0,2	6,4±0,5	4,2±0,2	2,8±0,1	5,9±0,4*
3	6,5±0,3	6,8±0,2	7,1±0,7	4,6±0,2	4,2±0,2	6,7±0,4*	4,1±0,1	2,7±0,2	5,5±0,3*
4	6,6±0,2	6,7±0,3	7,8±0,8*	4,5±0,2	4,3±0,4	6,7±0,4*	3,9±0,2	2,7±0,1	5,3±0,4*
5	6,8±0,2	6,9±0,3	7,6±0,6	4,5±0,2	4,5±0,2	6,3±0,3*	4,0±0,2	2,9±0,1	5,5±0,3*
6	7,2±0,4	7,2±0,4	7,9±0,5	4,5±0,2	4,3±0,2	6,7±0,4*	4,4±0,2	2,9±0,3	5,6±0,3*
7	7,1±0,3	6,2±0,3	7,5±0,6	4,6±0,3	4,7±0,2	6,4±0,3*	3,8±0,3	3,2±0,1	5,6±0,3*
8	7,1±0,3	6,5±0,3	7,2±0,5	4,8±0,3	4,4±0,1	6,8±0,3*	3,4±0,4	3,0±0,2	5,7±0,5*
9	8,2±0,7	6,5±0,3	7,8±0,7	5,0±0,5	4,4±0,2	7,0±0,3*		3,5±0,2	5,0±0,2
10		6,9±0,4	7,4±0,4	6,2±0,9	4,6±0,2	7,0±0,3		3,6±0,4	5,4±0,2

Примечание: * – отличие достоверно относительно показателя в 1 подгруппе.

Таблица 3. Динамика мезора циркадного ритма ОПСС в детском возрасте, дин.с.см⁻⁵, (M±m)

сутки	6 мес–3 года			4–7 лет			8–18 лет		
	1 группа			2 группа			3 группа		
	1 подгр.	2 подгр.	3 подгр.	1 подгр.	2 подгр.	3 подгр.	1 подгр.	2 подгр.	3 подгр.
1	796±212	792±201	568±99	757±107	808±44	738±102	1052±108	1165±189	899±154
2	891±265	822±268	571±118	753±23	927±48	817±51	1057±50	1038±85	814±40
3	865±298	796±201	697±125	830±31	953±50	843±57	1162±51	1056±71	869±42
4	811±224	817±210	667±108	838±49	901±60	809±48	1209±38*	1145±48*	919±70
5	858±294	828±264	675±103	822±32	865±41	870±45	1342±101*	1070±57*	978±89
6	771±208	760±172	633±107	831±35	890±48	779±36	1207±74*	1184±40*	1026±70^
7	795±191	886±213	663±107	794±40	854±43	775±38	1189±75*	1174±66*	954±41
8	795±179	813±172	713±112	771±37	840±28	748±35	1153±70*	1092±52*	937±64
9	671±75	835±216	667±91	825±47	863±37	781±27	1175±116*	1255±81*	951±44
10	715±98	794±112	690±95	863±124	812±62	782±42			

Примечания: * – отличие достоверно относительно показателя в 1 группе;

* – достоверно относительно показателя в одноименной подгруппе пациентов 2 группы;

^ – достоверно относительно показателя в 3 подгруппе 2 группы.

но при этом с более выраженным спазмом периферических сосудов, соответственно более значимым дефицитом кислорода периферических тканей и сравнительно большей степенью роста нагрузки на сердечную мышцу. Таким образом, более выраженная стрессовая реакция сосудистой системы у детей старше 7 лет для адекватного уровня поддержания доставки возросших потребностей в кислороде нуждалась в более эффективной стресслимитирующей сосудорасширяющей терапии.

В зависимости от тяжести ожоговой травмы выявлено нарушение компенсаторно направленной перестройки гемодинамики на стресс. Так, в 1 подгруппе обнаружена значимая тенденция прямой корреляции ОПСС и эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, т.е. склонность к росту ОПСС в условиях повышения показателя эритроцитов, гематокрита и гемоглобина. Отрицательная корреляционная связь МОК с показателями

эритроцитов, гемоглобина и гематокрита в 1 подгруппе младенцев характеризует негативное влияние на МОК изучаемых показателей. В условиях чрезмерного повышения мезора циркадного ритма МОК в период ранней токсемии (первые 10 суток) обнаруженную тенденцию обратной корреляционной связи МОК и параметров крови в 1 подгруппе до 3-х лет можно считать благоприятным компенсаторным фактором, действие которого направлено на сдерживание чрезмерного увеличения МОК, возникшего в связи с незрелостью регулирующих компенсаторные механизмы гемодинамики систем (анатомо-функциональной незрелостью с повышенной возбудимостью ЦНС). Выявлено существенное изменение направленности и слабовыраженных корреляционных связей во 2 подгруппе. В то время как у самых тяжелых пациентов первой возрастной группы обозначилась тенденция к укреплению корреляционных связей, появившихся во 2 подгруппе. Тенденция

прямой корреляционной связи МОК с показателями эритроцитов, гемоглобина, гематокрита свидетельствует о положительном влиянии корригирующей трансфузионной терапии на сердечную функцию и кровообращение в целом у детей 3 подгруппы. Негативные корреляции ОПСС с показателями красной крови соответствуют адекватной реакции сосудистой системы, направленной на снижение тонуса периферических сосудов. Следует отметить, что полученные данные являются результатом проводимой инфузионной и медикаментозной коррекции в условиях тяжелой ожоговой травмы у детей младшего возраста.

Во 2 возрастной группе (3-7 лет) в 1 подгруппе обнаружены сильные негативные корреляции количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита с ОПСС, что свидетельствует о расположенности к централизации кровообращения в условиях снижения показателей красной крови, что является физиологическим компенсаторным механизмом в условиях вероятности развития анемии. Во 2 подгруппе 2 группы обнаружены сильные корреляционные связи МОК с уровнем гемоглобина и гематокрита, когда в ответ на снижение показателей гемоглобина и гематокрита будет увеличиваться МОК, сердечный выброс с формированием гиперциркуляторного типа гемодинамики, характеризующегося увеличением работы миокарда, компенсаторным увеличением кровотока в ответ на снижение показателей гемоглобина и гематокрита. У детей дошкольного возраста в самой тяжелой подгруппе эти компенсаторные реакции полностью отсутствовали, что соответствовало развитию функциональной недостаточности и началу декомпенсации системы гемодинамики.

В 3 возрастной группе 1 подгруппе обнаружена умеренно значимая обратная корреляционная связь ОПСС и показателей эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, подчеркивающие склонность к компенсаторному росту ОПСС в ответ на развитие анемии, то есть в 1,2,3 подгруппах наблюдалась готовность к компенсаторному спазму периферических сосудов в ответ на усугубление анемии. Во 2 подгруппе наряду со склонностью к росту ОПСС выявлена заметная склонность к увеличению МОК в ответ на прогрессирование анемии (снижение количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита). В 3 подгруппе (самой тяжелой) появилась слабая тенденция к увеличению МОК при росте показателей красной части крови.

Таким образом, в первые 10 суток токсемии обнаружен гиперциркуляторный тип кровообра-

щения у всех детей. Склонность к формированию гипоциркуляторного типа кровообращения обнаружена у детей в возрасте $15 \pm 2,0$ лет после ожоговой травмы площадью $55,1 \pm 14,4\%$ п.т., IIIБ степени – $4,8 \pm 3,5\%$ п.т., ИФ – $86,3 \pm 15,7$ ед. В 1 подгруппе 1 группы обнаружены сильные негативные корреляции количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита с ОПСС, что свидетельствует о расположенности к централизации кровообращения в условиях снижения показателей красной части крови, что является физиологическим компенсаторным механизмом.

Во 2 подгруппе 2 группы в ответ на снижение показателей гемоглобина и гематокрита высока вероятность формирования гиперциркуляторного типа гемодинамики. У детей дошкольного возраста в самой тяжелой подгруппе эти компенсаторные реакции полностью отсутствовали, что соответствовало развитию функциональной недостаточности и началу декомпенсации системы гемодинамики.

Заключение

В первые 10 суток токсемии обнаружен гиперциркуляторный тип кровообращения у всех детей. Склонность к формированию гипоциркуляторного типа кровообращения обнаружена у детей в возрасте $15 \pm 2,0$ лет после ожоговой травмы площадью $55,1 \pm 14,4\%$ п.т., IIIБ степени – $4,8 \pm 3,5\%$ п.т., ИФ – $86,3 \pm 15,7$ ед. У детей дошкольного возраста в самой тяжелой подгруппе выявлены признаки декомпенсации системы гемодинамики.

Литература

1. Бочаров Р.В. Диагностика и коррекция расстройств агрегатного состояния крови у детей. Бюллетень Сибирской медицины. 2007; 4:13-16.
2. Глуткин А.В., Ковальчук И.В. Термические ожоги у детей раннего возраста (опыт эксперимента и клиники). Гродно. 2016; 180.
3. Кулагин А.Е., Курек В.В. Неотложная помощь при ожоговой травме у детей. Медицинские знания. 2011; 4:20-22.
4. Лаврешин П.М. Термические и химические повреждения, электротравма. Учебное пособие. Ставрополь. 2017; 144 с.
5. Ballard-Croft C., Maass D.L., Sikes P., White J., Horton J. Activation of stress-responsive pathways by the sympathetic nervous system in burn trauma. Shock. 2002; 18:38-45.

6. Branski L.K., Herndon D.N., Byrd J.F., Kinsky M.P., Lee J.O., Fagan S.P., Jeschke M.G. Transpulmonary thermodilution for hemodynamic measurements in severely burned children. Crit Care. 2011; 15(2):R118. doi: 10.1186/cc10147 [https://www.bsmu.by/downloads/afedri/k_poli_ter/stud/15.pdf](https://heal-cardio.ru/2017/03/17/chto-takoe-opss-v-kardiologii/https://diseases.medelement.com/materialhttp://www.medicus.ru/pediatrics/patient/kriterii-arterialnoj-gipertenzii-u-de-tej-i-podrostkov-28563.phtml)
7. Kraft R., Herndon D.N., Branski L.K., Finnerty C.C., Leonard K.R., Jeschke M.G. Optimized fluid management improves outcomes of pediatric burn patients. J Surg Res. 2013; 181(1):121-128. doi: 10.1016/j.jss.2012.05.058

КУЙГАН БОЛАЛАРДА МАРКАЗИЙ ВА ПЕРИФЕРИК ГЕМОДИНАМИКА КЎРСАТКИЧЛАРИНИНГ КУЙИШ ТОКСЕМИЯСИ ДАВРИДА ЎЗГАРИШИ

Д.Б. Туляганов, А.Д. Фаязов, Х.Н. Мухитдинова, У.Р. Камилов, А.Г. Мирзакулов,
У.Х. Абдуллаев, Д.У. Салимов

Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази

Хулоса

Мақсад. Куйган болаларда марказий ва периферик гемодинамика кўрсаткичларининг куйиш токсемияси даврида ўзгаришини баҳолаш.

Материал ва услублар. Қон айланишининг дақиқадаги ҳажми (ҚАДХ), томирларнинг умумий периферик қаршилиги (ТУПК)нинг циркад ритми ўзгаришлари гемодинамика кўрсаткичларини доимий ҳар соатда қайд қилиб бориш мониторинги ёрдамида оғир термик куйган 107 нафар болаларда учта ёш гуруҳларига бўлган ҳолда ўрганилди: 1-гуруҳ – 6 ойлик – 3 ёш бўлган 31 нафар бемор, 2-гуруҳ – 3–7 ёшдаги 25 нафар бола, 3-гуруҳ – 8–18 ёшдагилар. Ҳар бир гуруҳда куйиш оғирлиги куйган болаларнинг реанимация ва интенсив даво бўлими (РИДБ)да ўтказилган интенсив давоининг давомийлиги билан ҳам баҳоланган: 4–10 кун давомида – 1-гуруҳча, 11–20 кун давомида – 2-гуруҳча, 21–50 кун ичида – 3-гуруҳча.

Натижалар. Токсемиянинг дастлабки 10 кунда барча болаларда қон айланишининг гиперциркулятор тури кузатилди. Қон айланишининг гипоциркулятор тури, эритроцитлар, гемоглобин ва гематокрит кўрсаткичларининг қон томирларининг умумий периферик қаршилиги билан кучли салбий корреляциялари, юзага келган шароитларда компенсация механизми бўлиб, қон айланишининг марказлашишини кўрсатади. Куйиш жароҳати оғирлиги ошиши билан гемоглобин ва гематокритнинг пасайишига жавобан гемодинамиканиннг гиперциркулятор тури шаклланишининг эҳтимоли юқорилиги аниқланди. Энг оғир беморларда бу каби реакциялар умуман кузатилмади, бу ҳолат гемодинамик тизим декомпенсацияси ривожланишини кўрсатади.

Калит сўзлар: марказий гемодинамика, периферик гемодинамика, болалар, куйиш токсемияси.

Автор для корреспонденции:

Фаязов Абдулазиз Джалилович – руководитель отдела комбустиологии РНЦЭМП.

E-mail: Fayazov1960@mail.ru

Телефон: +998998193232

СИСТЕМА ЦИТОХРОМА P-450 В РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ КОЖНЫМ ЛЕЙШМАНИОЗОМ

А.Б. Рахматов, Д.А. Далимова, Р.С. Хикматов, М.Д. Якубов, А.А. Абдурахимов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения, Центр передовых технологий при Министерстве Инновационного развития Республики Узбекистан

THE CYTOCHROME P-450 SYSTEM IN THE EFFICIENCY THERAPY IMPLEMENTATION IN PATIENTS WITH SKIN LEISHMANIOSIS

A.B. Rakhmatov, D.A. Dalimova, R.S. Khikmatov, M.D. Yakubov, A. A. Abdurakhimov

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health, Center for Advanced Technologies under the Ministry of Innovative Development of the Republic of Uzbekistan

Резюме

Цель. Изучение распределения генов цитохрома P-450, в частности гомозигот и гетерозигот гена CYP2D6 у больных кожным лейшманиозом и их влияние на эффективность проводимой терапии госсиполом.

Материал и методы. В лечении 120 больных с различными формами кожного лейшманиоза изучены ассоциации аллелей и генотипов полиморфного гена CYP2D6, их распределение в зависимости от клинических форм лейшманиоза и эффективности лечения.

Результаты. У больных кожным лейшманиозом по сравнению со здоровыми лицами 1,9 раза чаще встречаются гетерозиготы СТ и 1,2 раза чаще – гетерозиготы Т. У больных кожным лейшманиозом, носителей мутантного гена CYP2D6, отмечается понижение активности цитохрома P-450 и уменьшение фармакометаболизирующей функции печени на 30%, что влечет за собой развитие резистентности к проводимой терапии и появлению токсических явлений от воздействия циркулирующих ксенобиотиков.

Заключение. При лечении больных кожным лейшманиозом, носителей мутантного гена CYP2D6, целесообразно использовать индукторы системы цитохрома P-450, каковым проявил себя госсипол.

Ключевые слова: кожный лейшманиоз, клиника, гены цитохрома P-450, лечение, госсипол.

Abstract

Aim. To study the distribution of cytochrome P-450 genes, in particular, homozygotes and heterozygotes of the CYP2D6 gene in patients with cutaneous leishmaniasis and their effect on the effectiveness of gossypol therapy.

Material and methods. In the treatment of 120 patients with various forms of cutaneous leishmaniasis, the associations of alleles and genotypes of polymorphic variants of the CYP2D6 gene were studied, their distribution depending on the clinical forms of leishmaniasis and the effectiveness of treatment.

Results. In patients with cutaneous leishmaniasis, compared with healthy individuals, ST heterozygotes are 1.9 times more common and T heterozygotes are 1.2 times more common. In patients with cutaneous leishmaniasis, carriers of the mutant CYP2D6 gene, there is a decrease in the activity of cytochrome P-450 and a decrease in the pharmacometabolizing function of the liver by 30%, which entails the development of resistance to therapy and the appearance of toxic phenomena from the effects of circulating xenobiotics.

Conclusion. When treating patients with cutaneous leishmaniasis, carriers of the mutant CYP2D6 gene, it is advisable to use inducers of the cytochrome P-450 system, which gossypol proved to be.

Keywords: cutaneous leishmaniasis, clinical picture, cytochrome P-450 genes, treatment, gossypol.

Лейшманиозы – протозойные болезни, вызываемые различными видами рода *Leishmania*, которые характеризуются преимущественным поражением внутренних органов (висцеральный лейшманиоз) или кожи (кожный лейшманиоз). Заболевание вызывают лейшмании, являющиеся внутриклеточными паразитами и развивающимися в макрофагах и клетках ретикулоэндотелиальной системы [1,2]. Кожный формы лейшманиоза вызываются дерматотропными видами лейшманий (*L.tropica*, *L.major*, *L.minor*, *L.aethiopica* и др.). На территории Узбекистана имеются эндемические очаги, где ежегодно регистрируются сотни свежих случаев кожного лейшманиоза [3].

Для постановки диагноза в настоящее время используются различные лабораторные тесты, одним из которых является микроскопический метод, когда в очагах поражений выявляются лейшмании, а также культуральные и гистологические исследования, хотя они чувствительны в 70-80% случаев в оптимальном выполнении [1]. Использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) постепенно превратилось в наиболее необходимый способ для диагностики лейшманиозов, так как обычные методы недостаточно чувствительны [4,10]. Следует указать, что существуют несколько молекулярно-генетических подходов обнаружения лейшманий и определения их видовой принадлежности, основанные на применении методов ПЦР и ПЦР-real time для детекции специфических последовательностей ДНК лейшманий [4,13].

Клиническая практика показывает, что, несмотря на проведение стандартного лечения, в некоторых случаях отсутствует терапевтический эффект, по-видимому, связанный с индивидуальными свойствами организма по восприятию лекарственных препаратов. В настоящее время имеются данные, указывающие на индивидуальный ответ организма на воздействие химических факторов, в том числе и на прием различных лекарственных препаратов. Поэтому в зависимости от особенностей генома различные индивидуумы могут сохранять устойчивость или обнаруживать повышенную чувствительность к повреждающим агентам и лекарственным препаратам. Гены, детерминирующие реакцию организма на канцерогены, экотоксины и лекарственные вещества, кодируют белки, опре-

деляющие метаболизм ксенобиотиков, а также белки-рецепторы клеточных мембран, с помощью которых ксенобиотики проникают в клетки [6]. Изучение метаболизма лекарственных препаратов в зависимости от функционального состояния индивидуальных генов или целого генома создают предпосылки для развития предиктивной медицины. Эффективность действия лекарственных препаратов и их безопасность зависят от многих параметров, таких как возраст, пол, этническая и социальная принадлежность, функциональное состояние организма, питание, сопутствующая патология, взаимодействие применяемых лекарственных препаратов, генетический полиморфизм [5]. Выявление ассоциаций полиморфных вариантов генов с различной индивидуальной чувствительностью к лекарственным препаратам позволяет не только определять механизмы патогенеза самого заболевания, но и открывает возможности разрабатывать оптимальную стратегию терапии с учетом индивидуальности пациента, что отвечает концепции персонализированной медицины. Это позволяет в дальнейшем формировать новые экономически обоснованные методы диагностики и лечения на основе изученных генетических маркеров. Генетическая предрасположенность и метаболические механизмы участия ферментов биотрансформации (цитохром P-450) в патогенезе кожного лейшманиоза не изучены и вопросы терапии заболевания являются практически нерешенными.

При лечении больных с различными формами кожного лейшманиоза нами были использованы лекарственные препараты, разработанные сотрудниками Института биорганической химии АН, обладающие антибактериальной, противовирусной и антипаразитарной активностью. Препараты Гозалидон (таблетки) и Мегасин (мазь) являются полифенольными соединениями, полученными путем модификации полифенола из семян хлопчатника (госсипол). Госсипол и его производные в ряде лабораторных исследованиях показали антипаразитарную активность [1].

Цель. Изучение распределения генов цитохрома P-450, в частности гомозигот и гетерозигот гена CYP2D6 у больных кожным лейшманиозом и их влияние на эффективность проводимой терапии госсиполом.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 120 больных с различными формами кожного лейшманиоза, при лечении которых были использованы препарат Гозалидон (таблетки) и 1% мазь Мегасин. Из периферической венозной крови набором «Рибо-Прен» (Россия) была выделена ДНК, концентрацию и качество которой оценивали на спектрофотометре (Shimadzu Biotech, Japan) с использованием электрофореза на 1% агаровом геле. Для выделения гена CYP2D6 методом амплификации использовался набор PCR core (Изоген, Россия). ПЦР-исследование предусматривало использование денатурации 94°C в течение 5 мин, 40 циклов при 94°C 25 сек, при 62°C 25 сек, при 72°C 40 сек и при окончании 72°C 5 мин. Амплификацию ПЦР проводили на 2% агаровом геле методом электрофореза. ПЦР-исследования выделяли 271 пару нуклеотидов. Для изучения полиморфизма генотипа CYP2D6*10 100C>T был использован фермент ASuHP1 рестриктаза, который оптимизировался в процессе проводимых исследований. Процесс рестрикции проводился при 37°C в течение 16 час. Затем продукты рестрикции переносились на 8% полиакриловый гель и проводились дальнейшие исследования. Молекулярно-генетические исследования проведены сотрудниками Центра передовых технологий при Министерстве инновационного развития, где из биологического материала (пробы взяты с очагов поражения кожного лейшманиоза) методом нуклеосорбции, а также постановка ПЦР с последующей рестрикцией для определения полиморфизма генов.

Результаты и обсуждение

Были получены данные по распределению ДНК больных кожным лейшманиозом и лиц контрольной группы на 1% агаровом геле. Согласно полученным данным полиморфизма гена CYP2D6*10 100C>T, нормальный генотип CC был выявлен у 82 (68,3%) из 120 больных кожным лейшманиозом, генотип CT – у 35 (29,2%) и ген мутации TT был выявлен у 3 (2,5%) пациентов. С-аллели были установлены у 91 (75,8%) больного и Т-аллели – у 29 (24,2%) пациентов. Следовательно, генотип CC по сравнению с TT-генотипом у больных кожным лейшманиозом встречался в 2,5 раза чаще. У лиц контрольной группы (n=22) полиморфизм гена CYP2D6*10 100C>T выражался в наличии генотипа CC у 10 (45,4%) лиц и генотипа CT – у 12 (54,6%) лиц, в то время как ге-

нотип TT вообще не встречался. Сопоставляя данные больных кожным лейшманиозом и лиц контрольной группы, можно указать, что отмечается учащение встречаемости гетерозиготы CT в 1,9 раза и гетерозиготы T – в 1,2 раза соответственно.

В общей обследованной группе (больные в сочетании с лицами контрольной группы), составляющей 142 человека, полиморфизм гена CYP2D6 выражался в выявлении генотипа CC у 89 (62,7%) лиц, генотип CT – у 50 (35,2%) и генотип TT – у 3 (2,1%) человек. Нужно отметить, что согласно литературным данным (11), нормальный генотип CC встречается у 63% лиц, мутантный генотип TT – у 10% лиц, генотип CT – у 27%, в то же время у жителей Средней Азии мутантный генотип TT регистрируется примерно у 3,9-35% обследованных.

Согласно проведенным исследованиям, у больных кожным лейшманиозом по гену CYP2D6 отмечается понижение активности цитохрома P-450, следовательно, уменьшается фармакометаболизующая функция печени на 30%, что влечет за собой развитие резистентности к проводимой терапии и появлению токсических явлений от воздействия циркулирующих ксенобиотиков. Другими словами, почти 30% пациентов, страдающих кожным лейшманиозом, требуется назначение препаратов – индукторов цитохрома P-450.

Следует указать, что большинство ксенобиотиков не оказывают прямого биологического эффекта. Поступая в организм, они подвергаются различным превращениям (биотрансформации), после чего выводятся из организма. Реакции биотрансформации контролируются специальными ферментами системы детоксикации [7,8]. Наследственные изменения активности этих ферментов и несбалансированность в их работе, обусловленные генетическим полиморфизмом, приводят к неадекватной реакции организма на различные ксенобиотики. Следствием этого могут быть нежелательные побочные реакции или отсутствие терапевтического эффекта при приеме лекарственных средств [5]. Как известно, метаболизм большинства лекарственных средств происходит в печени с участием микросомальных ферментных систем, главной из которых является система цитохромов (CYP) P-450. Каждый изофермент цитохрома P-450 кодируется своими генами, которые локализируются на разных хромосомах. Вследствие полиморфизма генов метаболизма активность соответствующих ферментов у разных лиц может существенно варьировать [7]. Множественный аллелизм или повышенная

эксекреция генов могут приводить к повышению скорости элиминации лекарственных средств, что является причиной снижения их эффективности и приводит к необходимости повышения дозы для достижения первоначального эффекта [11]. Наиболее важными для биотрансформации лекарств являются цитохромы CYP1A1, CYP2A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5, при этом установлено, что в метаболизме лекарственных препаратов может принимать участие как один, так и несколько цитохромов. Имеются единичные сообщения об изучении ферментов биотрансформации у больных с висцеральным лейшманиозом, в частности фермента метилентетрагидрофолат редуктаза, который кодируется геном MTHFR [9].

Поэтому изучение показателей, характеризующих состояние биотрансформации и генетического полиморфизма ферментов особенно актуально для разработки персонализированного подхода к назначению лекарственных препаратов и индивидуализации терапевтического воздействия на организм больных с кожным лейшманиозом для достижения максимальной эффективности и минимизации их побочных эффектов [1].

Неоднородность к проводимой терапии в большинстве случаев связано с активностью биотрансформации лекарственных препаратов в печени, которую осуществляет система цитохрома P-450 [5,6]. Следует указать, что функционирование цитохрома P-450 контролирует ген CYP2D6, причем данный фермент находится в клетках печени и осуществляет биотрансформацию около 40 лекарственных препаратов [5]. Ген CYP2D6 имеет более 90 известных аллелей, которые и приводят к развитию полиморфизма [7,8]. Кроме того, ген CYP2D6 проявляет свои ингибирующие свойства на лекарственные препараты, т.е. задерживает их в организме. Следовательно, активность биотрансформации цитохрома P-450 может в одних случаях, ускоренно выводить (индуктор), в других – задерживать (ингибитор) лекарственные препараты, когда их ксенобиотики способны оказывать токсическое воздействие на клетки печени [12]. В этой связи и изучался полиморфизм основного гена CYP2D6, который позволяет выбрать оптимальную дозировку лекарственного препарата. Например, вариант гена CYP2D6 (100C-T) усиливает активность цитохрома P-450. Вследствие того, что данный вариант гена имеет аутосомно-рецессивный тип передачи и происходит замена пролина на серин p.Pro34Ser, что приводит к замедлению метаболизма препарата. При гене CYP2D6 с наличием C>T гетерози-

готы и ТТ гомозиготы активность фермента понижается, метаболизм лекарственного средства замедляется и, как следствие, повышается риск токсического воздействия препарата.

С учетом генетической предрасположенности функционирования системы P-450 каждое рассматриваемое или предлагаемое лекарственное средство должно проявлять свойственные только ему индукторные или ингибиторные свойства, что, несомненно, скажется на терапевтической эффективности данного препарата. Следует указать, что препараты первой линии (V-валентная сурьма), применяемые у больных кожным лейшманиозом, отличаются высокой токсичностью и разнообразными побочными эффектами. В этой связи в литературе имеется сообщение [1] об использовании куркумина, активного компонента из корневища травы *Curcuma longa*, обладающего многочисленными фармакологическими и биологическими свойствами, причем куркумин воздействует на промастиготы *L.majoi*, т.е. может рассматриваться как вариант этиотропной терапии лейшманиоза.

Таким образом, проведенные исследования указывают на важность полученных результатов, так как объясняются случаи резистентности и отсутствия терапевтического эффекта при лечении больных кожным лейшманиозом, а также указывается на целесообразность активации системы цитохрома P-450 (использование индукторов), каковым проявил себя госсипол.

Литература

1. Абидова З.М., Рахматов А.Б., Рахимов И.Р. Кожный лейшманиоз. Niso Ташкент: Poligraf. 2018;2:192
2. Гостроверхова И.П. Лейшманиоз кожи. Российский журнал кожно-венерических болезней. 2010;3:45–47.
3. Рахматов А.Б., Джалалова Н.А., Касымов И.А. Эпидемиологическая ситуация заболеваемости лейшманиозом в Узбекистане. Журнал теоретической и клинической медицины. 2014;3:32–35.
4. Deborggraeve S., Laurent T., Espinosa D.A. simplified and standardized polymerase chain reaction format for the diagnosis of Leishmaniasis. J Infec Dis.2008;24:122–125.
5. Ingelman-Sundberg M., Sim Sarah C., Gomez A., Rodriquez-Antona C. Influence of cytochrome P-450 polymorphisms on drug therapies: pharmacoepigenetic and clinical aspects. Brit J Clin Pharmacol. 2002;53:111–122.

6. *Kagimoto M., Heim M., Kagimoto K., Zeugin T.* Multiple mutations of the human cytochrome P-450 gene (CYP2D6) in poor metabolizers of debrisoquine: study of the functional significance of individual mutations by expression of chimeric genes. *J Biol Chem.* 1990;265 [PubMed:2211621].
7. *Yin S.J., Ni Y.B., Wang S.M.* Differences in genotype and allele frequency distribution of polymorphic drug metabolizing enzymes CYP2C19 and CYP2D6 in mainland Chinese Mongolian, Hui and Han populations. // <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2011.01298.x>
8. *Nakamura K., Ariyoshi N., Yokoi T., Ohgiya S.* CYP2D6 10 present in human liver microsomes shows low catalytic activity and thermal stability. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;293:969-973.
9. *Pourabbas B., Ghadimini A., Rezae Z.* Quantification of *Leishman infantum* kinetoplast DNA for monitoring the response to Meglumine antimoniate therapy in visceral Leishmaniasis, *Amer J Trop Med Nyg.* 2013;88:868-871.
10. *Shahbasi F., Shabadi S., Kasemi B.* Evaluation of PCR assay in diagnosis and identification of cutaneous leishmaniasis: a comparison with the parasitological methods. *Amer J Trop Med.* 2005;73:999-1004.
11. *Sistonen J., Sajantila A., Lao O., Corander J.* CYP2D6 worldwide genetic variation shows high frequency of altered activity variants and no continental structure. *Pharmacogen Genomics.* 2007;14:45-49.
12. *Transon C., Leemann T., Dwyer P.* In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolizing cytochrome p-450 isozymes by YMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;23:87-91.
13. *Wortmann G., Houg H., Sweeney Y.* Rapid identification of *Leishmania* complex by a real-time PCR assay. *Amer J Trop Med.* 2005;73:999-1004.

ТЕРИ ЛЕЙШМАНИОЗИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРНИ ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИДА ЦИТОХРОМ P-450 ТИЗИМИНИНГ ЎРНИ

А.Б. Рахматов, Д.А. Далимова, Р.С. Хикматов, М.Д. Якубов, А.А. Абдурахимов

Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази,

Ўзбекистон Республикаси Инновацион ривожланиш вазирлигининг

Етакчи технологиялар маркази

Хулоса

Мақсад. Тери лейшманиози бўлган беморларда цитохром P-450нинг генлари, жумладан, гомозигот ва гетерозигот CYP2D6 генининг қай даражада учрашини ва уларнинг госсипол билан даволаш самарадорлигига таъсирини ўрганиш.

Материал ва услублар. Тери лейшманиозининг турли хил шакллари учраган 120 нафар беморда CYP2D6 гени полиморф вариантларининг лейшманиознинг клиник турлари ва даволаш самарадорлиги билан боғлиқлик даражаси ўрганилди.

Натижалар. Тери лейшманиози бўлган беморлар ичида соғлом кишиларга нисбатан СТ гетерозиготли шахслар 1,9 мартаба, Т гетерозиготликлар эса 1,2 баробар кўпроқ учраши аниқланди. Мутант CYP2D6 гени бор тери лейшманиозли беморларда цитохром P-450 фаоллиги камайиши ва жигарнинг фармакометаболик функциясининг 30 фонзга сусаяди, бу эса ўтказилаётган давонинг таъсирини кесади ва қондаги ксенобиотик дори воситаларининг токсик таъсири пайдо бўлишига замин яратади.

Хулоса. Мутант CYP2D6 гени мавжуд тери лейшманиозли беморларни даволашда цитохрома P-450 тизимини қўзғатувчи моддаларни, масалан, шу хусусиятга эга бўлган госсиполни қўллаш мақсадга мувофиқдир.

Калит сўзлар: тери лейшманиози, касаллик кечиши, P-450 цитохром генлари, даволаш, госсипол.

Автор для корреспонденции:

Рахматов Акрам Баратович – доктор медицинских наук, профессор.

моб.тел.: (90)175-69-73

E-mail: rakhmatov1953@gmail.com

РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Д.А. Алимов, Ш.Н. Салахитдинов, Р.А. Рахимова, Х.Ф. Мирзакаримов,
С.Б. Турсунов, Б.Ш. Алимханов, Л.Б. Гиёсзода, Ш.А. Акилова
Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

RESULTS OF INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER AORTO-CORONARY BYPASS

D.A. Alimov, Sh.N. Salakhitdinov, R.A. Rakhimova, H.F. Mirzakarimov,
S.B. Tursunov, B.SH. Alimkhanov, L.B. Gyosozoda, Sh.A. Akilova
Republican Scientific Center of Emergency

Цель. Оценка эффективности чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), выполненных по поводу нестабильных форм ИБС, у больных, ранее перенесших коронарное шунтирование (КШ).

Материал и методы. Изучены результаты ЧКВ у 52 больных, поступивших с клиникой острого коронарного синдрома (ОКС) после КШ в анамнезе. Средний возраст больных составил $51,2 \pm 6,4$ года. Всего было установлено 75 стентов с лекарственным покрытием Resolute Integrity ($n=50$) и Ultimaster ($n=25$). В 22 (42,3%) случаях было выполнено стентирование аортокоронарных шунтов, в 30 (57,7%) – нативных коронарных артерий.

Результаты. После ЧКВ у всех больных отмечен положительный клинический и ангиографический успех. Уменьшились или полностью исчезли признаки ишемии миокарда. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) возросла в среднем с $48,5 \pm 3,2$ до $53,1 \pm 5,5\%$. У 6 (11,5%) больных зоны гипокинезии уменьшились, а у 20 (38,5%) – сократимость миокарда полностью восстановилась, в 3 (5,8%) случаях появилась кинетика ранее выявленных зон акинезии. Отмечено уменьшение конечного диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ) с $192,6 \pm 10,5$ до $178,2 \pm 13,5$ мл.

Ключевые слова: стентирование, аортокоронарное шунтирование, острый инфаркт миокарда после аортокоронарного шунтирования, чрескожные коронарные вмешательства, стентирование аортокоронарного шунта.

Abstract

Aim. Evaluation of the effectiveness of percutaneous coronary interventions (PCI) performed for unstable forms of coronary artery disease in patients who have previously undergone coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and methods. The results of PCI were studied in 52 patients admitted to the clinic for acute coronary syndrome (ACS) after a history of CABG. The average age of the patients was 51.2 ± 6.4 years. A total of 75 Resolute Integrity ($n = 50$) and Ultimaster ($n = 25$) drug-eluting stents were installed. In 22 (42.3%) cases, stenting of coronary arteries was performed, in 30 (57.7%) - native coronary arteries.

Results. All patients after the PCI showed positive clinical and angiographic success. Decreased or completely disappeared signs of myocardial ischemia. Left ventricular ejection fraction (LVEF) increased on average from 48.5 ± 3.2 to $53.1 \pm 5.5\%$. In 6 (11.5%) patients, the hypokinesia zones decreased, and in 20 (38.5%) patients, myocardial contractility fully recovered, in 3 (5.8%) cases the kinetics of previously identified akinesia zones appeared. There was a decrease in the end-diastolic volume of the left ventricle (LV EDV) from 192.6 ± 10.5 to 178.2 ± 13.5 ml.

Keywords: stenting, coronary artery bypass grafting, acute myocardial infarction after coronary artery bypass grafting, percutaneous coronary interventions, coronary artery bypass grafting.

Число пациентов, перенесших шунтирование коронарной артерии (АКШ), которым требуется повторная реваскуляризация из-за недостаточности шунта, постоянно увеличивается [1,2]. Поздняя недостаточность аортокоронарного шунта, обычно вызванная сужением шунтов подкожной вены, безусловно, не редкость. Острая недостаточность шунта при ОКС, интервенционные вмешательства представляют собой ценный вариант лечения послеоперационного инфаркта миокарда [3,4]. Однако повторная реваскуляризация миокарда заметно отличается от вмешательств *de novo* более повышенным процедурным риском и техническими сложностями [5].

Цель. Оценить клинко-ангиографическую эффективность чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у больных с нестабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС), после перенесенного АКШ на фоне тяжелого многосудистого стенозирующего коронарного атеросклероза.

Материал и методы

Обследовано 52 больных, ранее перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда и госпитализированных в РНЦЭМП с клиникой острого коронарного синдрома (ОКС). Средний возраст больных составил $51,2 \pm 6,4$ года. При поступлении в клинику на ЭКГ признаки ОКС с подъемом ST были у 15 (28,8%) больных, ОКС без подъема ST – у 10 (19,2%), острого инфаркта миокарда (ОИМ) с зубцом Q – у 6 (11,5%). С клиникой нестабильной стенокардии поступили 16 (30,8%) пациентов, безболевого ишемия констатирована у 2 (3,8%) больных.

У 5 (9,6%) пациентов диагностирована постинфарктная аневризма левого желудочка (ЛЖ). У 45 (86,5%) больных выявлен постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) по ЭКГ и в анамнезе. Сахарный диабет (СД) II типа выявлен у 17 (32,7%) пациентов, ожирение – у 30 (57,7%), сопутствующая АГ – у 50 (96,1%) обследованных. 38 (73,1%) пациентов имели вредные привычки (курение) (табл.)

Таблица. Клинко-демографическая характеристика пациентов, n=52

Характеристики	Количество		%
Возраст $M \pm \sigma$	51,2±6,4		
Пол	Мужчины	46	88,5
	Женщины	6	11,5
ОКС с подъемом ST.	15		28,8
ОКС без подъема ST.	10		19,2
ОИМ с зубцом Q	31		59,6
Нестабильная стенокардия	16		30,8
Безболевого ишемия миокарда	2		3,8
Аневризма ЛЖ	5		9,6
Сахарный диабет	17		32,7
Артериальная гипертензия	50		96,1
Ожирение	30		57,7
ПИКС	45		86,5
Вредные привычки (курение)	38		73,1

Перед ЧКВ всем пациентам назначено двойная антиагрегантная терапия клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой.

Коронарная ангиография и шунтография выполнена трансфеморальным доступом. Всего было установлено 75 стента с лекарственным покрытием, в том числе 50 (66,7%) стентов Resolute Integrity и 25 стентов Ultimaster.

Результаты и обсуждение

По данным селективной коронарной ангиографии (КАГ), гемодинамические значимые стенозы ($\geq 77\%$) трех и более КА диагностированы у 39 (75,0%) больных, окклюзии КА – у 18 (34,6%).

Стентирование аортокоронарных шунтов было выполнено в 22 (42,3%) случаях, ревакуляризация со стентированием нативных коронарных артерий осуществлена в 30 (57,7%) случаях.

У 10 (19,2%) больных функционирует маммарная артерия (МА) к передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), АКШ к огибающей артерии (ОА) и диагональной ветви (ДВ). АКШ к правой коронарной артерии (ПКА) окклюзирована, в связи с чем выполнена реканализация АКШ к ПКА.

У 8 (15,4%) больных функционирует МА к ПМЖА, АКШ к ПКА и ДВ. Выявлена окклюзия АКШ к ОА – во всех случаях выполнена успешная реканализация и стентирование АКШ к ОА.

У 4 (7,7%) больных функционирует АКШ к ПКА, АКШ к ОА, однако окклюзирована МА к ПМЖА. У всех 4 пациентов удалось выполнить полноценную реканализацию и стентирование МА к ПМЖА.

В группе 30 больных, подвергнутых стентированию нативных коронарных артерий, в 6 случаях выявлено функционирующие МА к ПМЖА, АКШ к ОА и ДВ, а также к задней боковой ветви (ЗБВ). На этом фоне выявлен протяженный стеноз нативной ПКА в проксимальном сегменте и окклюзия от уровня среднего сегмента. У всех 6 пациентов удалось выполнить успешную реканализацию и стентирование окклюзированной ПКА с переходом в заднюю межжелудочковую артерию (ЗМЖА).

У 12 больных функционирует АКШ к ПКА и к ОА, однако была окклюзирована МА к ПМЖА. У этих больных выполнена реканализация и стентирование ПМЖА.

У 7 больных выявлены функционирующие АКШ к ПКА и МА к ПМЖА с окклюзией АКШ к ОА. При этой форме поражения шунтов выполнялась реканализация и стентирование ствола левой коронарной артерии (ЛКА) с переходом в ОА.

У 5 больных отмечалась окклюзия МА к ПМЖА и АКШ к ОА. При этом передняя и боковая стенки миокарда кровоснабжались за счет коллатералей из ПКА. В этих случаях тактика эндоваскулярной ревакуляризации состояла из реканализации и стентирования МА и нативного ОА.

У всех 52 больных, подвергнутых стентированию АКШ и нативных коронарных артерий, отмечен положительный клинический и ангиографический успех (рис 1-2). В частности, у них уменьшились или полностью исчезли признаки ишемии миокарда, такие как загрудинные боли, чувство нехватки воздуха и одышка. По данным ЭКГ, у 20 больных с субэндокардиальной ишеми-

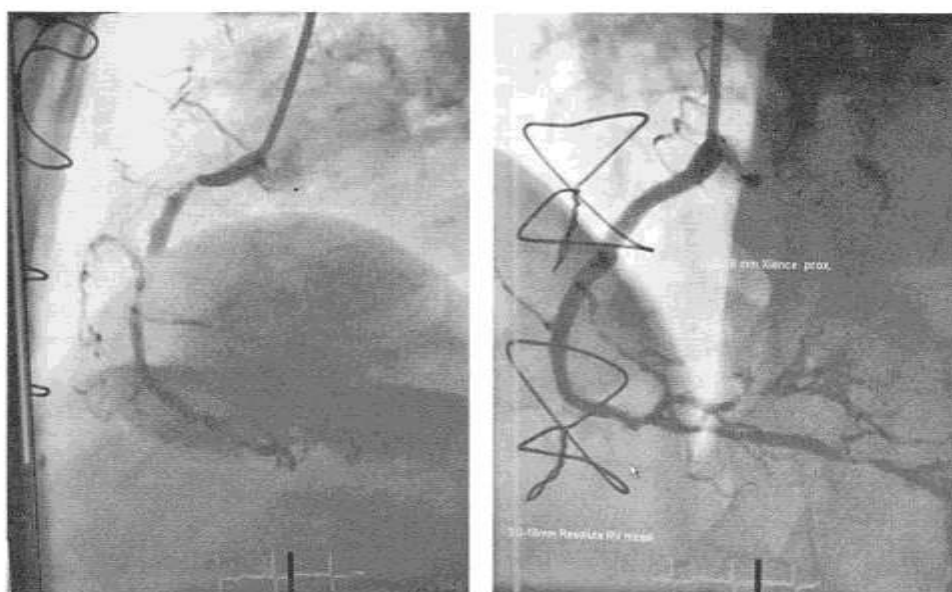


Рис. 1. Стентирование нативного сосуда (правая коронарная артерия)

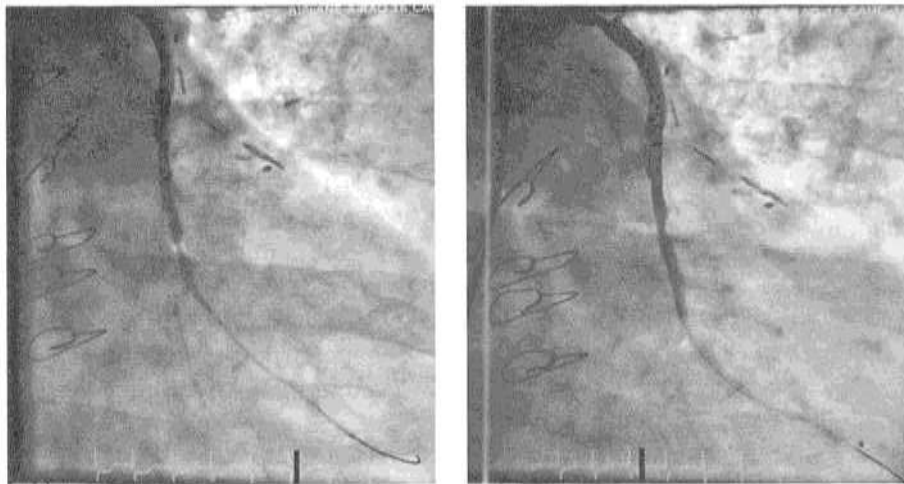


Рис. 2. Стентирование аортокоронарного шунта (венозный шунт к огибающей артерии)

ей на вторые сутки после ЧКВ сегмент ST вернулся на изолинию. У 15 больных ОКС с подъемом сегмента ST на третьи сутки после вмешательства отмечено возвращение сегмента ST на изолинию и появление глубокого отрицательного зубца Т.

По данным ЭхоКГ фракция выброса (ФВ) ЛЖ возросла в среднем с $48,5 \pm 3,2$ до $53,1 \pm 5,5\%$. При этом у 30 (57,7%) пациентов отмечена значительная положительная динамика объемно-функциональных показателей ЛЖ. У этих больных общая ФВ ЛЖ после коронарного стентирования возросла в среднем с $46,3 \pm 3,4$ до $53,3 \pm 4,2\%$. У 10 (19,2%) пациентов наблюдалась умеренная положительная динамика, в среднем объем ФВ ЛЖ возрос с $48,5 \pm 3,2$ до $49,8 \pm 3,9\%$. Только у 2 (3,8%) пациентов динамики изменения ФВ не отмечено.

У 6 (11,5%) больных зоны гипокинезии уменьшились, а у 20 (38,5%) – сократимость полностью восстановилась. В 3 (5,8%) случаях появилась кинетика ранее выявленных зон акинезии.

Также отмечено статистически недостоверное уменьшение конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ с $192,6 \pm 10,5$ до $178,2 \pm 13,5$ мл. У 5 (9,6%) пациентов в ближайшие сутки после вмешательства динамика КДО не наблюдалась, но у них отмечено увеличение объема ФВ ЛЖ.

Несмотря на адекватное восстановление коронарного кровотока, у 4 (7,7%) больных сохранились исходный уровень гипокинезии сегментов ЛЖ и акинезия. В 2 (3,8%) случаях ранее выявленная аневризма осталось без изменений. Однако следует отметить, что у этих пациентов отмечалась стойкая стабилизация клинического состояния с отсутствием ангиальных приступов даже при значительных нагрузках.

Следует указать, что в 4 (7,7%) случаях инфарктнезависимые сопутствующие стенозы нативных КА и/или АКШ подвергались окончательной ЧКВ спустя 20-21 день как второй этап реваскуляризации.

Причиной рецидива стенокардии после КШ являются стенозирующий и/или окклюзионные поражения шунтов и нативных КА вследствие прогрессирования атеросклероза. Таким пациентам необходимо проведение реваскуляризации ишемизированного миокарда. Реваскуляризация может быть осуществлена повторными хирургическими операциями, которые сопряжены с большим операционным риском и часто с серьезным неблагоприятным прогнозом. Это особенно рискованно у пациентов пожилого возраста, имеющих многочисленные факторы риска прогрессирования коронарной и сердечной недостаточности. Более широкое внедрение в медицинскую практику эндоваскулярных вмешательств на нативных КА и в шунтах дает возможности для эффективной и безопасной коррекции тяжелой коронарной недостаточности, обеспечивая улучшение качества жизни и выживаемости у больных ИБС после АКШ с рецидивами стенокардии и угрозой развития фатальных осложнений.

Таким образом, данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что рецидивы коронарной недостаточности встречаются у больных с тяжелым стенозирующим коронарным атеросклерозом, перенесших ИМ и подвергшихся ранее прямой реваскуляризации миокарда. Стентирование нативных КА и шунтов по объективным причинам (пожилой возраст, манифестирующий сахарный диабет 2-го типа, ХСН-дефицит ауто трансплантатов для коронарных

шунтов) является средством выбора. Повторная эндоваскулярная реваскуляризация у этих больных более безопасна и высокоэффективна.

Выводы

1. У больных ИБС с рецидивом тяжелой стенокардии в отдаленные сроки (от 1 до 6 лет) после КШ причиной нарастания коронарной и сердечной недостаточности является закрытие шунтов и стенозирование нативных сосудов.

2. У больных ИБС с рецидивом коронарной недостаточности после хирургической реваскуляризации ишемизированного миокарда альтернативным эффективным и безопасным способом выбора повторной реваскуляризации является эндоваскулярное стентирование целевых коронарных шунтов и нативных артерий.

3. Адекватное восстановление коронарного кровотока у больных с ОИМ после АКШ приводит к статистически достоверному улучшению объемно-функциональных характеристик левого желудочка. При условии выполнения ЧКВ в ранних периодах ОИМ (ОКС с подъемом сегмента ST, ОКС без подъема сегмента ST) и ИМ без зубца Q приводит к зна-

чительному улучшению эхокардиографической картины миокарда.

Литература

1. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г., Коломбо А. и др. Интервенционные методы лечения ИБС. М НЦХ им. А.Н. Бакулева, 2002;417.
2. Weintraub W. Eight year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). J Am Coll Cardiol. 2000;35:1116–1121.
3. Loop F.D., Cosgrove D.M. Repeat coronary bypass surgery: selection of cases, surgical risks and long term outlook. Mod Concepts Cardiovasc Dis. 1986; 55:31–36.
4. Schaff H.V., Orzulak T.A., Gersh B.J. The morbidity and mortality of reoperation for coronary artery disease and analysis of late results with use of actuarial estimate of event free interval. J Thorac Cardiovasc Surg. 1983;85:508–515.
5. King S.B., Lembo N.J., Hall E.C. et al. For the EAST Investigators. The Emory Angioplasty vs Surgery Trial (EAST): analysis of baseline characteristics. Am J Cardiol. 1995;75:42–59.

АОРТО-КОРОНАР ШУНТЛАШ АМАЛИЁТИДАН СЎНГ ЮЗАГА КЕЛГАН ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИНИНГ ЎТКИР ШАКЛЛАРИДА ИНТЕРВЕНЦИОН АРАЛАШУВЛАРНИНГ НАТИЖАЛАРИ

Д.А. Алимов, Ш.Н. Салахитдинов, Р.А. Рахимова, Х.Ф. Мирзакаримов, С.Б. Турсунов,
Б.Ш. Алимханов, Л.Б. Гиёсзода, Ш.А. Акилова
Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази

Хулоса

Мақсад. Илгари коронар шунтлаш (КШ) амалиётини ўтказган беморларда юрак ишемик касаллигининг ностабил турлари бўйича бажарилган тери орқали коронар аралашувлар (ТОКА)нинг самардорлигини баҳолаш.

Материал ва услублар. ТОКА натижалари анамнезидаги КШдаг сўнг ривожланган ўткир коронар синдром (ЎКС) белгилари билан келган 52 беморда ўрганилди. Беморлар ўртача 51,2±6,4 ёшда бўлган. Жами 75 та дори билан қопланган стентлар, шу жумладан, 50 та Resolute Integrity ва 25 та Ultimaster стентлари ўрнатилган. Аорто-коронар шунтларни стентлаш 22 (42,3%) ҳолатда, натив коронар артерияларни шунтлаш эса 30 (57,7%) ҳолатда бежарилган.

Натижалар. ТОКАдан сўнг барча беморларда ижобий клиник ва ангиографик натижа олинган. Миокард ишемияси белгилари камайган ёки тўлиқ бартараф қилинган. Чап қоринча отиш фракцияси ўрта ҳисобда 48,5±3,2%дан 53,1±5,5%гача кўтарилган. Гипокинезия соҳаси 6 (11,5%) беморда камайган, 20 (38,5%) нафарда миокард қисқарувчанлиги тўлиқ тикланган, 3 (5,8%) ҳолатда аввал аниқланган акинезия соҳаларида кинетика пайдо бўлган. Чап қоринчанинг охириги диастолик ҳажми 192,6±10,5 мл.дан 178,2±13,5 мл.гача қисқарган.

Калит сўзлар: стентлаш, аортокоронар шунтлаш, миокард ўткир инфаркти, тери орқали коронар аралашувлар, аорто-коронар шунтни стентлаш.

Автор для корреспонденции:

Мирзакаримов Хайрулла Файзуллаевич – отделение ангиографии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

E-mail: xayrullo89@mail.ru.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С КАРДИОМИОПАТИЯМИ

Д.И. Ахмедова, Н.Р. Ахмедова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии
Ташкентский педиатрический медицинский институт

CLINICAL SIGNIFICANCE OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN CHILDREN WITH CARDIOMYOPATHIES

D.I. Akhmedova, N.R. Akhmedova

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics
Tashkent Pediatric Medical Institute

Резюме

Цель. Изучение клинической значимости провоспалительных цитокинов у детей с кардиомиопатиями.

Материал и методы. В исследование включены 104 ребенка с кардиомиопатиями. Средний возраст обследованных составил $8,9 \pm 0,6$ года с диапазоном от 1 до 17 лет. Изучена концентрация в сыворотке крови фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора некроза опухоли (TNF- α) и интерлейкинов 1, 6, 8 (IL-1, IL-8, IL-6).

Результаты. У детей с кардиомиопатиями отмечается повышение уровня TNF- α , VEGF, интерлейкинов (IL-1, IL-6 и IL-8), которые напрямую зависят от стадии сердечной недостаточности и гипоксии и определяют интенсивность процессов ремоделирования миокарда. У детей с дилатационной кардиомиопатией отмечается прямая зависимость степени дилатации ЛЖ от уровня интерлейкинов IL-1 и IL-8, конечного диастолического размера от концентрации IL-1, конечного диастолического объема от уровня IL-8 и обратная связь между параметром фракции изгнания и IL-6.

Ключевые слова: дети; кардиомиопатии; цитокины; фактор некроза опухоли, фактор роста эндотелия сосудов.

Abstract

Aim. To study the clinical significance of pro-inflammatory cytokines in children with cardiomyopathies.

Material and methods. The study included 104 children with cardiomyopathies. The average age of the surveyed was 8.9 ± 0.6 years with a range from 1 to 17 years. The concentration in blood serum of vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor necrosis factor (TNF- α) and interleukins 1, 6, 8 (IL-1, IL-8, IL-6) was studied.

Results. In children with cardiomyopathies, there is an increase in the level of TNF- α , VEGF, interleukins (IL-1, IL-6 and IL-8), which directly depend on the stage of heart failure and hypoxia and determine the intensity of myocardial remodeling processes. In children with dilated cardiomyopathy, there is a direct relationship between the degree of LV dilatation on the level of interleukins IL-1 and IL-8, the end diastolic size on the concentration of IL-1, the end diastolic volume on the level of IL-8, and an inverse relationship between the parameter of the ejection fraction and IL-6.

Key words: children; cardiomyopathy; cytokines; tumor necrosis factor, vascular endothelial growth factor.

УДК : 616.127 : 612.017.1 – 053.2

Системное воспаление включает ряд последовательных, каскадно протекающих реакций, вовлекающих в патологический процесс практически все органы и системы ребенка со специфическим ответом иммунной системы, степень выраженности которого во многом зависит от функциональных возможностей организма. В критических условиях организм начинает проду-

цировать ряд цитокинов. Этот триггерный механизм в большинстве случаев носит универсальный характер [3,9,10,15].

Сочетание тяжелых сосудисто-циркуляторных расстройств, системной воспалительной реакции, сопровождающейся цитокиновым штормом, которые нарушают метаболические и гемодинамические процессы, объясняет при-

чину высокой частоты неблагоприятного исхода при многих патологических состояниях [3,5,7,9].

В последние годы среди большого числа изучаемых маркеров воспалительного ответа внимание исследователей сконцентрировано на интерлейкинах, которые являются весьма чувствительными маркерами [1,10,12]. Влияние цитокинов на клиническую картину и течение сердечно-сосудистых заболеваний у детей осуществляется через воздействие на иммунную, центральную нервную и эндокринную системы [1,2,4,14].

Многие патологические и физиологические процессы в органах и тканях протекают с участием семейства факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) [6,13,18,19], среди которых VEGF A играет ведущую роль в регуляции ангиогенеза. Одной из характерных особенностей ангиогенеза является способность моноцитов мигрировать в нужном направлении по градиенту концентрации VEGF. Выявлено, что VEGF A является не только ведущим фактором ангиогенеза, но и критерием прогноза сосудистых катастроф в организме человека [6,11]. Синтез этого фактора активируется в условиях гипоксии за счет увеличения периода полураспада матричной мРНК, а также за счет усиления транскрипции гена [8,13,16]. По данным ряда авторов, повышение VEGF обуславливает повреждение сосудистой стенки, повышая их проницаемость и усиливая пролиферацию эндотелиальных клеток [6,17,18,19].

Несмотря на то что к настоящему времени накопилось большое количество молекулярно-генетических и иммунологических исследований, посвященных роли семейства VEGF и TNF- α в развитии различных патологических процессов [2,4,6,8,11,17,18,20], в том числе и кардиомиопатий, многие аспекты влияния этих факторов и взаимодействия их между собой требуют дальнейшего изучения для определения механизма их воздействия на любой сложный патологический процесс.

В связи с этим определение содержания этих показателей необходимо для выявления основных факторов, влияющих на темпы прогрессирования и исхода кардиомиопатий у детей.

Цель. Изучение клинической значимости цитокинов VEGF, TNF- α , IL-1, IL-6 и IL-8 у детей с кардиомиопатиями.

Материал и методы

Обследовано 104 больных с различными видами кардиомиопатий, госпитализированных в кардиоревматологические отделения Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии (РСНПМЦП) в г. Ташкенте и Республиканского детского многопрофильного медицинского центра Республики

Каракалпакстан. Средний возраст обследованных составил $8,9 \pm 0,6$ года и варьировал от 1 до 17 лет.

Диагноз ставился на основании жалоб, клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования (рентгенография грудной клетки, ЭКГ и Эхо-КГ).

Большую часть обследованных больных составили дети с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) (45,2%) и гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) (34,6%), в наименьшем количестве была диагностирована рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) (4,8%).

Обследованным больным были проведены иммунологические методы исследования, включающие определение цитокинов – фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора некроза опухоли (TNF- α) и интерлейкинов 1, 6, 8 (IL-1, IL-8, IL-6) с использованием стандартных тест-систем для ИФА ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Исследования проводились в клинико-лабораторном отделе РСНПМЦП (руководитель – проф. А.Н. Арипов).

Статистические методы исследования: проведена в операционной среде Windows 7 с использованием программы «Statistica 6,0» с применением методов параметрической и непараметрической статистики в зависимости от характера распределения изучаемых параметров. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента. Для качественных признаков произведен частотный анализ с определением достоверности различий по χ^2 -критерию Пирсона. Определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

В настоящее время не подлежит сомнению, что иммунная система играет ведущую роль в патогенезе, клиническом течении и исходе заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе и кардиомиопатий у детей.

Нами проведены исследования цитокинового статуса у детей с кардиомиопатиями. Сравнительный анализ содержания провоспалительных интерлейкинов у больных с кардиомиопатиями выявил наличие взаимосвязи между уровнем цитокинов и сердечной недостаточностью (СН), т.е. нами были обнаружены выраженные изменения продукции IL-1, IL-6 и IL-8 в зависимости от стадии СН (табл. 1, 2, 3).

У обследованных детей получены достоверные отличия концентраций указанных биохимических агентов от значений детей контрольной группы. Установлена незначительная гиперпродукция IL-1 у пациентов с НК IIБ–III ст. при ДКМП и с НК II ст. при ГКМП (табл. 1). У детей с ДКМП и ГКМП отмечена их максимальная концентрация IL-6 и IL-8 при стадии НК IIA ст. и выраженной стадии НК IIБ–III ст. при ДКМП (табл. 2, 3).

Таблица 1. Сравнительная характеристика содержания интерлейкина-1 при различных стадиях сердечной недостаточности у детей с кардиомиопатиями, (M±m)

Группы детей	IL- 1, пкг/мл	P
ДКМП СН I ст.	1,5 ± 0,3*	P ₁ >0,05
ДКМП СН IIA ст.	1,6±0,4	P ₂ <0,01
ДКМП СН IIB– III ст.	2,9±0,2	
ГКМП СН I ст.	1,9±0,4	
ГКМП СН IIA ст.	2,8±0,4	
Здоровые дети	2,3±0,5	

Примечание: * – достоверность относительно показателей здоровых детей; P₁ – достоверность разницы между показателями при СН I ст. в зависимости от формы КМП; P₂ – достоверность разницы между показателями при СН IIA ст. в зависимости от формы КМП.

Таблица 2. Сравнительная характеристика содержания интерлейкина-6 при различных стадиях сердечной недостаточности у детей с кардиомиопатиями, (M±m)

Группы детей	IL-6, пкг/мл	P
ДКМП СН I ст.	6,8±1,4	P ₁ <0,001
ДКМП СН IIA ст.	21,7±1,8*	P ₂ <0,01
ДКМП СН IIB– III ст.	30,7±4,3*	
ГКМП СН I ст.	9,88±0,6*	
ГКМП СН IIA ст.	14,75±0,6*	
Здоровые дети	6,0±0,8	

Примечание: * – достоверность относительно показателей здоровых детей; P₁ – достоверность разницы между показателями при СН I ст. в зависимости от формы КМП; P₂ – достоверность разницы между показателями при СН IIA ст. в зависимости от формы КМП.

Таблица 3. Сравнительная характеристика содержания интерлейкина-8 при различных стадиях сердечной недостаточности у детей с кардиомиопатиями, (M±m)

Группы детей	IL- 8, пкг/мл	P
ДКМП СН I ст.	7,8±1,1	P ₁ <0,01
ДКМП СН IIA ст.	7,2±0,9	P ₂ <0,01
ДКМП СН IIB– III ст.	9,8±1,2*	
ГКМП СН I ст.	7,1±0,4	
ГКМП СН IIA ст.	8,6±0,7*	
Здоровые дети	6,8±0,7	

Примечание: * – достоверность относительно показателей здоровых детей; P₁ – достоверность разницы между показателями при СН I ст. в зависимости от формы КМП; P₂ – достоверность разницы между показателями при СН IIA ст. в зависимости от формы КМП.

Таблица 4. Уровень цитокинов в зависимости от региона проживания детей с кардиомиопатиями

Регион проживания	ИЛ-1, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл
г. Ташкент	3,7±0,3* p>0,05	15,9±1,3* p<0,01	8,65±0,8* p<0,05
Республика Каракалпакстан	3,9±0,4*	21,75±1,9*	9,73±0,9*
Норма	2,3±0,5	6,0±0,8	6,8±0,7

Примечание: * – достоверность относительно показателей нормы; P – достоверность разницы между показателями детей г. Ташкента и Республики Каракалпакстан.

Изучение содержания этих цитокинов в зависимости от региона проживания показал, что у детей независимо от места проживания их средние значения превышают показатели нормы (табл. 4). Однако уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 были достоверно выше у детей, проживающих в Республике Каракалпакстан, чем у детей г. Ташкента.

Причиной увеличения содержания указанных цитокинов является системная гипоксия и воспалительный синдром, проявляющийся в последних стадиях сердечной недостаточности при глубоком дефекте микроциркуляции.

Как было показано нами ранее, усиление продукции ИЛ-1 и ИЛ-6 может быть одной из причин увеличения синтеза TFN-α у таких больных. В этом случае TFN-α может рассматриваться как аутокринный соучастник миокардиальной дисфункции при гипоксических состояниях. TFN-α, ИЛ-1, ИЛ-6 могут играть важную роль в реализации процессов гиперкоагуляции, нарушении регулирования сосудистого тонуса, формировании эндотелиальной дисфункции [1,12,14].

Высокий уровень провоспалительных цитокинов, особенно TNF-α, оказывает поврежда-

ющее действие на миокард. Данный цитокин способен индуцировать процесс запрограммированной гибели кардиомиоцитов, под влиянием гиперпродукции TNF-α происходит активация металлопротеиназ, индуцирующих разрушение фибриллярного коллагенового матрикса, что способствует ремоделированию миокарда и формированию отрицательного инотропного эффекта [4,12].

В исследованиях выявлена способность самих кардиомиоцитов к продукции фактора некроза опухоли (TNF-α), при этом количество цитокина находится в прямой зависимости от степени напряжения миокарда. Длительная активация симпатoadреналовой системы приводит к перегрузке митохондрий кардиомиоцитов кальцием, что замедляет процессы рефосфорилирования аденозиндифосфата и нарушает процессы сократимости и расслабления [1,2,7,15].

Анализ результатов исследований TNF-α в зависимости от региона проживания детей указывает, что у детей, проживающих в Республике Каракалпакстан, средний уровень TNF-α достоверно выше, чем у детей г. Ташкента (табл. 5).

Таблица 5. Показатель TNF-α у детей в зависимости от региона проживания, M±m, пг/мл

Регион проживания	TNF-α
г.Ташкент	9,1±0,8*
Республика Каракалпакстан	12,2±0,98
Норма	0-8,2

Примечание: * – достоверность средних показателей между сравниваемыми группами (P<0,001).

Изучение содержания TNF- α в сыворотке крови у детей с КМП показало его значительное повышение относительно нормы. Высокий уровень содержания TNF- α был выявлен у 69,5% больных.

Обращает внимание неоднозначное влияние недостаточности кровообращения и гипоксии на способность детей продуцировать TNF- α . Так, если умеренная гипоксия сопровождается значительным повышением уровня TNF- α в сыворотке крови, то в случае тяжелой гипоксии у этих детей его уровень был снижен. Так, при умеренной гипоксии уровень TNF- α в сыворотке крови колебался от 8 до 12,4 pg/ml и среднее содержание его было выше ($9,2 \pm 0,87$ pg/ml, $p < 0,5$) показателей нормы ($2,28-7,81$ pg/ml), в случае

тяжелой гипоксии у этих детей средний уровень TNF- α был достаточно высоким ($15,7 \pm 1,2$ pg/ml, $p < 0,01$) и колебался в пределах 12,7-17,5pg/ml (рис. 1). Более выраженное повышение TNF- α отмечалось при дилатационной КМП с сердечной недостаточностью IIБ – III степени ($17,1 \pm 1,6$ pg/ml, $p < 0,01$).

Как видно из таблицы 6, при различных стадиях сердечной недостаточности уровень TNF- α имеет свои особенности. Так как при ДКМП и ГКМП чем более выражена сердечная недостаточность, тем выше уровень TNF- α . Более выраженное повышение TNF- α отмечается при ДКМП СН IIБ – III ст. В сравнительном аспекте при СН I-й степени уровень TNF- α достоверно ниже у детей с ДКМП, чем у детей с ГКМП.

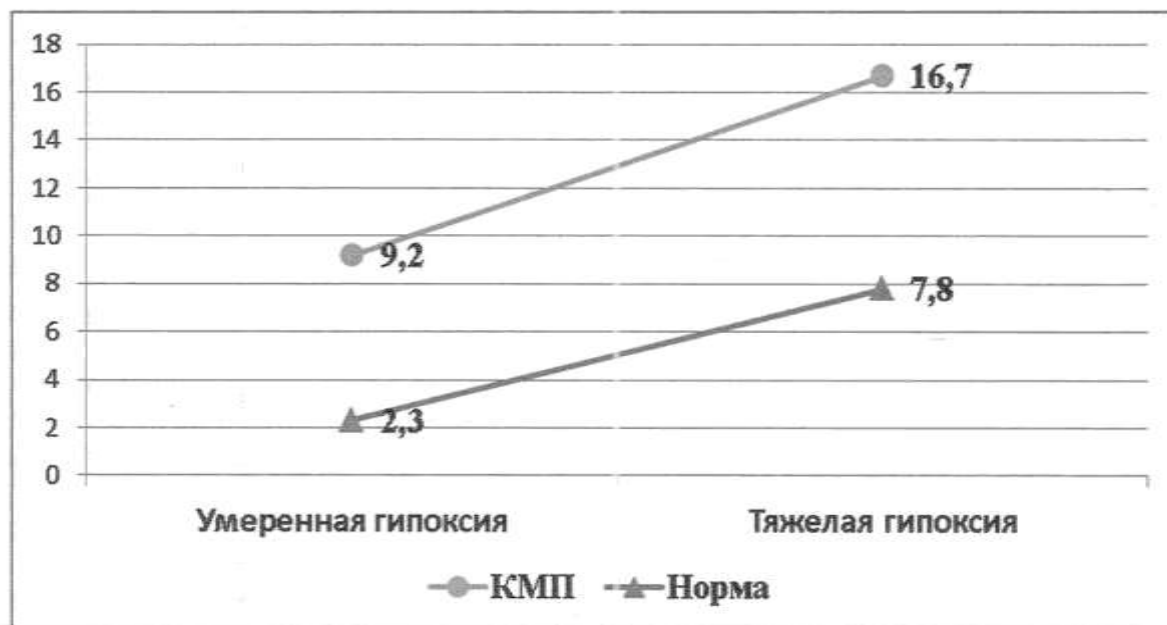


Рис. 1. Уровень TNF- α у детей с кардиомиопатиями в зависимости от степени гипоксии

Таблица 6. Сравнительная характеристика содержания TNF- α при различных стадиях сердечной недостаточности у детей с кардиомиопатиями, ($M \pm m$)

Группы детей	TNF- α , пг/мл	P
ДКМП СН I ст.	$6,9 \pm 0,2$	$P_1 < 0,01$
ДКМП СН IIА ст.	$11,5 \pm 0,3^*$	
ДКМП СН IIБ – III ст.	$12,6 \pm 0,4^*$	
ГКМП СН I ст.	$9,8 \pm 0,4^*$	
ГКМП СН IIА ст.	$11,9 \pm 0,4^*$	

Примечание: * – достоверность относительно показателей здоровых детей; P_1 – достоверность разницы между показателями при СН I ст. в зависимости от формы КМП; P_2 – достоверность разницы между показателями при СН IIА ст. в зависимости от формы КМП.

При гипоксии повышается уровень гипоксия-индуцибельного фактора – 1-альфа (HIF-1 α), который активирует его экспрессию. VEGF повышает проницаемость сосудов, ведет к дезорганизации сосудистой стенки [8].

Уровень VEGF превышал нормальные значения в 2-4,5 раза у 95,5% больных с КМП.

Согласно литературным данным, эндотелиальный фактор роста находится в клетке в связанном состоянии, откуда высвобождается только при клеточном повреждении [8,11,13,16]. В связи с тем, что VEGF вовлечен в ряд патологических и физиологических процессов, остается актуальным вопрос о роли ростового фактора в данных процессах.

С целью определения признаков ремоделирования миокарда нами изучены структурно-функциональные характеристики миокарда ЛЖ у обследованных детей, которые показали сохранность нормальных показателей морфологии миокарда лишь у 7,9% больных с КМП. Структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ проявлялись развитием асимметричной и симметричной гипертрофий межжелудочковой перегородки, гипертрофией верхушечной, заднеперегородочной или боковой стенки левого желудочка и увеличением массы миокарда у 34,6% больных, а также уменьшением полости левого желудочка, связанным с гипертрофией миокарда, который является морфологическим признаком ГКМП и одним из факторов, способствующих нарушению гемодинамики за счет недостаточного наполнения левого желудочка во время диастолы. Развитие гипертрофии миокарда ЛЖ сопровождалось снижением величины фракции выброса за счет отсутствия активации компенсаторных возможностей миокарда. Дилатационные изменения левого желудочка выявлены почти у 46% детей с ДКМП и левого предсердия у 11,5% детей с ГКМП. Это сопровождалось снижением показателей сократимости левого желудочка (ФВ ЛЖ < 30–40%), митральной и трикуспидальной регургитации, нарушением диастолической функции левого желудочка за счет удлинения фазы его изометрического расслабления и повышения конечного диастолического давления в его полости.

Корреляционный анализ сывороточного содержания изученных цитокинов показал тесную корреляционную зависимость их концентраций от степени эхокардиографических изменений

сердца. У детей с СН при ДКМП выявлена зависимость степени дилатации ЛЖ от уровня IL-1 и IL-8: конечного диастолического размера (КДР) от концентрации IL-1 (КДР–IL-1, $r=0,52$; $p<0,05$); конечного диастолического объема (КДО) от уровня IL-8 (КДО–IL-8, $r=0,57$; $p<0,05$). Установлена обратная связь между параметром фракции изгнания и IL-6 ($r=-0,48$). Уменьшение соотношения амплитуд раннего и позднего наполнения ЛЖ (V1/V2), свидетельствующего о диастолической дисфункции, также ассоциировалось с увеличением уровня ИЛ-8 (V1/V2–IL-8, $r=0,59$; $p<0,05$).

Полученные результаты являются подтверждением того, что эти факторы играют важную роль в прогрессировании сердечной недостаточности, определяя интенсивность процессов ремоделирования миокарда посредством регулирования уровня апоптоза и следующего за ними заместительного фиброза в сердце, что является причиной нарушения его структуры и несостоятельности сократительного аппарата при прогрессировании ХСН.

Выводы

У детей с кардиомиопатиями отмечается повышение уровня интерлейкинов (IL-1, IL-6 и IL-8), TNF- α , VEGF, которые напрямую зависят от стадии сердечной недостаточности и гипоксии и определяют интенсивность процессов ремоделирования миокарда.

У детей с дилатационной кардиомиопатией отмечается прямая зависимость степени дилатации ЛЖ от уровня интерлейкинов IL-1 и IL-8, конечного диастолического размера от концентрации IL-1, конечного диастолического объема от уровня IL-8 и обратная связь между параметром фракции изгнания и IL-6.

Литература

1. Акбиева Д.С. Роль цитокинов в развитии заболеваний гастродуоденальной зоны. Современные проблемы науки и образования. 2017:2.
2. Александрова Ю.Н. Роль системы цитокинов в патологии перинатального периода. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2007; 86(1):116–118.
3. Баканов М.И. Динамика нейроиммунологических показателей у новорожденных детей с перинатальными поражениями

- ЦНС. Вопросы современной педиатрии. 2003;2(1):21.
4. *Бегайдарова Р.Х., Кузгибекова А.Б., Насакаева Г.Е., Юхневич Е.А., Алшынбекова Г.К., Койчубеков Б.К.* Роль про- и противовоспалительных цитокинов в генезе формирования лямблиоза у детей. Успехи современного естествознания. 2014;11(2):116–119.
 5. *Беришова Т.В., Баканов М.И., Басаргина Е.Н.,* и др. Динамика биохимических маркеров ремодулирования миокарда у детей с дилатационной кардиомиопатией на фоне комплексной терапии. Российский медицинский журнал. 2014;5:25–29.
 6. *Борзилова Ю.А., Болдырева Л.А., Шлык И.В.* Васкулоэндотелиальные факторы роста (VEGF): роль и местов патологических процессах. Вестник офтальмологии. 2016;4:98-102.
 7. *Гончарова О.В.* Нейроиммунологические показатели в периоде новорожденности. Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей: Материалы 2-го конгресса педиатров-инфекционистов России. 2003:34-35.
 8. *Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б., Малышкина А.И., Попова И.Г.* Особенности функции эндотелия у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Клиническая лабораторная диагностика. 2016;61(4):214-219. doi10.18821/0869-2084-2016-61-4-214-219
 9. *Линяева В.В., Леонтьева И.В., Павлов В.И., Иванова Ю.М., Воздвиженская Е.С.* Биохимические и электрофизиологические маркеры электрической нестабильности миокарда у детей с гипертрофической кардиомиопатией. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015;94(2):60-62.
 10. *Маткасымова А.Т., Муратов А.А., Кудяров Д.К., Болотбекова А.Ж.* Особенности иммунного статуса у детей с неревматическим миокардитом и кардиомиопатией. Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. 2014; 14(4): 128-131.
 11. *Bhisitkil R.B.* Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatment. Br J Ophthalmol. 2006; 90(12): 1542-1547. doi:10.1136/bjo.2006.098426
 12. Circulatory cytokines profiles in an apparently healthy population [Text]/la Pantisulaia, Eugene Kobylansky//Аллергология и иммунология. 2004;5(3):472-474.
 13. *Ferrara N.* Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. Endocrine Reviews. 2004;25(4):581-611. doi:10.1210/er.2003-0027 for angiogenesis. Angiogenesis. 2006;9:225-230. doi:10.1007/s10456-006-9055-8
 14. *Hahn W.H., Cho B.S., Kim S.K.* et al. Interleukin-1 cluster gene polymorphism in childhood IgA nephropathy. Pediatr Nephrol. 2009; 24(7):1329 - 1336.
 15. *Kan N., Silverman E.D., Kingdom J., Dutil N., Laskin C., Jaeggi E.* Serial echocardiography for immune-mediated heart disease in the fetus: results of a risk-based prospective surveillance strategy. Prenat Diagn. 2017;37(4):375-382.
 16. *Koch S., Tugues S., Li X., Gualandi L., Claesson-Welsh L.* Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. Biochem J. 2011; 437 (2):169-83.
 17. *Li X.* Reevaluation of the role of VEGF-B suggests a restricted role in the revascularization of the ischemic myocardium. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28:1614-1620. doi:10.1161/atvbaha.107.158725
 18. *Poesen K.* et al. Novel role for vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-1 and its Ligand VEGF-B in motor neuron degeneration. J Neurosci. 2008;28:10451-10459. doi:10.1523/jneurosci.1092-08.2008
 19. *Selim K.M., Sahan D., Muhittin T.* Increased levels of vascular endothelial growth factor in the aqueous humor of patients with diabetic retinopathy. Indian J Ophthalmol. 2010; 5(5): 375-379. doi: 10.4103/0301-4738. 67042
 20. *Zhang F., Tang Z., Hou X.* VEGF-B is dispensable for blood vessel growth but critical for their survival, and VEGF-B targeting inhibits pathological angiogenesis. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106(15):6152-6157. doi:10.1073/pnas.0813061106

КАРДИОМИОПАТИЯСИ БОР БОЛАЛАРДА ЯЛЛИҒЛАНИШГА ХОС ЦИТОКИНЛАРНИНГ КЛИНИК АҲАМИЯТИ

Д.И. Ахмедова, Н.Р. Ахмедова

Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази
Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Хулоса

Мақсад. Кардиомиопатияси бор болаларда яллиғланишга хос цитокинларнинг клиник аҳамиятини ўрганиш.

Материал ва услублар. Тадқиқотга кардиомиопатияси бор 104 бемор киритилди. Беморлар ўртача $8,9 \pm 0,6$ бўлиб, 1 ёшдан 7 ёшгача бўлган болаларни ташкил қилган. Қон зардободаги томирлар эндотелийсининг ўсиши омили (VEGF), ўсма некрози омили (TNF- α) ва интерлейкинлар IL-1, IL-8, IL-6 миқдори ўрганилди.

Натижалар. Кардиомиопатиялик болаларда TNF- α , VEGF, интерлейкинлар (IL-1, IL-6 и IL-8) миқдори ошганлиги ва бу ҳолат юрак етишмовчилиги ҳамда гипоксия даражаси билан боғлиқлиги, миокарднинг ремоделлашуви жараёнининг изчиллигига таъсир қилиши кузатилди. Дилатацион кардиомиопатиялик болаларда чап қоринчанинг дилатацияси даражаси билан IL-1 ва IL-8 миқдори ўртасида, охириги диастолик ўлчам билан IL-1 миқдори орасида, охириги диастолик ҳажм билан IL-8 концентрацияси орасида бевосита боғлиқлик, ҳайдаш фракцияси кўрсаткичлари билан IL-6 миқдори орасида эса тескари боғлиқлик борлиги аниқланди.

Калит сўзлар: болалар, кардиомиопатия, цитокинлар ўсма некрози омили, томирлар эндотелийси ўсиши омили.

Автор для корреспонденции:

Ахмедова Дилором Ильхамовна – доктор медицинских наук, профессор, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с основами нетрадиционного лечения №2 Ташкентского педиатрического медицинского института.
E-mail: diloromahmedova@mail.ru

ПРЕОПЕРАЦИОННАЯ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ МЕЖМЫШЕЧНАЯ БЛОКАДА ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Л.А. Назырова, Х.Н. Абдуллаева, З.Ж. Реймназарова

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В. Вахидова», Ташкент

PREOPERATIVE AND POSTOPERATIVE INTERMUSCULAR BLOCKADE OF THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL IN ABDOMINAL SURGERY

L.A. Nazyrova, Kh.N. Abdullaeva, J.J. Reimnazarova

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after Academician V. Vakhidov, Tashkent

Резюме

Цель. Провести сравнительную оценку эффективности двухстороннего TAP блока (Transversus abdominis plane block) в периоперационном периоде.

Материал и методы. Субкостальный TAP блок применялся у 58 пациентов с соматическим статусом 2-3 класса по ASA в возрасте $47,6 \pm 16,0$ года под ультразвуковой навигацией в предоперационном (I группа, n=28) и послеоперационном периодах (II группа, n=30). TAP блок выполнялся под контролем ультразвука аппаратом Logic P6 GE (США) с контролем фиксации местного анестетика бупивакаином 0,25% -20,0 с двух сторон. Оценка динамических показателей производилась путем контроля расхода препаратов для общей анестезии, потребности в использованных ненаркотических и наркотических анальгетиках, фиксирования времени до первого требования обезболивания и кратности его введения, оценке числа баллов болевого восприятия по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и шкале Numeric rating scale (NRS) в покое и при движении (через 1-2-4-8-12-24 ч. после операции).

Результаты. Использование TAP блока в предоперационном периоде показало достоверное интраоперационное снижение доз фентанила до 40%. Через 2 часа после операции субъективная оценка боли в I группе увеличилась на 24,4%, тогда как во II группе число баллов стало больше лишь на 9,4%. В последующие 4-8 часов в обеих группах пациентов число баллов степени болевого восприятия по шкале ВАШ нарастало на 56,0% и 40,6% соответственно по сравнению с первым часом наблюдения. Все пациенты I группы не нуждались в дополнительном обезболивании, тогда как во II группе 8 больным пришлось дополнительно назначить НПВС. Наркотические анальгетики однократно применялись лишь пациентам II группы – 5 (16,7%) со средним временем до первого требования обезболивания – $7,2 \pm 3,4$ часа.

Заключение. Проведение в периоперационном периоде межмышечной блокады передней брюшной стенки значительно уменьшало потребность в дополнительном введении анальгетиков, вплоть до полного исключения наркотических анальгетиков.

Ключевые слова: периоперационный период, анестезия, TAP блок, ультразвуковая навигация, абдоминальная хирургия

Abstract

Aim. To carry out a comparative assessment of the effectiveness of the bilateral TAP block (Transversus abdominis plane block) in the perioperative period.

Material and methods. Subcostal TAP block was used in 58 patients with somatic status of class 2-3 according to ASA at the age of 47.6 ± 16.0 years, under ultrasound navigation in the preoperative (group I, n = 28) and postoperative periods (group II, n = 30). The TAP block was performed under ultrasound control using a Logic P6 GE apparatus (USA) with control of fixation of local anesthetic bupivacaine 0.25% -20.0 on both sides. The assessment of dynamic indicators was carried out by monitoring the consumption of drugs for general anesthesia, the need for used non-narcotic and narcotic analgesics, fixing the time to the first requirement of anesthesia and the frequency of its administration, assessing the number of pain perception points according to the visual analogue scale (VAS) and the Numeric rating scale (NRS) at rest and during movement (1-2-4-8-12-24 hours after surgery).

Results. The use of the TAP block in the preoperative period showed a significant intraoperative decrease in fentanyl doses up to 40%. 2 hours after surgery, the subjective assessment of pain in group I increased by 24.4%, while in group II the number of points increased by only 9.4%. In the next 4-8 hours in both groups of patients, the number of points of the degree of pain perception on the VAS scale increased by 56.0% and 40.6%, respectively, compared with the first hour of observation. All patients of group I did not need in additional anesthesia, while in group II 8 patients had to additionally prescribe NSAIDs. Narcotic analgesics were used once only in patients of group II - 5 (16.7%) with an average time to the first requirement of anesthesia of $- 7.2 \pm 3.4$ hours.

Conclusion. Intermuscular blockade of the anterior abdominal wall in the perioperative period significantly reduced the need for additional administration of analgesics, up to the complete elimination of narcotic analgesics

Keywords: perioperative period, anesthesia, TAP block, ultrasound navigation, abdominal surgery.

УДК : 617.55 – 089.844 – 089.168.1 – 008.313

Дифференцированный выбор оптимального метода послеоперационного обезбоживания у пациентов, перенесших операции на органах брюшной полости, подразумевает минимизацию стрессовой реакции организма на хирургическую агрессию на всех этапах периоперационного периода, учитывая механизмы формирования болевого ощущения [1]. В последнее время расширяется применение фасциально-фулярной блокады, в числе которой Transversus abdominis plane block (TAP блок) в силу своего анатомического и физиологического преимущества представляется перспективным вследствие внедрения в последние годы методов ультразвукового (УЗ) ассистирования [3,6]. Продолжаются исследования по совершенствованию данных методик, предлагаются различные варианты подхода, а также выбора времени проведения блокады (предоперационный или послеоперационный период) [2,7].

Цель. Провести сравнительную оценку эффективности двухстороннего TAP блока в периоперационном периоде.

Материал и методы

Двухсторонний субкостальный TAP блок применялся у 58 пациентов с соматическим статусом 2-3 класса по ASA (мужчин – 24, женщин – 34) в возрасте $47,6 \pm 16,0$ года, под УЗ навигацией в предоперационном (I группа, $n=28$) и послеоперационном периодах (II группа, $n=30$). Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, весу и росту, видам операции, анестезии. Выполнялись: эхинококкэктомия из печени, ликвидация дифрагмальных и послеоперационных вентральных грыж, в условиях тотальной внутривенной анестезии (пропофолом, фентанилом, миоплегия аркуро-

ном в стандартных дозировках), искусственной вентиляции легких аппаратом Sull'a-800 Draeger (Германия) в режиме IPPV с дыхательным объемом 6-8 мл/кг, с FiO_2 - 45%, $etCO_2$ – 35-40 мм рт. ст., мониторинга артериального давления (АД), ЭКГ, температурных показателей, частоты сердечных сокращений (ЧСС), пульсоксиметрии (SpO_2), кислотно-основного равновесия (КОС), водно-электролитного баланса, гемоглобина и гематокрита. Длительность операции составляла в среднем $80,0 \pm 4,5$ мин, анестезии – $90,0 \pm 5,1$ мин. По окончании вмешательства больные экстубировались в операционной и переводились в реанимационное отделение. Пациентам I группы непосредственно перед разрезом кожи и II группы после окончания операции и наложения швов на кожу TAP блок выполнялся под контролем ультразвука аппаратом Logic P6, GE (США) с контролем фиксации местного анестетика бупивакаинол 0,25% -20,0 с двух сторон. Пошаговый протокол выполнения TAP блока с ультразвуковой навигацией обеспечивал гарантию безопасности и качества процедуры, которая проводилась без осложнений. Динамический анализ течения периоперативного периода и обезбоживания также оценивался с помощью контроля изменений гемодинамических параметров, ЧДД, расхода препаратов для общей анестезии, потребности в использованных ненаркотических и наркотических анальгетиках, фиксирования времени до первого требования обезбоживания и кратности его введения, оценке числа баллов болевого восприятия по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и шкале Numeric rating scale (NRS) в покое и при движении (через 1-2-4-8-12-24 ч. после операции). Проводился учет числа послеоперационных осложнений в виде тош-

ноты и рвоты, дискомфорта, удовлетворенности обезболиванием.

Результаты и обсуждение

Анализ интраоперационного расхода препаратов для общего обезболивания в группах выявил, что несмотря на идентичность всех наблюдаемых параметров, имело место достоверное различие в количестве израсходованных препаратов для анестезии. В I группе больных расчетные дозы фентанила на 41,9% ($p < 0,0001$) были ниже ($4,75 \pm 0,80$ мкг/кг/час), чем во II группе ($6,74 \pm 1,40$ мкг/кг/час), где общее количество использованных наркотических анальгетиков на 14% ($p < 0,05$) было выше: $646,4 \pm 142,7$ мкг против $736,7 \pm 135,2$ мкг/кг.

Следовательно, применение ТАР блока перед оперативным вмешательством значительно снизило общее количество использованных препаратов для анестезии у обследованных больных, что несомненно влияло на течение ближайшего послеоперационного периода. Дальнейшее наблюдение показало, что через 1 час после операции число баллов в группах было практически одинаковым от $2,50 \pm 0,64$ до $2,77 \pm 0,90$ и соответствовало ощущениям слабой боли. Через 2

часа после операции субъективная оценка боли в I группе увеличилась на 24,4% ($p < 0,001$), тогда как во II группе число баллов стало больше лишь на 9,4% (табл. 1). К этому часу в каждой группе по три пациента испытывали дискомфорт и были обезболены нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) кетонал 2,0, дексалгин 2,0. В последующие 4-8 часов в обеих группах пациентов число баллов степени болевого восприятия по ВАШ нарастало на 56,0% и 40,6% ($p < 0,0001$) соответственно по сравнению с первым часом наблюдения.

Достоверной разницы между группами не было обнаружено, однако, число пациентов, которым потребовалось дополнительное обезбоживание НПВС к этому времени уже составило 26 (46%) и 21 (33,5%) (табл. 2), при этом во II группе двое больных в этот промежуток времени были обезболены наркотическими анальгетиками (промедол 2%-1,0). По всей вероятности, такая разница в повышении баллов в динамике связана со временем проведения блокады, хотя в обеих группах субъективное ощущение степени болевого восприятия не превышало по ощущениям боли умеренного характера.

Таблица 1. Динамика интенсивности послеоперационной боли по ВАШ в группах

Этапы наблюдения	I группа (n=28)	p	II группа (n=30)	p	p
через 1 час	$2,50 \pm 0,64$	$>0,05$	$2,77 \pm 0,90$	$>0,05$	$>0,05$
через 2 ч	$3,11 \pm 0,88$	$<0,001$	$3,03 \pm 0,76$	$>0,05$	$>0,05$
через 4 ч	$3,89 \pm 0,83$	$<0,0001$	$3,83 \pm 0,95$	$<0,0001$	$>0,05$
через 8 ч	$3,93 \pm 1,05$	$<0,0001$	$3,90 \pm 0,92$	$<0,0001$	$>0,05$
через 12 ч	$3,32 \pm 0,77$	$<0,0001$	$3,17 \pm 1,02$	$>0,05$	$>0,05$
через 24 ч	$2,89 \pm 0,69$	$<0,05$	$2,70 \pm 0,65$	$>0,05$	$>0,05$

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SD$. Различия статистически значимы.

Таблица 2. Обезболивание по часам в группах после операции

Время	НПВС				Наркотические анальгетики			
	I группа (n=28)		II группа (n=30)		I группа (n=28)		II группа (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 час	-	-	-	-	-	-	-	-
2 часа	3	10,7	3	10,6	-	-	-	-
4 часа	12	43	9	30	-	-	2	6,6
8 часов	14	50	10	33,3	-	-	2	6,6
12 часов	3	10,7	2	6,6	-	-	1	3,3
24 часа	-	-	-	-	-	-	-	-

Таблица 3. Расход обезболивающих средств в группах после операции

Количество препаратов	НПВС				Наркотические анальгетики			
	I группа (n=28)		II группа (n=30)		I группа (n=28)		II группа (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ср. расход мл.	1,30±0,47		1,1±0,2		-		1,0±0,0	
нет	-	-	8	26,7	28	100,0	25	83,3
1 препарат	4	14,3	21	70,0	-	-	5	16,7
2 препарата	16	57,1	1	3,3	-	-	-	-
3 препарата	8	28,6	-	-	-	-	-	-
Время до первого требования, час	5,33±2,41		6,22±3,3		-		7,2±3,4	

Через 12 часов наблюдения после операции в обеих группах отмечалась тенденция к снижению баллов по ВАШ, которые к 24 часам практически возвращались к исходным цифрам в I группе с максимальных $3,93 \pm 1,05$ до $2,89 \pm 0,69$ баллов, во II – с $3,90 \pm 0,92$ до $2,70 \pm 0,65$ баллов. Степень болевого восприятия в баллах у пациентов обеих групп соответствовала слабому ощущению, вследствие чего больные в единичном порядке нуждались в медикаментозном обезболивании в основном НПВС и лишь одному пациенту второй группы потребовалось дополнительное обезболивание наркотическими анальгетиками. Детальное рассмотрение расхода обезболивающих средств по группам показало, что среднее количество ненаркотических анальгетиков было примерно идентичным (табл. 3). Пациенты I группы все нуждались в дополнительном обезболивании, тогда как во II группе 8 (26,7%) больным оно не было необходимым. Однократно НПВС в I группе вводились 4 (14,3%) и 21 (70%) пациенту II группы, двукратно соответственно – 16 и одному, трехкратно – лишь 8 пациентам I группы. Наркотические анальгетики однократно применялись лишь пациентам II группы – 5 (16,7%) со средним временем до первого требования обезбоживания – $7,2 \pm 3,4$ часа.

Стабильность гемодинамических показателей, газообмена, отсутствие осложнений – все это свидетельствовало о достаточной обезболивающей эффективности ТАР блока, который значимо снижал дополнительное применение анальгетиков в первые послеоперационные сутки. Сравнительная оценка удовлетворенности течением ближайшего периода после операции выявила, что на оценку «удовлетворительно» оценили 10,7% (3) пациентов I группы и 16,7% (5) пациентов II группы, остальные больные считали послеоперационное обезболивание как «хорошее» и

даже трое – как «отличное». Таким образом, исследования показали, что ТАР блок является эффективным мероприятием послеоперационного обезбоживания, выполнение которого возможно как до, так после операции, и с учетом их преимуществ может использоваться в качестве компонента послеоперационного обезбоживания. ТАР блок, снижая болевое восприятие, уменьшая ответные реакции организма, способствовал сокращению доз дополнительного обезбоживания, что в свою очередь редуцировало число побочных эффектов анальгетиков, повышая комфортность пациентов, позволяло осуществлять раннюю их активизацию [5]. Устранение болевого синдрома после абдоминальных вмешательств необходимо проводить в максимально короткие сроки, современными средствами, поскольку его сохранение после операции является неблагоприятным прогностическим фактором, оказывающим отрицательное действие на исходы операции [4].

Выводы

1. Применение УЗ навигации при проведении ТАР блока в пред- и послеоперационном периоде обеспечивало безопасность процедуры.
2. Использование ТАР блока в предоперационном периоде показало достоверное интраоперационное снижение доз фентанила до 40%.
3. Проведение в пред- и послеоперационном периоде межмышечной блокады передней брюшной стенки значимо уменьшало потребность в дополнительном введении анальгетиков, вплоть до полного исключения наркотических анальгетиков.
4. Сравнительная оценка применения ТАР блока в пред- и послеоперационном периоде не выявила явных преимуществ каждого из них, целевой выбор методики должен осуществляться с учетом предпочтительности в каждом конкретном случае.

5. При включении TAP блока в программу послеоперационного обезбоживания в абдоминальной хирургии более 84% обследованных пациентов оценили эффективность на «хорошо».

Литература

1. Овечкин А.М. Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезбоживания. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015;9(2):29-39
2. Bourgouin S., Goudard Y. et al. Feasibility and limits of inguinal hernia repair under local anaesthesia in a limited resource environment: a prospective controlled study. Hernia. 2017;21(5):749-757
3. Hebbard P. Subcostal trans versus abdominis plane block under ultrasound guidance. Anaesthesia and Analgesia. 2008;106:674-675.
4. Hyland S.J., Brockhaus K.K., Vincent W.R., et al. Perioperative Pain Management and Opioid Stewardship: A Practical Guide. J Healthcare. 2021;9:333.
5. Manchikanti L., Singh V., Alan D., et al. Lessons for Better Pain Management in the Future: Learning from the Past. Pain and Therapy. 2020; 9:373-391
6. Marhofer P., Greher M., Kapra I.S. Ultrasound guidance in regional anaesthesia. Br J Anaesth. 2005; 94: 7-17.
7. Rashid A., Gorissen J.K., Ris F. et al. No benefit of ultrasound guided trans versus abdominis plane (TAP) blocks over local anaesthetic wound infiltration in elective laparoscopic colonic surgery; results of a double blind randomised controlled trial. Colorectal Dis. 2017;19(7):681-689.

АБДОМИНАЛ ХИРУРГИЯДА АМАЛИЁТДАН ОЛДИНГИ ВА КЕЙИНГИ ҚОРИН ОЛДИ ДЕВОРИНИНГ МУШАКЛАРАРО БЛОКАДАСИ

Л.А. Назырова, Х.Н. Абдуллаева, З.Ж. Реймназарова

Академик В. Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий хирургия тиббиёт маркази

Хулоса

Мақсад. Периоперацион даврда икки томонлама TAP блок (Transversus abdominis plane block)нинг самарадорлигини баҳолаш.

Материал ва услублар. Соматик статуси ASA бўйича 2-3-синф бўлган $47,6 \pm 16,0$ ёшдаги 58 беморда субкостал TAP ультратовушли навигация ёрдамида амалиётдан аввал (I гуруҳ, $n=281$) ва амалиётдан сўнг (II гуруҳ, $n=30$) бажарилди. TAP блоқи Logic P6 GE (AQШ) ультратовуш ускунаси кузатуви остида маҳаллий анестетик 0,25% ли бупивакаиннинг 20,0 мл эритмаси тўпланишини назорат қилган ҳолда икки томонлама бажарилди. Ушбу услубнинг самарадорлиги умумий анестезия учун сарфланган дориларнинг, афюгли ва афюнсиз аналгетикларга эхтиёжнинг миқдорини, оғриқсизлантиришга илк бора талаб пайдо бўлиш вақтини ва оғриқсизлантиришлар сонини ҳисобга олиш, визуал-аналогли шкала (ВАШ)да оғриқни сезиш балларини ва Numeric rating scale (NRS) шкаласи балларини тинч ҳолатда ва ҳаракатлар давомида ҳисоблаш каби усулларда (операциядан сўнг 1-2-4-8-12-24 соатларда) баҳоланди.

Натижалар. TAP блокни операциядан аввал қўллаш натижасида операция давомида сарф қилинган фентанил дозаси 40%га камайди. Ушбу I гуруҳ беморларда амалиётдан сўнг 2 соат ўтгач оғриқни субъектив баҳолаш баллари 24,4%га ошди, ҳолбуки, II гуруҳ беморларда бу кўрсаткич атиги 9,4%га кўтарилди. Кейинги 4-8 соатда иккала гуруҳда оғриқни сезиш баллари ВАШ бўйича биринчи соатга нисбатан, тегишли равишда, 56,0 ва 40,6%га ошди. I гуруҳдаги биронта бемор амалиётдан сўнг қўшимча оғриқсизлантиришга муҳтож бўлмади, ҳолбуки, II гуруҳдаги 8 кишига ушбу муолажа зарур бўлди. Афюнсиз аналгетиклар бир мартадан фақат II гуруҳдаги 5 (16,7%) беморга илк бора талабнинг ўртача вақти $7,2 \pm 3,4$ соатда қўлланилди.

Хулоса. Амалиётдан олдинги ва кейинги даврда қорин олди деворининг мушаклараро блокадасини қўллаш қўшимча аналгетикларга талабни сезиларли даражада, ҳаттоки афюгли воситаларга умуман талаб туғилмаслиги даражасигача камайтиради.

Калит сўзлар: амалиётдан олдинги ва кейинги давр, анестезия, TAP блок, ультратовушли навигация, абдоминаль хирургия.

Автор для корреспонденции:

Назырова Л.А. – руководитель отдела анестезиологии Республиканского специализированного центра хирургии им. В. Вахидова. E-mail: surgery@rscs.uz.

ДОЛГОСРОЧНЫЙ ЭФФЕКТ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА СИСТЕМЫ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ

Ш. Азизов, Б. Даминов, З. Сабиржанова, Д. Арнопольская
Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент

LONG-TERM EFFECT OF ENDOVASCULAR REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH VOLTAGE STENOCARDIA DEPENDING ON THE GENOTYPE OF THE SODIUMURETIC PEPTIDES SYSTEM

SH. Azizov, B. Daminov, Z. Sabirdjanova, D. Arnopolskaya
Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent

Резюме

Цель. Оценить эффект эндоваскулярной реваскуляризации у больных стенокардией напряжения с учетом генетического полиморфизма в системе натрийуретических пептидов.

Материал и методы. В исследование были включены 158 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), стенокардией напряжения ФК III-IV без сопутствующей патологии. Средний возраст больных составил $55,86 \pm 9,08$ года. Всем больным проводились эхокардиография (ЭхоКГ), тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), стресс-ЭхоКГ, генотипирование 6 генов системы натрийуретических пептидов, коронароангиография и стентирование коронарных артерий. Для контрольного обследования больные приглашались через год. Для изучения однонуклеотидных мутаций (SNP) генов NPPA и NPPB, были выбраны 48 полиморфизмов.

Результаты. Количество гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий было достоверно большим в группе больных с высоким баллом генетического полиморфизма ($p < 0,001$). Наличие минорных аллелей 6 исследуемых генов ассоциировалось с достоверно большей выраженностью процессов патологического структурно-функционального ремоделирования сердца. В отдаленном периоде после стентирования коронарных артерий относительный риск прогрессирования ИБС (в виде стресс-индуцированной ишемии) у больных с наличием минорных аллелей в 2,12 раза выше, чем у больных доминантных гомозигот по генам системы натрийуретических пептидов.

Заключение. Генетический полиморфизм генов системы натрийуретических пептидов с наличием минорных аллелей снижает долгосрочную эффективность эндоваскулярной реваскуляризации. Выраженность этого феномена усиливается с увеличением количества минорных аллелей генов системы натрийуретических пептидов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, полиморфизм генов, реваскуляризация.

Abstract

Aim. To assess the effect of endovascular revascularization in patients with exertional angina, taking into account genetic polymorphism in the system of natriuretic peptides.

Material and methods. The study included 158 patients with coronary artery disease with exertional angina FC III-IV without concomitant pathology. The average age of the patients was 55.86 ± 9.08 years. All patients underwent: echocardiography, SMT, genotyping of 6 genes of the natriuretic peptide system, coronary angiography and stenting of the coronary arteries. Patients were invited for control examination a year later. The study included echocardiography (EchoCG), six-minute walk test (SMT), stress echocardiography. Samples for genotyping were taken from 96 patients with coronary artery disease. To study single nucleotide mutations (SNPs) of the NPPA and NPPB genes, 48 polymorphisms were selected.

Results. Coronary angiography revealed that the presence of minor alleles was associated with a significantly more pronounced lesion of the coronary bed: the number of hemodynamically significant stenoses of the coronary arteries was significantly higher in the group of patients with a high score of genetic poly-

morphism ($p < 0.001$). The presence of minor alleles of 6 studied genes was associated with a significantly greater severity of the processes of pathological structural and functional remodeling of the heart. Genetic analysis made it possible to predict the long-term effect of coronary artery stenting: the relative risk of coronary artery disease progression (in the form of stress-induced ischemia) in patients with minor alleles is 2.12 times higher than in patients with dominant homozygotes for the genes of the natriuretic peptide system.

Conclusion. Genetic polymorphism of the genes of the sodium uretic peptide system with the presence of minor alleles reduces the long-term effectiveness of endovascular revascularization. The effect of genetic polymorphism on the structural and functional state of the cardiovascular system and the long-term effect of endovascular revascularization increases with an increase in the number of minor alleles of the genes of the natriuretic peptide system.

Keywords: ischemic heart disease, chronic heart failure, gene polymorphism, revascularization.

УДК : 616.12-009.72 : 577.112.6 -089

Введение

Генетические ассоциативные исследования и анализ генов выявили ряд полиморфных вариантов генов, предрасполагающих к развитию ишемической болезни сердца (ИБС). Результаты этих исследований противоречивы, и отсутствует консенсус по их применению. Разработка в 80-е годы концепций гибернированного и оглушенного миокарда послужила толчком к развитию целого направления в патофизиологии, молекулярной биологии и клинической кардиологии. Однако значительный арсенал современных визуализирующих методик диктует необходимость разработки нового алгоритма диагностического поиска у больных с острыми и хроническими формами ИБС. Исходя из понимания патогенеза хронической сердечной недостаточности на сегодняшний день и механизмов, которые лежат в основе ее инициации, можно выделить группы так называемых генов-кандидатов, продукты которых могут быть прямо или косвенно вовлечены в развитие данной патологии. Разработка стратегии ранней доклинической диагностики на сегодняшний момент является одним из наиболее актуальных прогрессивных подходов, определяющих перспективы и возможности прогнозирования и проведения превентивной терапии патологии с использованием генетических предикторов [7-9]. Основываясь на анализе генетических факторов, возможен прогноз вероятности развития хронической сердечной недостаточности и особенностей клинического течения заболевания, что даст возможность клиническим врачам проводить необходимые профилактические мероприятия и максимально отдалить сроки манифестации болезни или развитие тяжелых осложнений у больных ХСН. Генетические исследования, доступные в на-

стоящее время для кардиологической практики, позволяют объективно оценить перспективы и эффективность лечения, тем самым открывая новые возможности фармакогенетики и фармакогеномики, способных обеспечить улучшение качества жизни и выживаемость больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1,4].

Материал и методы

В исследование были включены 158 больных ИБС стенокардией напряжения ФК III-IV (34 (21,5%) женщины) без сопутствующей патологии, проявления которой могли бы повлиять на результаты работы. Средний возраст больных составил $55,86 \pm 9,08$ года. Всем проводилась коронароангиография и в исследование включались только пациенты с показаниями к стентированию коронарных артерий. Среди больных, включенных в исследование, у 48 (30,38%) человек был постинфарктный кардиосклероз. У остальных – анамнестически и электрокардиографически признаков перенесенного инфаркта миокарда не отмечалось.

На момент включения в исследование все больные принимали стандартную базисную терапию, включающую: антиагрегантную, гиполипидемическую терапию, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, при необходимости – антиаритмик, диуретики, нитраты. Всем больным проводились ЭхоКГ, тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), генотипирование 6 генов системы натрийуретических пептидов, коронароангиография и стентирование коронарных артерий. Для контрольного обследования больные приглашались через год. Исследование включало ЭхоКГ, ТШХ, стресс-ЭхоКГ.

В ходе исследования больные распределялись в зависимости от показателей фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (более 50% и менее 50%) и в зависимости от генетического полиморфизма системы натрийуретических пептидов (доминантные гомозиготы против больных – носителей минорных аллелей изучаемых генов). В ходе статистической обработки изучались межгрупповые сравнения особенностей структурно-функционального состояния сердца до реваскуляризации и в отдаленном периоде (1 год) и различия относительной динамики показателей.

У 96 больных ИБС были взяты образцы для генотипирования. Для изучения однонуклеотидных мутаций (SNP) генов NPPA и NPPB были выделены 48 полиморфизмов

Оценку соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона (при $p > 0,05$ равновесие выполняется). Оценку достоверности различий по частотам аллелей и генотипов полиморфизмов гена AIP между пациентами и контрольной группой проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для описания относительного риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (OR). OR = 1 рассматривали как отсутствие ассоциации, OR > 1 – как положительную ассоциацию (повышенный риск развития патологии), OR < 1 – как от-

рицательную ассоциацию аллеля или генотипа с заболеванием (пониженный риск развития патологии). Доверительный интервал (CI, confidence interval) – интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95% находится ожидаемое значение рассматриваемого параметра, в данном случае OR. Вычисления проводили с помощью программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай-троль»».

Все полученные данные заносились в сводные таблицы Excell. После формирования групп все параметры описывались в виде средней арифметической и ее стандартного отклонения. Достоверность межгрупповых различий определялась с использованием критерия Стьюдента. В случае множественного сравнения проводилась коррекция критерия Стьюдента поправкой Бонферрони. Сравнение частоты встречаемости признаков между группами проводилось с использованием табличного критерия χ^2 и проверкой его достоверности по таблицам в зависимости от количества степеней свободы.

Результаты и обсуждение

С целью определить влияние генетического полиморфизма на эффекты эндоваскулярной реваскуляризации у больных стенокардией напряжения был проведен генетический анализ. Определялось наличие минорных аллелей и аллельных генотипов 6 SNP генов NPPA и NPPB в исследованной группе (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1. Шкала генетического полиморфизма. Изучаемые аллельные генотипы SNP генов NPPA и NPPB в исследованной группе и их частота (%)

SNP	Гомозиготная доминантная аллель	балл	Гетерозиготная аллель	Балл	Гомозиготная минорная аллель	Балл
rs5068	CC 94,94%	1	CT 5,06%	2	TT 0%	3
rs198388	CC 94,30%	1	CT 4,43%	2	TT 1,27%	3
rs198389	TT 94,30%	1	TC 5,70%	2	CC 0%	3
rs5065	CC 89,87%	1	TC 8,23%	2	TT 1,90%	3
rs632793	AA 98,10%	1	AG 1,90%	2	GG 0%	3
rs198358	AA 89,87%	1	AG 10,13%	2	GG 0%	3

Балл полиморфизма = сумма баллов по всем 6 генам



Рис. 1. Частота встречаемости аллельных генотипов 6 SNP генов NPPA и NPPB в исследованной группе

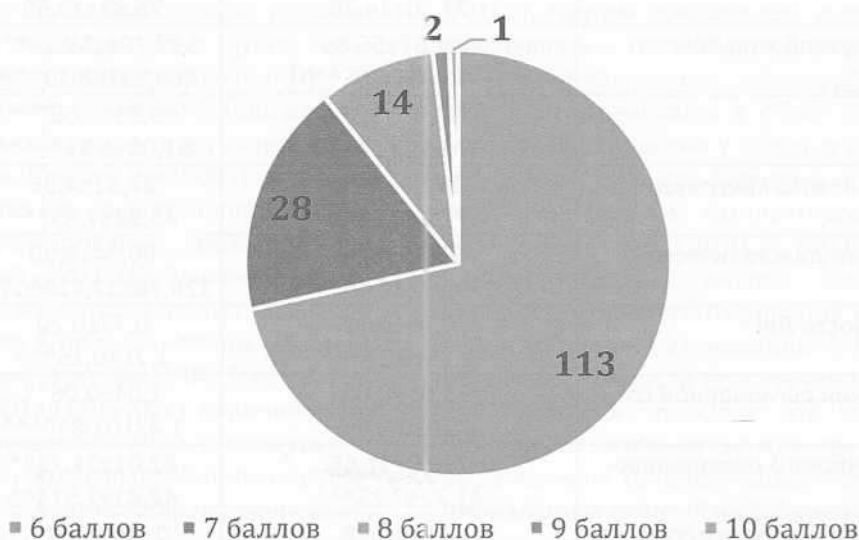


Рис. 2. Частота встречаемости различных баллов генетического полиморфизма у больных стенокардией напряжения ФК III-IV

Учитывая малую частоту встречаемости минорных аллелей в процессе исследования, нами была разработана шкала балльной оценки генетического полиморфизма, согласно которой больному за каждый гомозиготный доминантный генотип присваивался 1 балл, за каждый гетерозиготный генотип – 2 балла, каждый гомозиготный минорный фенотип – 3 балла, то есть балльная оценка характеризовала наличие и количество минорных аллелей. Сумма баллов по всем 6 локусам определяла балльную оценку генетического полиморфизма по 6 генам системы натрийуретических пептидов. Подавляющее большинство больных в настоящем исследовании демонстрировали балльную оценку 6 (113 (71,5%) человек), у 45 (28,48%) больных балл был выше, показывая наличие минорных аллелей (рис. 2).

Для изучения эффекта генетического полиморфизма на отсроченные результаты эндова-

скулярной коронарной реваскуляризации все больные, включенные в исследование, были распределены на 2 группы: больные с балльной оценкой генетического полиморфизма по 6 генам системы натрийуретических пептидов 6, т.е. доминантные гомозиготы (113 больных) и с балльной оценкой выше 6 баллов, то есть имеющие как минимум 1 минорную аллель изучаемых SNP (45 больных). Сравнение этих групп больных показало, что по возрасту эти группы не различались между собой (табл. 2).

Коронароангиография выявила, что наличие минорных аллелей ассоциировалось с достоверно более выраженным поражением коронарного русла: количество гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий было достоверно большим в группе больных с высоким баллом генетического полиморфизма ($p < 0,001$).

Таблица 2. Годовая динамика ЭхоКГ-характеристики у больных стенокардией напряжения ФКIII-IV на фоне стентирования коронарных артерий в зависимости от исходной ФВ ЛЖ (в числителе – показатели больных с сохранной ФВ ЛЖ (n=126), в знаменателе – с низкой ФВ ЛЖ (n=32)

	Мажорная гомозигота (n=113) Минорная гомозигота (n=45)	12 месяцев	Относительная динамика
Количество стенозов коронарных артерий	1,30±0,48 3,71±1,04 ^{^^^}		
Возраст	56,67±9,44 53,82±7,84		
Систолическое артериальное давление	137,17±24,79 143,78±31,93	128,98±17,31 ^{***} 133,00±19,35 ^{**}	-4,75±9,94 -5,70±10,11
Диастолическое артериальное давление	88,32±16,47 92,00±20,95	82,74±11,74 ^{***} 84,89±13,08 ^{***}	-5,02±10,30 -5,89±10,43
Частота сердечных сокращений	79,08±15,01 77,20±14,29	77,88±15,22 76,82±12,59	-1,05±10,37 0,32±10,14
Тест с шестиминутной ходьбой	461,87±56,86 255,29±54,65 ^{^^^}	537,70±159,19 ^{***} 280,53±88,19 ^{^^^*}	16,63±32,94 9,94±25,87
ФВ ЛЖ	57,31±3,51 47,53±2,56 ^{^^^}	59,33±5,66 ^{***} 51,00±6,31 ^{^^^***}	3,67±9,44 7,52±14,66
Индекс объема левого предсердия	27,39±4,20 47,20±6,84 ^{^^^}	27,51±4,36 45,82±7,83 ^{^^^}	0,52±5,53 -2,50±12,15
Индекс конечного диастолического объема	95,39±8,99 120,22±12,49 ^{^^^}	96,34±8,99 126,78±17,71 ^{^^^****}	1,24±7,44 5,43±9,56 [^]
Индекс сферичности ЛЖ	0,76±0,12 1,18±0,27 ^{^^^}	0,77±0,20 1,21±0,15 ^{^^^}	0,42±16,98 5,39±17,42
Индекс нарушения регионарной сократимости	1,05±0,07 1,26±0,07 ^{^^^}	1,04±0,06 ^{**} 1,23±0,08 ^{^^^***}	-0,84±3,21 -2,42±4,54 [^]
Индекс систолического ремоделирования	77,69±16,66 41,72±7,25 ^{^^^}	82,01±21,73 ^{**} 42,81±7,51 ^{^^^}	5,69±18,60 7,09±41,61
Отношение скоростей раннего и позднего диастолического смещения латерального края атриовентрикулярного кольца (e'/a')	0,88±0,18 0,45±0,14 ^{^^^}	0,90±0,18 ^{***} 0,47±0,16 ^{^^^*}	3,11±7,77 4,78±14,31
Индекс массы миокарда ЛЖ	119,44±9,44 151,53±16,32 ^{^^^}	119,75±10,76 149,51±17,50 ^{^^^}	0,30±5,05 -1,23±6,30
Интегральный индекс функционирования миокарда	0,37±0,04 0,54±0,08 ^{^^^}	0,35±0,06 ^{***} 0,51±0,10 ^{^^^*}	-5,06±10,98 -4,61±11,36
ПЖ	2,61±0,48 2,60±0,45	2,62±0,46 2,58±0,44	0,72±5,10 -0,54±2,20 [^]
Апикальное систолическое смещение кольца трикуспидального клапана	15,96±2,37 8,53±1,85 ^{^^^}	16,57±2,67 ^{***} 8,89±2,07 ^{^^^*}	3,90±8,83 4,54±10,99
e'/a' ПЖ	0,82±0,39 0,88±0,43	0,87±0,37 ^{**} 0,90±0,38	13,15±43,70 12,61±51,90
Давление заклинивания в легочной артерии	16,49±2,08 24,49±2,90 ^{^^^}	16,04±2,27 ^{***} 23,91±3,10 ^{^^^***}	-2,68±6,79 -2,37±4,94
Систолическое давление в легочной артерии	26,10±1,80 34,31±2,33 ^{^^^}	25,65±2,22 ^{***} 33,67±2,65 ^{^^^***}	-1,73±4,50 -1,87±4,05
Интегральный индекс функционирования миокарда (Tei) правого желудочка	0,38±0,10 0,39±0,10	0,37±0,10 ^{***} 0,38±0,10 [*]	-2,13±4,57 -2,63±5,89
Суммарный Tei	0,75±0,10 0,93±0,12 ^{^^^}	0,73±0,11 ^{***} 0,89±0,14 ^{^^^***}	-3,67±5,61 -3,83±8,04

Примечание: * – достоверность и исходными данными, ^ – достоверность межгрупповых различий: один знак – p<0,05, два знака – p<0,01, три знака – p<0,001.

Сравнение ЭхоКГ параметров (табл. 2) выявило, что наличие минорных аллелей 6 исследуемых генов ассоциировалось с достоверно большей выраженностью процессов патологического структурно-функционального ремоделирования сердца. В этой группе больных по сравнению с доминантными гомозиготами, отмечались достоверно большие объемы левых камер сердца ($p < 0,001$ достоверность межгрупповых различий для обоих показателей), большая величина индекса сферичности ЛЖ ($p < 0,001$). В этой группе больных был более высокий ИНРС ($p < 0,001$), что соответствует большему количеству коронарных стенозов, и более низкая ФВ ЛЖ ($p < 0,001$) и ИСИР ($p < 0,001$). Одной из характеристик патологического ремоделирования было достоверное увеличение индекса массы миокарда ЛЖ в группе больных с наличием минорных аллелей ($p < 0,001$).

Функциональное состояние миокарда демонстрирует более выраженное нарушение диастолического расслабления ($p < 0,001$) и более выраженное нарушение эффективности изометрического функционирования миокарда ЛЖ (TeiLЖ и суммарный, $p < 0,001$). Выраженное нарушение функционального состояния левых камер сердца привело к более высоким уровням давления в легочной артерии (ЛА) (систолического и ДЗЛА, $p < 0,001$) у больных с наличием минорных аллелей изучаемых генов. В этой группе больных отмечалось более выраженное нарушение систолической функции правого желудочка (ПЖ) (TAPSE, $p < 0,001$), при сопоставимых остальных параметрах структурно-функционального состояния правых отделов сердца.

Более выраженное структурно-функциональное ремоделирование миокарда ассоцииру-

ющееся с наличием минорных аллелей привело к достоверному уменьшению дистанции, проходимой в ТШХ, в этой группе больных ($p < 0,001$).

Стентирование коронарных артерий в течение первого года способствовало статистически достоверному, но клинически незначимому положительному обратному ремоделированию миокарда, сопоставимому в обеих группах, за исключением 2-х параметров: иКДО ЛЖ в обеих группах больных увеличивался, что отражало прогрессирование патологического ремоделирования, более выраженное в группе больных с балльной оценкой генетического полиморфизма системы натрийуретических пептидов более 6 (относительная динамика составила $5,43 \pm 9,56\%$ против $1,24 \pm 7,44\%$, $p < 0,05$). Другим показателем, динамика которого различалась в группах, выделенных по балльной оценке генетического полиморфизма, является ИНРС. Он уменьшался в обеих группах больных, но в большей степени у больных с балльной оценкой более шести, что, вероятно, объясняется большим количеством имплантированных стентов ($3,31 \pm 1,02$ против $1,20 \pm 0,28$, $p < 0,001$).

Сравнительный анализ ЭхоКГ-показателей через год после стентирования коронарных артерий у больных стенокардией напряжения ФК III-IV в зависимости от наличия минорных аллелей продемонстрировал, что сохраняются достоверные различия между группами с более выраженным патологическим структурно-функциональным ремоделированием в группе больных с наличием минорных аллелей.

Стресс-ЭхоКГ в конце периода наблюдения выявил достоверно большую частоту стресс-индуцированной ишемии в группе больных с наличием минорных аллелей (рис. 3):

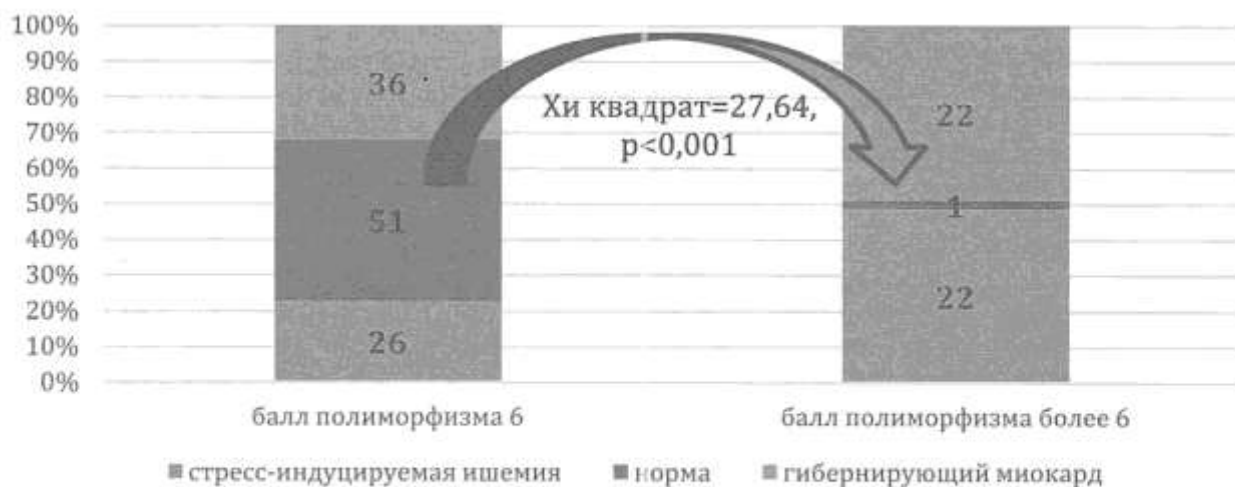


Рис. 3. Частота различных ЭхоКГ-ответов на динамическую физическую нагрузку через год после стентирования коронарных артерий в зависимости от наличия минорных аллелей генов системы натрийуретических пептидов

22 больных (48,89%) в группе больных с баллом более 6 и 26 больных (23,01%) в группе с балльной оценкой 6 ($\chi^2=10,02$, $p<0,01$). Интересно, что феномен гибернирующего миокарда также чаще обнаруживался у больных с наличием минорных аллелей изучаемых генов системы натрийуретических пептидов (22 больных – 48,89% против 36 больных – 31,86%, $\chi^2=3,97$, $p<0,05$).

Таким образом, генетический анализ позволяет прогнозировать отдаленный эффект стентирования коронарных артерий: относительный риск прогрессирования ИБС (в виде стресс-индуцированной ишемии) у больных с наличием минорных аллелей в 2,12 раза выше, чем у больных доминантных гомозигот по генам системы натрийуретических пептидов.

В ходе исследования проводился корреляционный анализ взаимосвязей балльной оценки полиморфизма согласно предлагаемой шкале, и ЭхоКГ-параметров исходно и в конце периода наблюдения (табл. 3.).

В ходе исследования проводился корреляционный анализ взаимосвязей балльной оценки полиморфизма согласно предлагаемой шкале, и ЭхоКГ-параметров исходно и в конце периода наблюдения (табл. 3.).

Таблица 3. Коэффициенты корреляции ЭхоКГ-показателей и их динамики в течение года после стентирования коронарных артерий с баллом генетического полиморфизма (критические значения коэффициента корреляции для $n>100$: 0,195 для уровня достоверности $p<0,05$, 0,254 для уровня достоверности $p<0,01$)

Показатели	Исходно	12 месяцев	Относительная динамика
Систолическое артериальное давление	0,041117	0,045204	-0,0007
Диастолическое артериальное давление	0,024314	0,019784	-0,00316
Частота сердечных сокращений	-0,04762	-0,02748	0,042303
Тест с шестиминутной ходьбой	-0,84644**	-0,62298**	-0,11026
ФВ ЛЖ	-0,80534**	-0,48613**	0,236834*
Индекс объема левого предсердия	0,874804**	0,838236**	-0,15987
Индекс конечного диастолического объема	0,813246**	0,811696**	0,220587*
Индекс сферичности ЛЖ	0,746204**	0,671425**	0,049146
Индекс нарушения регионарной сократимости	0,833982**	0,805216**	-0,1888
Индекс систолического ремоделирования	-0,70807**	-0,61654**	0,127818
Отношение скоростей раннего и позднего диастолического смещения латерального края атриоventрикулярного кольца (e'/a')	-0,77774**	-0,77432**	0,037537
Индекс массы миокарда ЛЖ	0,852533**	0,81017**	-0,08925
Интегральный индекс функционирования миокарда	0,881372**	0,786446**	0,027374
ПЖ	-0,0308	-0,05444	-0,10649
Апикальное систолическое смещение кольца трикуспидального клапана	-0,81285**	-0,78713**	0,052449
e'/a' ПЖ	-0,01939	-0,04572	-0,01068
Давление заклинивания в легочной артерии	0,863524**	0,848759**	0,045974
Систолическое давление в легочной артерии	0,864744**	0,830257**	0,010131
Интегральный индекс функционирования миокарда (Tei) правого желудочка	0,004744	0,001361	-0,03104
Суммарный Tei	0,620695**	0,580541**	-0,00357

Примечание: * – достоверность коэффициента корреляции: один знак – $p<0,05$, два знака – $p<0,01$.

Обнаружены достоверные связи между количеством минорных аллелей и выраженностью патологического ремоделирования сердца, а именно объемами левых камер сердца, ФВ ЛЖ, ИНРС, ИСИР, индексом сферичности, нарушением диастолической функции ЛЖ, интегральным индексом функционирования миокарда ЛЖ, иММЛЖ, TAPSE и давлением в легочной артерии ($p < 0,01$ для всех коэффициентов корреляции с исходными данными и показателями в конце первого года наблюдения). Эти взаимосвязи объяснимы с учетом вышеописанных различий между больными с наличием минорных аллелей и без них. Изучение взаимосвязей относительной динамики показателей ЭхоКГ и балльной оценки генетического полиморфизма обнаружило достоверные положительные связи с динамикой ИКДО ЛЖ и ФВ ЛЖ ($p < 0,05$ для обоих коэффициентов корреляции).

Таким образом, настоящее исследование обнаружило, что наличие минорных аллелей генов системы натрийуретических пептидов ассоциируется с большей распространенностью атеросклеротического поражения коронарного русла, активностью процессов структурно-функционального ремоделирования сердца. Кроме того, наличие минорных аллелей снижает долгосрочную эффективность коронарной реваскуляризации, как в аспекте коронарного атеросклероза, так и в аспекте функционального состояния миокарда (прогрессирование дилатации ЛЖ и сохранение гибернирующего миокарда).

Основная проблема оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) заключается в разрозненности и разнородности маркеров, используемых в качестве факторов риска. Имеется большое количество литературных данных по отдельным генам, участвующим в патогенезе ИБС. Также описаны фенотипические признаки, которые учитываются врачами-клиницистами при прогнозировании сердечно-сосудистых событий. Тем не менее единого подхода, позволяющего анализировать относительно большое количество полиморфных ДНК маркеров в сочетании с наиболее важными фенотипическими характеристиками, в настоящее время не разработано, хотя это значительно повысило бы эффективность оценки индивидуального риска развития ИБС. Таким образом, современные алгоритмы недооценивают риск возникновения коронарных событий. Этим объясняется актуальность развития новых технологий адекватной оценки риска и его динамики для определения интенсивности вмешательства.

Обсуждение. Поскольку в основе ремоделирования лежит хроническая ишемия миокарда, реваскуляризация является не только доказан-

ной, но и патогенетически обоснованной лечебной стратегией. В настоящем исследовании применялась эндоваскулярная реваскуляризация – стентирование коронарных артерий лекарственно-покрытыми стентами. У всех больных достигнут удовлетворительный ангиографический (восстановление антеградного кровотока TIMIII, отсутствие сосудистых осложнений процедуры) и клинический (уменьшение клинических симптомов стенокардии) эффекты. После выписки все больные находились под наблюдением кардиологов и рекомендовалась базисная терапия ИБС, соответственно уровню артериального давления и частоты сердечных сокращений, наличию нарушений ритма и сопутствующей патологии.

Контрольное обследование проводилось через 12 месяцев и включало ЭхоКГ для оценки процессов структурно-функционального ремоделирования как отдаленного эффекта реваскуляризации. Это обследование не выявило клинически значимых изменений ЭхоКГ-показателей, однако дистанция, проходимая в ТШХ, значительно увеличилась.

Также к концу первого года после реваскуляризации проводился стресс-ЭхоКГ для выявления стресс-индуцируемой ишемии, которая обнаружена у 30,38% больных, перенесших стентирование, и гибернирующего миокарда, обнаруженного у 35,44% больных.

Долгосрочный эффект реваскуляризации зависел от исходного состояния систолической функции ЛЖ: у больных с низкой ФВ ЛЖ через год после реваскуляризации отмечалась дилатация ЛЖ в отличие от больных с сохраненной систолической функцией, кроме того, у этих больных чаще отмечалась стресс-индуцированная ишемия миокарда.

Объяснимой является и другая обнаруженная закономерность: наличие минорных аллелей системы натрийуретических пептидов снижает долгосрочный эффект стентирования коронарных артерий: в этой группе больных отмечалась дилатация ЛЖ, в то время как у больных, гомозиготных по доминантным аллелям, это изменение было достоверно менее выражено. Более того, степень увеличения ИКДО ЛЖ зависит от количества минорных аллелей в генотипе ($p < 0,05$). Динамика остальных показателей была сопоставимой и клинически незначимой. Также отрицательное влияние наличия минорных аллелей на долгосрочную эффективность коронарной реваскуляризации проявляется большей частотой обнаружения стресс-индуцированной ишемии и гибернации миокарда. Тенденция к появлению стресс-индуцированной ишемии у больных с наличием минорных аллелей системы натрийуре-

тических пептидов в генотипе объясняется большей активностью коронарного атеросклероза, свойственного этому генотипу. Гибернация, вероятно, объясняется большей напряженностью САС и РААС в этой группе больных, то есть ее механизм тесно связан с патогенетическими механизмами становления и прогрессирования ХСН.

Таким образом, реваскуляризация миокарда является эффективным методом лечения у больных ИБС, особенно с низкой фракцией выброса ЛЖ и дает стойкий клинический эффект.

Среди больных ИБС отдаленный прогноз закономерно ухудшают такие факторы, как исходно выраженная степень сердечной недостаточности, многососудистое поражение коронарного русла и неполная реваскуляризация миокарда. Ранняя диагностика и функциональная оценка состояния миокарда позволяют своевременно определить соответствующую тактику лечения пациентов и тем самым улучшить качество жизни пациентов.

В ходе настоящего исследования выявлено, что генетический полиморфизм системы натрийуретических пептидов с наличием минорных аллелей ассоциируется со снижением эффективности функционирования этой системы, в частности уменьшает его противодействие механизмам прогрессирования ХСН. Также наличие минорных аллелей генов системы натрийуретических пептидов ассоциируется с более активным прогрессированием коронарного атеросклероза. Эта закономерность ответственна за снижение антиишемической эффективности стентирования коронарных артерий.

Заключение

Генетический полиморфизм генов системы натрийуретических пептидов с наличием минорных аллелей в настоящем исследовании встречался у 28,48% больных ИБС стенокардией напряжения ФК III-IV. Генетический полиморфизм генов системы натрийуретических пептидов с наличием минорных аллелей ассоциируется с большей распространенностью коронарного атеросклероза ($3,71 \pm 1,04$ стеноза против $1,30 \pm 0,48$, $p < 0,001$) и более выраженными процессами структурно-функционального ремоделирования сердца. Генетический полиморфизм генов системы натрийуретических пептидов с наличием минорных аллелей снижает долгосрочную эффективность эндоваскулярной реваскуляризации. Эффект генетического полиморфизма на структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и долгосрочный эффект эндоваскулярной реваскуляризации увеличивается с увеличением количества минорных аллелей генов системы натрийуретических пептидов.

Благодарность. Авторы выражают искреннюю благодарность Турдикуловой Ш.У. – руко-

водителю лаборатории биологии Центра высоких технологий Академии наук РУз за помощь при исследовании полиморфизма генов.

Литература

1. Аляви А.Л., Сабиржанова З.Т., Турдикулова Ш.У., Туляганова Д.К., Раджабова Д.И., Тошев Б.Б. Сердечно-сосудистые заболевания с позиции генетических исследований (функциональное и клиническое значение полиморфизмов генов). Методическое пособие. 2016г.
2. Карпов Ю.А., Буза В.В. Как вести больного после чрескожного коронарного вмешательства? Русский мед. журнал 2011, 26, 1004–1007.
3. Лупанов В.П., Самко А.Н. Клопидогрель в профилактике тромботических осложнений у больных с коронарным атеросклерозом после чрескожных коронарных вмешательств (обзор). Consilium Medicum 2011, 13, 5, 102–109.
4. Alyavi, A.L., Alyavi, B.A., Tulyaganova, D.K., Aliahunova M. Yu., Sabirzhanova Z.T., Nuritdinova, S.K., Uzokov J.K., Khan T.A. and Radjabova, D.I., 2018. "Comparative analysis of inflammation markers in patients with ischemic heart disease of stable and unstable flow", International Journal of Current Research, 10, (09), 73308-73312.
5. E.L., Anstrom K.J., Kong D.F. et al. Clopidogrel use and longterm clinical outcomes after drugeluting stent implantation. JAMA 2007, 297 (2), 159–168.
6. Kolh P., Wijns W., Danchein N. et al. Guidelines on myocardial revascularization. Task Force on myocardial revascularization of the European Society Cardiology (ESC) and the European Association for CardioThoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Intervention (EAPCI). Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2010; 38; 1-52.
7. Kedhi E., Joesoef K.S., McFadden E. et al. Second generation everolimuseluting and paclitaxel eluting stents in real life practice (COMPARE): a randomised trial. Lancet 2010, 375, 201–209.
8. Kaiser C., Galatius S., Erne P. et al. for the BASKET- PROVE Study Group. DrugEluting versus BareMetal Stents JAMA 2009, 301 (2), 169–171.
9. Lee, M. S. Comparison of bypass surgery with drugeluting stents for diabetic patients with multivessel disease / M. S. Lee, F. Jamal, G. Kedia et al. // Int. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 123. – P. 34–42.

ЗЎРИҚИШ СТЕНОКАРДИЯСИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ЭНДОВАСКУЛЯР РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯНИНГ НАТРИЙУРЕТИК ПЕПТИДЛАР ТИЗИМИНИНГ ГЕНОТИПИ БИЛАН БОҒЛИҚ РАВИШДАГИ УЗОҚ МУДДАТЛИ САМАРАСИ

Ш. Азизов, Б. Даминов, З. Сабиржанова, Д. Арнопольская

Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Тошкент

Хулоса

Мақсад. Зўриқиш стенокардияси бўлган беморларда эндоваскуляр ревааскуляризациянинг натрийуретик пептидлар тизимининг генотипи билан боғлиқ равишдаги узоқ муддатли самарасини баҳолаш.

Материал ва услублар. Юрак ишемик касаллиги (ЮИК), зўриқиш стенокардияси ФК III–IV бўлган ва қўшимча касалликлари аниқланмаган 158 нафар бемор ушбу тадқиқотга киритилди. Беморлар ўртача $55,86 \pm 9,08$ ёшда бўлган. Барча беморларга эхокардиография (ЭхоКГ), олти дақиқали юриш синамаси (ОДЮС), стресс-ЭхоКГ, натрийуретик пептидлар тизимининг 6 та генини генотиплаш, коронароангиография ва коронар артерияларни стентлаш ўтказилди. Назорат текшируви учун беморлар бир йилдан сўнг таклиф қилинди. NPPA ва NPPB генларининг бир нуклеотидли метацияси (SNP)ни ўрганиш учун 48 турдаги полиморфизмлар танлаб олинди.

Натижалар. Коронар артерияларнинг гемодинамик аҳамиятли торайишлари генетик полиморфизми баллари юқори бўлган беморлар гуруҳида ишончли равишда кўпроқ аниқланди ($p < 0,001$). Ўрганилаётган 6 та генларнинг минор аллеллари мавжудлиги билан юракдаги патологик ремоделлашувининг структуравий-функционал жараёнлари кучлироқ кечиши орасидаги боғлиқлик кузатилди. Коронар артерияларни стентлашдан сўнги узоқ муддатда ЮИКнинг кучайиб бориши хавфи (стресс чақирган ишемия кўринишида) натрийуретик пептидлар тизими генлари бўйича минор аллели бўлган беморларда доминант гомозиготли беморларга нисбатан 2,1 мартаба кучлироқ эканлиги аниқланди.

Хулоса. Натрийуретик пептидлар тизими генлари бўйича минор аллели мавжудлиги тарзидаги генетик полиморфизм эндоваскуляр ревааскуляризациянинг узоқ муддатли самарасини камайтиради. Ушбу феноменнинг намоён бўлиши натрийуретик пептидлар тизими генларининг минор аллеллари миқдори кўпайиши билан кучайиб боради

Калит сўзлар: юрак ишемик касаллиги, сурункали юрак этишмовчилиги, генлар полиморфизми, ревааскуляризация.

Автор для корреспонденции:

Азизов Шухрат – Ташкентский педиатрический медицинский институт.

E-mail: mail@TASHPMI.uz

ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ: БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Ф.А. Хаджибаев, Б.К. Алтыев, Ш.К. Атаджанов, М.М. Пулатов
Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент

INTRAOPERATIVE DAMAGE TO EXTRAHEPATIC GALL DUCTS: IMMEDIATE RESULTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

F.A. Khadjibaev, B.K. Altiev, Sh.K. Atadjanov, M.M. Pulatov
Republican Scientific Center of Emergency, Tashkent

Резюме

Материал и методы. Изучены результаты лечения 146 больных с интраоперационными повреждениями и посттравматическими стриктурами внепеченочных желчных протоков. Возраст больных варировал от 19 до 85 лет ($52,5 \pm 11,5$ лет). Преобладали женщины (91; 62,3%). По Страсбергской классификации повреждения желчных протоков типа D диагностирован у 4,8% больных, типа E1 – у 17,8%, типа E2 – у 25,3%, типа E3 (повреждения на уровне ворот печени) – у 60 (41%).

Результаты. Эндоскопические операции выполнены у 29 (19,9%) больных, из которых у 5 в дальнейшем потребовались реконструктивные операции. У 117 (80,1%) больных выполнены открытые хирургические вмешательства на желчных путях, в том числе восстановительные операции – у 22 (15%) пациентов, реконструктивные – у 95 (65,1%). Послеоперационные осложнения возникли у 46 (39,3%) больных. В послеоперационном периоде умерли 11 (9,4%) больных.

Заключение. Выбор способа восстановительных и реконструктивных операций зависит от сроков диагностики и локализации повреждения, распространенности рубцового процесса в желчных протоках и состояния больных. Основным надежным методом хирургического лечения интраоперационного повреждения и/или стриктуры ВПЖ является гепатикоюностомия.

Ключевые слова: холецистэктомия, осложнения, внепеченочные желчные протоки, интраоперационные повреждения, эндоскопическое лечение, хирургическое лечение.

Abstract

Material and methods. The results of treatment of 146 patients with intraoperative injuries and post-traumatic strictures of the extrahepatic bile ducts were studied. The age of the patients varied from 19 to 85 years (52.5 ± 11.5 years). Women predominated (91; 62.3%). According to the Strasberg classification, damage to the bile ducts of type D was diagnosed in 4.8% of patients, type E1 - in 17.8%, type E2 - in 25.3%, type E3 (damage at the level of the liver gate) - in 60 (41%).

Results. Endoscopic operations were performed in 29 (19.9%) patients, of whom 5 later required reconstructive operations. Open surgical interventions on the biliary tract were performed in 117 (80.1%) patients, including reconstructive operations - in 22 (15%) patients, reconstructive - in 95 (65.1%) patients. Postoperative complications occurred in 46 (39.3%) patients. In the postoperative period, 11 (9.4%) patients died.

Conclusion. The choice of the method of restorative and reconstructive operations depends on the timing of diagnosis and localization of the damage, the prevalence of the cicatricial process in the bile ducts and the condition of the patients. Hepaticojunostomy is the main reliable method of surgical treatment of intraoperative injury and / or stricture of the EGD.

Keywords: cholecystectomy, complications, extrahepatic bile ducts, intraoperative injuries, endoscopic treatment, surgical treatment.

Увеличение количества оперативных вмешательств по поводу желчнокаменной болезни и ее осложнений, наблюдаемое в последние годы, связано как с ростом заболеваемости, так и с усовершенствованием методов диагностики [1,2]. Расширение диапазона и объема вмешательств на органах брюшной полости привело к существенному росту частоты послеоперационных осложнений [3-6]. Одним из таких осложнений является интраоперационное повреждение внепеченочных желчных протоков (ВЖП). В настоящее время наблюдается существенное увеличение частоты интраоперационного повреждения гепатикохоледоха [7-10]. Хирургические вмешательства при этой патологии в большинстве своем представляют большие сложности, а результаты их не всегда удовлетворяют хирургов и пациентов [11-14].

В последние годы количество таких повреждений при открытой холецистэктомии составляет 0,1-0,5%, после лапароскопической – 0,3-3,0%, после резекции желудка – 0,14% [15-19]. Рубцовые стриктуры после повторных операций на желчных путях развиваются в отдаленном периоде у 20-30% больных, а летальность достигает 8-40% [9, 12,18,20].

Сегодня один из реальных путей улучшения результатов лечения интраоперационного повреждения желчных протоков – своевременная их диагностика во время первой операции, так как до 90% травм остаются незамеченными [9, 21-22].

До сих пор споры специалистов вызывают такие вопросы, как продолжительность предоперационной подготовки больных, оптимальная техника восстановительных и реконструктивных вмешательств, способы отведения желчи, особенно при высоких повреждениях, показания к наложению билиодигестивных анастомозов и транспеченочному дренированию желчных путей.

Цель. Изучение результатов хирургического лечения интраоперационного повреждения и посттравматических стриктур внепеченочных желчных протоков.

Материал и методы

В Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи в 2001-2019 гг. находились 146 больных с интраоперационными повреждениями и посттравматическими стриктурами внепеченочных желчных протоков. Боль-

ные были в возрасте от 19 до 85 лет (средний возраст $52,5 \pm 11,5$ года), из них большинство (91; 62,3%) женщины работоспособного возраста.

Основным видом оперативного вмешательства, при котором произошла травма ВЖП, у 136 (93,2%) больных была холецистэктомия – традиционная у 77 (52,7%), лапароскопическая у 59 (40,5%). На втором месте стоит резекция желудка – у 5 (3,4%), на третьем – эхинококэктомия из печени – у 3 (2,1%) и при панкреонекрозе – у 2 (2,1%).

Для повторного хирургического вмешательства больные поступили в сроки от 3-х суток до 6 лет после первичной операции из различных лечебных учреждений нашей республики. До поступления в клинику 33 (22,6%) пациента по поводу интраоперационного повреждения внепеченочных желчных протоков в других лечебных учреждениях перенесли 2 и более различных видов хирургических вмешательств.

Повреждение внепеченочных желчных протоков интраоперационно диагностировано у 24 (16,4%) больных, у 122 (83,6%) диагноз был установлен после операции, незамеченное повреждение в большинстве случаев выявлено в раннем послеоперационном периоде.

Разделение больных с интраоперационными повреждениями ВЖП в зависимости от срока выявления важно для выбора диагностики и лечебной тактики.

Основными симптомами повреждения были желтуха – у 123 (84,2%) больных, холангит – у 32 (21,9%), желчный перитонит – у 22 (15,1%), наружный желчный свищ – у 38 (26%) и подпеченочный абсцесс – 18 (12,3%), при этом у 63 (43,2%) больных встречалось сочетание 2 и более симптомов.

Тактика и объем предоперационной подготовки, которая заключалась в коррекции гиповолемии, диспротеинемии, зависели от тяжести состояния больных и срока, прошедшего после первой операции. Если состояние пациентов позволяло, проводили полный объем предоперационной подготовки, направленной на восстановление показателей гомеостаза, метаболизма, подавление роста анаэробной инфекции.

В комплексную диагностическую программу включали ультразвуковое исследование (УЗИ) печени и желчных путей, ретроградную панкреатохолангиографию (РПХГ), чрескожную чреспеченочную холангиографию (ЧЧХГ), фистулографию, компьютерную томографию

Таблица 1. Страсбургская классификация повреждений желчных протоков (n=146)

Тип	Уровень и степень повреждения	Абс.	%
A	Желчеистечение из небольших протоков в ложе желчного пузыря (ходы Люшка)	3	2,1
B	Повреждение (перевязка) дополнительного правого печеночного протока	0	0
C	Пересечение без перевязки дополнительного правого печеночного протока	1	0,7
D	Боковое повреждение общего желчного протока	7	4,8
E1	Расстояние от места повреждения до ворот больше 2 см	26	17,8
E2	Расстояние от места повреждения до ворот меньше 2 см	37	25,3
E3	Повреждение на уровне ворот печени	60	41,0
E4	Разделение магистральных протоков в воротах	9	6,2
E5	Травма типа C плюс травма в воротах	3	2,1

(КТ), МРТ-холангиографию, биохимические и бактериологические исследования. Во время операции производили интраоперационную холангиографию.

Ведущую роль в диагностике интраоперационных и посттравматических рубцовых стриктур билиарных протоков занимала РПХГ, позволяющая установить локализацию стриктуры, её протяженность и степень сужения протока, наличие сочетаний стриктуры с резидуальным камнем, а также со стенозирующим папиллитом большого дуоденального сосочка.

По уровню повреждения больные распределены согласно Страсбургской классификаций повреждений желчных протоков (табл. 1). Частота случаев типа D выявлена в 4,8% случаях, тип E₁ – в 17,8%, типа E₂ – в 25,3%, а наибольшее количество (41,0%) случаев относились к повреждениям типа E3, т.е. к повреждениям на уровне ворот печени.

Характер и объем восстановительного и реконструктивного этапов оперативного вмешательства определялись видом и уровнем повреждения желчных протоков, а также временем, прошедшим с момента первичной операции.

При наличии показаний к экстренному оперативному вмешательству (желчный перитонит, нарастающая механическая желтуха) его выполняли в первые сутки и в минимальном объеме, ограничиваясь наружным дренированием

желчных протоков, санацией и дренированием брюшной полости. Восстановительные и реконструктивные вмешательства произведены через 6-8 недель после первой операции.

Результаты и обсуждение

Анализ собственного опыта и данных литературы позволил определить оптимальные подходы к диагностике и лечению повреждений внепеченочных желчных протоков. Характер и объем хирургического вмешательства определяли после тщательной ревизии желчных протоков, выяснения уровня и протяженности стриктуры, а также состояния соседних органов.

ЭПСТ, у 3 больных выполненная в связи с послеожоговой перфорацией желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии, явилась окончательным методом лечения. 6 пациентам произведена ЭПСТ с последующим бужированием при неполных стриктурах желчных протоков и литоэкстракцией. ЭПСТ с удалением инородных тел из магистральных желчных путей (части дренажей) осуществлена у 5 больных, двум из них, несмотря на повторные сеансы дилатации стриктур, в дальнейшем потребовалось выполнение повторных реконструктивных операций. Эндобилиарное стентирование при неполных боковых повреждениях желчных протоков произведено у 11 больных. У 6 из них стентирование привело к быстрому закрытию

Таблица 2. Виды выполненных эндоскопических операций, (n=29)

Вид вмешательства	Абс.	%
Миниинвазивные вмешательства	29	19,9
ЭПСТ	3	2,1
ЭПСТ с последующим бужированием и литоэкстракцией	6	4,1
Эндобилиарное стентирование	11	7,5
ЭПСТ + удаление инородных тел (дренажи)	5	3,4
Эндоскопическая баллонная дилатация + эндобилиарное стентирование	4	2,7
Из них потребовавшие реконструктивных операций	5	3,4

наружных желчных свищей, а у остальных в отдаленном периоде образовались посттравматические стриктуры, потребовавшие хирургического вмешательства. У 4 больных с неполными рубцовыми стриктурами желчных протоков произведена баллонная дилатация стриктуры с последующим эндобилиарным стентированием (табл. 2).

У 117 (80,1%) больных произведены различные виды операций на желчных путях. Восстановительные операции выполнены у 22 пациентов: пассаж желчи в кишечник у 12 больных восстановлен швом на Т-образном дренаже между поврежденными концами гепатикохоледоха, восстановление гепатикохоледоха и дренирование холедоха по Вишневному – у 2, билиобилиарный анастомоз конец в конец с использованием металлического кольца – у 3 пациентов (табл. 2). Реконструктивные операции, заключающиеся в создании различных типов анастомозов, проведены у 95 пациентов: холедохо-гепатикоудоеноанастомоз (ХДА, ГДА) применен у 12 пациентов, гепатико(холедохо)энтероанастомоз (ГЭА, ХЭА) на выключенной петле по Ру – у 28, ГЭА/ХЭА с межкишечным анастомозом по Брауну – у 20, ГЭА/ХЭА по Ру или по Брауну на металлическом каркасе – у 12. При более высоких поражениях гепатикохоледоха выполнен бигепатикоэнтероанастомоз на выключенной петле по Ру тощей кишки на металлическом каркасе у 4 пациентов. При проксимальных стриктурах для надежного формирования анастомоза использовали наружные дренажи по Фелькеру (7), сквозной сменный дренаж по Сейпол–Куриану (6) и транспеченочный дренаж по Прадери–Смиту (3) (табл. 3). Эти дренажи длительно (до 2-х лет) сохранялись в просвете анастомоза, при необходимости их заменяли (сменные дренажи) на другие.

В последние годы при проксимальных стриктурах применяем разработанный нами способ

наложения гепатикоудоеноанастомоза на металлическом каркасе (19).

При выявлении «свежей» травмы гепатикохоледоха во время операции или в раннем послеоперационном периоде, на 2-10 сутки, выполнено 68 оперативных вмешательств. Восстановительные операции произведены 22 больным, у 2 с иссечением холедоха наложен билиобилиарный анастомоз на металлическом каркасе.

При выявлении во время операции иссечения части желчного протока с большим диастазом концов (более 20 мм) выполнены следующие вмешательства: гепатикоэнтероанастомоз на выключенной петле по Ру у 17 больных, гепатикоэнтероанастомоз с межкишечным анастомозом по Брауну – у 13, из них у 11 анастомоз наложен на металлическом каркасе.

С целью улучшения результатов лечения больных с интраоперационными повреждениями холедоха при наложении различных анастомозов во время проведения реконструктивно-восстановительных операций мы широко использовали возможности металлических каркасов в виде титановых колец (19). Основные преимущества анастомозов, наложенных на металлическом каркасе при РВО, на наш взгляд, заключались в следующем: металлическое кольцо заметно не усложняет технику наложения анастомозов; оно изготовлено из биологически инертного материала, не вызывает воспалительной, пролиферативной и рубцовой реакции тканей в зоне анастомоза; находясь вне просвета ЖВП, металлическое кольцо непосредственно не соприкасается с желчью, не подвергается инкрустации и обтурации; является средством дополнительного укрепления линии анастомоза, что значительно снижает риск недостаточности швов соустья, механически препятствует рубцовому стягиванию анастомоза и в послеоперационном периоде предупреждает развитие стеноза анастомозов.

Таблица 3. Виды выполненных реконструктивно-восстановительных операций (n=117)

Вид вмешательства	Абс.	%
Восстановительные операции	22	15,1
Восстановление гепатикохоледоха на Т-образном дренаже	12	8,2
Восстановление гепатикохоледоха, дренаж Вишневого	2	1,4
Восстановление гепатикохоледоха на дренаже Пиковского	5	3,4
Билиобилиарный анастомоз конец в конец с использованием металлического кольца	3	2,1
Реконструктивные операции	95	65,1
ХДА, ГДА	12	8,2
ГЭА, ХЭА на выключенной петли тощей кишки по Ру	28	19,2
ГЭА/ХЭА с межкишечным анастомозом по Брауну	20	13,7
ГЭА/ХЭА по Ру на металлическом каркасе	6	4,1
ГЭА/ХЭА по Брауну на металлическом каркасе	6	4,1
Бигепатикоэнтероанастомоз по Ру на СТД по Сейпол–Куриану	6	4,1
Бигепатикоэнтероанастомоз по Ру на СТД по Фелкеру	7	4,8
Гепатикоэнтероанастомоз на ТД по Прадери–Смиту	3	2,1
Бигепатикоэнтероанастомоз по Ру на металлическом каркасе	4	2,7
Погружной фистулоэнтероанастомоз с межкишечным анастомозом по Брауну на металлическом каркасе	3	2,1

Таким образом, выбор способа восстановительных и реконструктивных операций зависел, прежде всего, от сроков диагностики и локализации повреждения, распространенности рубцового процесса в желчных протоках и состояния больных. Основным надежным методом хирургического лечения интраоперационного повреждения и/или стриктуры ВПЖ является гепатикоэностомия.

В послеоперационном периоде различные осложнения возникли у 46 (39,3%) больных (табл. 4). Недостаточность билиодигестивного анастомоза отмечалась у 6 (5,1%), печеночно-почечная недостаточность – у 11 (9,4%), кровотечение по СТД – у 1 (0,85%), нагноение раны – у 9 (7,7%), подпеченочная биллома – у 1 (0,85%), желтуха – у 6 (5,1%), холангит – у 5 (4,3%), наружный желчный свищ – у 3 (2,6%). В послеоперационном периоде умерли 11 (9,4%) больных.

У 25 (54,3%) больных осложнения ликвидированы консервативной терапией. Повторные операции потребовались 11 (23,9%) пациентам, у 8 (17,4%) применялись малоинвазивные вмешательства (дренирование биломы и желчных протоков под контролем УЗИ, эндоскопические вмешательства).

В послеоперационном периоде умерли 11 (9,4%) больных. Причиной смерти послужили несостоятельность швов анастомоза и перитонит (4), кровотечение из острых язв желудка (2), печеночно-почечная недостаточность на фоне тяжелой интоксикации при гнойном холангите и сепсисе (2), истощение при дуоденальном свище (2) и ТЭЛА (1).

За анализируемый период наиболее значимым изменением, произошедшем в технике хирургического лечения ятрогенной травмы ВЖП, стало изменение соотношения использования различных билиодигестивных анастомозов, проявившееся в постепенном отказе от гепатикодуоденостомии из-за высокой частоты неудовлетворительных результатов и выполнении гепатикоэностомии с хорошими отдаленными результатами.

Таким образом, в клинике с накоплением опыта в лечении интраоперационного повреждения ВЖП значительно снизилась частота специфических послеоперационных осложнений и летальность. Важным условием успешного лечения интраоперационного повреждения желчных протоков является необходимость выполнения реконструктивных операций в ранние сроки диагностики.

Таблица 4. Характер и частота послеоперационных осложнений

Характер осложнений	Абс.	%
Общие (неспецифические)	2	1,7
Сердечно-сосудистая недостаточность	1	0,85
ТЭЛА	1	0,85
Специфические	44	37,6
Гемобилия	1	0,85
Механическая желтуха	6	5,1
Холангит	5	4,3
Несостоятельность анастомоза	6	5,1
Подпеченочная биллома	1	0,85
Наружный желчный свищ	3	2,7
Нагноение раны	9	7,7
Печеночно-почечная недостаточность	7	6,0
Сепсис	2	1,7
Рестеноз	4	3,4
ВСЕГО	46	39,3
Летальность	11	9,4

Выводы

1. Причиной интраоперационных повреждений и образования рубцовых стриктур желчных протоков являются тактические и грубые технические ошибки при первичных операциях на желчных путях, печени, желудке и поджелудочной железе, чаще при холецистэктомии.

2. При желчном перитоните показан двухэтапный метод лечения интраоперационного повреждения желчных протоков: на первом этапе – лечение перитонита и дренирование желчных путей, на втором – через 6-8 недель после стихания явлений перитонита реконструктивная операция.

3. Для обеспечения нормального оттока желчи следует выполнять восстановительные и реконструктивные операции, в основном наложение билиобилиарных и билиодигестивных анастомозов.

4. При выполнении реконструктивных операций необходимо учитывать тип рубцовой стриктуры, а при высоких стриктурах для профилактики стенозирования анатомозов следует применять каркасное дренирование, что позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений и повторного развития стриктур.

Список литературы

1. *Алтыев Б.К.* Диагностика и лечение повреждений, посттравматических стриктур и наружных желчных свищей: Дисс. ... д-ра мед. Наук. Ташкент, 1999.
2. *Гальперин Э.И., Кузовлев Н.Ф., Чевокин А.Ю.* Лечение повреждений внепеченочных желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии. Хирургия им. Н.И. Пирогова. 2001;1:51-53.
3. *Гальперин Э.И., Дюжеева Т.Г., Чевокин А.Ю.* и др. Причины развития, диагностика и хирургическое лечение стриктур долевых и сегментарных печеночных протоков. Хирургия им. Н.И. Пирогова. 2005; 8: 64-70.
4. *Хаджибаев А.М., Алиджанов Ф.Б., Вахидов А.Б.* и др. Сравнительная оценка результатов видеолaparоскопической, минилапаротомной и традиционной холецистэктомии. Хирургия Узбекистана. 2004; 2:50-54.
5. *Хаджибаев А.М., Хаджибаев Ф.А., Тилемисов С.О.* Комплексная видеоэндоскопическая, лучевая диагностика и малоинвазивное

- лечение синдрома механической желтухи. Эндоскопическая хирургия. 2015;1:7-12.
6. Хаджибаев Ф.А., Тилемисов С.О. Миниинвазивные вмешательства в лечении больных механической желтухой доброкачественного генеза. Вестник экстренной медицины. 2015(4):13-19,
 7. Хаджибаев Ф.А., Хашимов М.А., Тилемисов С.О., Тилемисов Р.О. Осложнения после эндоскопических ретроградных эндобилиарных вмешательств при механической желтухе доброкачественного генеза. Хирургия Узбекистана. 2014;3:59-60.
 8. Назыров Ф.Г., Акбаров М.М., Нишанов М.Ш., Саатов Р.Р., Туракулов У.Н. Лечебно-диагностическая тактика при ятрогенных травмах внепеченочных желчных путей и наружных желчных свищах. Сборник тезисов Респ. конф. Актуальные вопросы экстренной медицинской помощи. Ташкент. 2017:105.
 9. Ничитайло М.Е., Скумс А.В., Галочка И.П. Повреждение желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии. Анналы хирургической гепатологии. 2005; 10(2): 30-35.
 10. Назыров Ф.Г., Акилов Х.А., Алтыев Б.К. и др. Диагностика и лечение интраоперационных повреждений и посттравматических стриктур желчных протоков. Анналы хирургической гепатологии. 2000;5(2): 126-127.
 11. Halbert C., Altieri M.S., Yang J., et al. Long-term outcomes of patients with common bile duct injury following laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 2016; 30(10): 4294-4299.
 12. Ismael H.N., Cox S., Cooper A., et al. The morbidity and mortality of hepaticojejunostomies for complex bile duct injuries: a multi-institutional analysis of risk factors and outcomes using NSQIP. HPB (Oxford) 2017;19(4):352-358.
 13. Fong Z.V., Pitt H.A., Strasberg S.M., et al. Diminished survival in patients with bile leak and ductal injuries: management strategy and outcomes. J Am Coll Surg. 2018;226(4):568-76.e1.
 14. McPartland K.J., Pomposelli J.J. Iatrogenic biliary injuries: classification, identification, and management. Surg Clin North Am. 2008;88(6):1329-43.
 15. Kapoor V.K. Bile duct injury repair: when? what? who? J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14(5):476-479.
 16. Dageforde L.A., Landman M.P., Feurer I.D., et al. A cost-effectiveness analysis of early vs late reconstruction of iatrogenic bile duct injuries. J Am Coll Surg. 2012;214(6):919-927.
 17. Bharathy K.G.S., Negi S.S. Postcholecystectomy bile duct injury and its sequelae: pathogenesis, classification, and management. Indian J Gastroenterol 2013;33(3):201-215.
 18. Martin D., Uldry E., Demartines N., et al. Bile duct injuries after laparoscopic cholecystectomy: 11-year experience in a tertiary center. Biosci Trends 2016;10(3):197-201.
 19. Mercado M-A. Iatrogenic bile duct injury with loss of confluence. World J Gastrointest Surg 2015;7(10):254.
 20. Ha T-Y., Hwang S., Song G-W., et al. Cluster hepaticojejunostomy is a useful technique enabling secure reconstruction of severely damaged hilar bile ducts. J Gastrointest Surg 2015;19(8):1537-1541.
 21. Moris D., Papalampros A., Vailas M., et al. The hepaticojejunostomy technique with intra-anastomotic stent in biliary diseases and its evolution throughout the years: a technical analysis. Gastroenterol Res Pract 2016;1-7.
 22. Li J., Frilling A., Nadalin S., et al. Timing and risk factors of hepatectomy in the management of complications following laparoscopic cholecystectomy. J Gastrointest Surg. 2011;16(4):815-820.

ЖИГАРДАН ТАШҚАРИ ЎТ ЙЎЛЛАРИНИНГ ИНТРАОПЕРАЦИОН ШИКАСТЛАНИШЛАРИ: ДИАГНОСТИКА ВА ДАВОЛАШНИНГ ЯҚИН МУДДАТДАГИ НАТИЖАЛАРИ

Ф.А. Хаджибаев, Б.К. Алтыев, Ш.К. Атаджанов, М.М. Пулатов

Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази, Тошкент

Хулоса

Материал ва услублар. Жигардан ташқари ўт йўлларининг интраоперацион шикастланишлари ва постравматик стриктуралари бўлган 146 нафар беморни даволаш натижалари ўрганилган. Беморлар 19 дан 85 ёшгача бўлган ($52,5 \pm 11,5$ ёш). Аёллар кўпчиликни ташкил қилган (91; 62,3%). Страстберг таснифи бўйича ўт йўлларининг D туридаги шикастланишлари 4,8% беморда, E1 тури 17,8%да, E2 тури 25,3%да, E3 тури (жигар дарвозаси сатҳидаги шикастланишлар) 60 (41%) ҳолатда аниқланди.

Натижалар. Эндоскопик амалиётлар 29 (19,9%) беморда бажарилган бўлиб, улардан 5 кишида иккинчи босқичда реконструктив аралашувлар бажарилган. 117 (80,1%) нафар беморда очиқ хирургик амалиётлар бажарилган бўлиб, шулардан 22 (15%) ҳолатда тикловчи аралашувлар, 95 (65,1%) ҳолатда эса реконструктив амалиётлар ўтказилган. Операциядан кейинги асоратлар 46 (39,3%) беморда юзага келди. Операциядан сўнг 11 (9,4%) бемор вафот этди.

Хулоса. Тикловчи ёки реконструктив операцияни танлаш ўт йўлининг шикастланишини аниқланганлиги муддати ва жойлашувига, чандиқли жараённинг тарқалганлигига ва беморнинг умумий аҳволига боғлиқдир. Интраоперацион шикастланиш ва/ёки торайишни хирургик даволашда асосий ишончли усул гепатикоеюностомия ҳисобланади.

Калит сўзлар: холецистэктомия, асоратлар, жигардан ташқари ўт йўллари, интраоперацион шикастланишлар, эндоскопик даволаш, хирургик даволаш.

Автор для корреспонденции:

Атаджанов Ш.К. – заместитель директора по научной работе и подготовке кадров, д.м.н.

Тел:+99890 001 4802

E-mail:atajanov@mail.ru

НОВАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

Ш.Ю. Сабилов¹, Д.З. Мухтаров², С.К. Алиджанов¹

¹Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

²Республиканский научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии, г. Ташкент

NEW SURGICAL TACTICS FOR MULTIPLE PULMONARY TUBERCULOSIS

Sh.Yu. Sabirov¹, D.Z. Mukhtarov², S.K. Alidjanov¹

¹Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers

²Republican Scientific and Practical Medical Center of Phthiology and Pulmonology, Tashkent

Резюме

Цель. Оценка эффективности усовершенствованной хирургической тактики при распространенном туберкулезе лёгких.

Материал и методы. В статье изучены результаты хирургического лечения у 157 больных распространенным туберкулезом легких. В основной группе у 97 больных использована новая хирургическая тактика – этапное хирургическое лечение. Контрольную группу составили 60 больных, которым была выполнена одноэтапная операция при распространенном процессе.

Результаты. Выполнение отсроченной видеоассистированной торакопластики через 3-4 недели после основного этапа операции позволило снизить частоту послеоперационных осложнений с 20,0% до 10,3%, тем самым повысить хорошую эффективность этапного хирургического лечения с 88,4% до 93,8%, снизить послеоперационную летальность с 5,0% до 1,0%. Жизненная ёмкость легких (ЖЕЛ) через год у больных основной группы в среднем составила $70,4 \pm 4,2\%$ к должному. Объем форсированного выдоха за первую секунду (FV_1) $69,7 \pm 7,7\%$ к должному, тогда как в контрольной группе $48,9 \pm 2,3\%$ и $43,4 \pm 2,3\%$ соответственно.

Заключение. Наиболее оптимальными сроками для выполнения разработанной отсроченной видеоассистированной торакопластики являются 3-4 недели после основного этапа операции. У больных основной группы после выполнения этапных операций наблюдалось более полное и стойкое улучшение показателей внешнего дыхания через год после операции.

Ключевые слова: распространенный туберкулез, хирургическое лечение, спирография, торакопластика, пульмонэктомия.

Abstract

Aim. Evaluation of the effectiveness of improved surgical tactics in advanced pulmonary tuberculosis.

Material and methods. The article examines the results of surgical treatment in 157 patients with advanced pulmonary tuberculosis. In the main group, 97 patients used a new surgical tactic - staged surgical treatment. The control group consisted of 60 patients who underwent a one-stage operation with a widespread process.

Results. Delayed video-assisted thoracoplasty 3-4 weeks after the main stage of the operation made it possible to reduce the incidence of postoperative complications from 20.0% to 10.3%, thereby increasing the good efficiency of staged surgical treatment from 88.4% to 93.8%, postoperative mortality from 5.0% to 1.0%. The lungs vital capacity (VC) after a year in patients of the main group averaged $70.4 \pm 4.2\%$ to the due value. Forced expiratory volume in the first second (FV_1) $69.7 \pm 7.7\%$ to the due, whereas in the control group $48.9 \pm 2.3\%$ and $43.4 \pm 2.3\%$, respectively.

Conclusion. The most optimal timing for the developed delayed video-assisted thoracoplasty is 3-4 weeks after the main stage of the operation. In patients of the main group, after performing staged operations, a more complete and stable improvement in the parameters of external respiration was observed one year after the operation.

Keywords: widespread tuberculosis, surgical treatment, spirometry, thoracoplasty, pneumectomy.

Актуальность

Внедрение в клиническую практику новых оперативных технологий и эффективных противотуберкулезных химиопрепаратов позволили расширить объем хирургической помощи для больных с распространенным туберкулезом легких [1, 8, 10]. В настоящее время основным видом хирургического вмешательства при туберкулезе легких являются резекционные вмешательства [2, 6]. Факторами развития рецидивов и послеоперационных осложнений после резекции легких и пневмонэктомии является несоответствие между объемами полости гемиторакса и остающейся легочной ткани, чрезмерное растяжение паренхимы резецированного или единственного легкого. По данным различных исследователей, частота послеоперационных рецидивов может быть от 7% до 28% [6, 9]. Вместе с тем у этого контингента больных расширение показаний к резекциям легких возможно при разработке эффективных и мало-травматичных методов коррекции объема гемиторакса [5, 7].

Больные распространенным туберкулезом легких представляют тяжелую категорию больных из-за низкой эффективности терапевтического лечения, так по данным литературы наилучший вариант – закрытие каверны при длительном лечении наступает только в 8-25%, а абациллирование мокроты до 52% [3, 4]. Все это убедительно подчеркивает важную роль и значение хирургического лечения распространенного туберкулеза легких и его актуальность на современном этапе развития фтизиатрии и фтизиохирургии.

Цель. Оценка эффективности усовершенствованной хирургической тактики при распространенном туберкулезе лёгких.

Материал и методы

Изучены клинические, рентгенологические, бактериологические и функциональные данные у 157 больных с распространенным туберкулезом легких. По тактике хирургического лечения по поводу распространенного туберкулеза легких больные разделены на 2 группы. У 97 больных основной группы произведены этапные операции. Контрольную группу составили 60 больных, которым была выполнена одноэтапная операция при распространенном процессе. Пульмонэктомия произведена у 103 больных, резекция легких и пульмонэктомия – у 5, трансстернальная окклюзия главного бронха и пульмонэктомия – 3, двусторонняя частичная резекция легких – у 5, резекция доли – 10, комбинированная резекция –

у 20, торакопластика – у 6, торакопластика с резекцией легких – у 5 больных.

Результаты и обсуждение

К характерным особенностям клинического течения заболевания следует отнести преобладание больных молодого возраста, продолжительные сроки легочного туберкулеза, высокую частоту фиброзно-кавернозного (86,9%) и двустороннего (43,3%) процесса, мультирезистентного (84,6%) туберкулеза, частые сопутствующие заболевания (24,2%), нарушения легочной вентиляции, патологию бронхов* (41,4%), выраженные морфологические изменения на стороне основного поражения и контрлатерального легкого, выраженные общую и бронхолегочную симптоматику, интоксикацию организма, легочного кровотечения и рецидивирующего кровохарканья у 24,8%, хроническую эмпиему плевры у 11,5%. После адекватной предоперационной подготовки в течение 1,5-2 мес. удалось достигнуть относительной стабилизации легочного туберкулеза у 131 больного (83,4%).

В основной группе на первом этапе, учитывая двустороннее поражение легкого, произведена частичная резекция контрлатерального легкого с последующей пульмонэктомией – у 5 больных, двусторонняя частичная резекция легких, – у 5, трансстернальная окклюзия главного бронха и пульмонэктомия – у 3, пульмонэктомия – у 58, комбинированная резекция – у 18, лобэктомия – у 8. На втором этапе произведена отсроченная видеоассистированная торакопластика, в том числе трёхреберная – у 6 больных, четырёхреберная – у 71, пятиреберная – у 15, шестиреберная – у 5 больных. Видеоассистированная отсроченная торакопластика произведена через 14-97 суток ($32,4 \pm 7,8$) после основного этапа операции.

Функциональные результаты операций в двух группах зависели от объема вмешательств и исходных показателей. В основной группе до операции среднее значение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) в % к должному составило $81,1 \pm 8,3\%$, объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) $79,6 \pm 0,7\%$. При обследовании через месяц после операции отмечено небольшое снижение всех средних показателей в сравнении с дооперационным. Среднее значение ЖЕЛ и $ОФВ_1$ к должной величине у больных основной группы было на $22,7 \pm 4,9\%$ и $23,7 \pm 2\%$ ниже дооперационного значения. В последующем в течение года отмечалось постепенное улучшение значений всех функциональных показателей. Через год после операции среднее значение ЖЕЛ и $ОФВ_1$ к должной величине со-

ставило $70,4 \pm 4,2\%$ и $69,7 \pm 7,7\%$ соответственно. В группе сравнения дооперационное среднее значение ЖЕЛ в % к должному составило $64,1 \pm 9,7\%$, ОФВ₁ $56 \pm 3\%$. Так же, как и в основной группе, при обследовании через месяц после операции отмечено небольшое снижение всех средних показателей в сравнении с дооперационным (среднее значение ЖЕЛ и ОФВ₁ к должной величине было на $18,1 \pm 4,2\%$ и $13,8 \pm 2,1\%$ ниже дооперационного значения). В последующем основные показатели функции внешнего дыхания оставались на одинаковом уровне, достигнув в год после операции ЖЕЛ $48,9 \pm 2,3\%$ и ОФВ₁ $43,4 \pm 2,3\%$. Таким образом, у больных основной группы в послеоперационном периоде наблюдалось более полное и стойкое увеличение показателей внешнего дыхания.

Послеоперационные осложнения развились у 22 больных (14,0%), в том числе в основной группе – у 10 (10,3%), в контрольной группе у 12 (20,0%). Необходимо отметить, что в основной группе послеоперационные осложнения преимущественно возникли после комбинированных резекций, а в контрольной группе – после пульмонэктомии. Проводимыми терапевтическими мероприятиями и повторными операциями послеоперационные осложнения полностью ликвидированы у 11 больных (50,0%), в том числе у 6 в основной и у 5 – в контрольной группе. Необходимо отметить, что в основной группе раннее выполнение отсроченной видеоассистированной торакоскопии (ВАТС) с торакопластикой позволило ликвидировать послеоперационные осложнения до развития нагноительного процесса в плевральной полости. 6 больных выписаны с ограниченной остаточной полостью. Некоторые осложнения представляют большую опасность для жизни больных и нередко служат основной причиной послеоперационной летальности, которая наблюдалась у 4 больных. Ближайшая хорошая эффективность хирургического лечения с учетом ликвидации послеоперационных осложнений установлена у 144 больных (91,7%). По клиническим и рентгенологическим данным через 1-1,5 мес. после операций на стороне вмешательства установлено равномерное уменьшение объема грудной клетки за счет сужения межреберных промежутков, подъема диафрагмы и формирования фиброторакса. Смещение органов средостения наблюдалось только у больных контрольной группы. В основной группе смещение органов средостения ликвидировано за счет выполнения видеоассистированной отсроченной торакопластики. Удовлетворительные результаты у 5 больных (3,2%) были обусловлены послеоперационными осложнениями. Неудовлетворительные резуль-

таты констатированы у 4 больных (2,5%). Причиной такого исхода служили эмпиема остаточной плевральной полости, а также обострение туберкулезного процесса в оперированном и контрлатеральном легком с клиническими проявлениями и дыхательной недостаточностью. Госпитальная летальность наступила у 4 больных (2,5%). Необходимо отметить, что в основной группе эффективность хирургического лечения выше (93,8%), чем в контрольной группе (88,4%), а летальность в основной группе (1,0%) ниже, чем в контрольной группе (5,0%).

После окончания полного курса химиотерапии в контингенте больных остаются большой удельный вес фиброзно-кавернозной формы туберкулеза, инфильтративного туберкулеза легких с распадом, туберкулом с распадом, а также высокая частота больных с активным туберкулезом легких, что является крайне эпидемиологический опасным. Применение новой хирургической тактики – этапных хирургических вмешательств этой категории больных позволит значительно улучшить качество жизни, достоверно повысить эффективность хирургического лечения, а также снизить количество инвалидностей.

Выводы

Наиболее оптимальными сроками для выполнения разработанной отсроченной видеоассистированной торакопластики являются 3-4 недели после основного этапа операции, которые позволяют снизить частоту послеоперационных осложнений с 20,0% до 10,3%.

У больных основной группы после выполнения этапных операций наблюдалось более полное и стойкое улучшение показателей внешнего дыхания через год после операции. Так, ЖЕЛ через год у больных основной группы в среднем составило $70,4 \pm 4,2\%$ к должному, ОФВ₁ $69,7 \pm 7,7\%$ к должному, тогда как в контрольной группе $48,9 \pm 2,3\%$ и $43,4 \pm 2,3\%$ соответственно.

Применение рекомендуемой хирургической техники и тактики с использованием миниинвазивной торакоскопической технологии, позволяет получить хорошую эффективность этапного хирургического лечения в 93,8% наблюдений с летальностью в 1,0%, тогда как в контрольной группе эффективность лечения составила 88,4%, с летальностью в 5,0%.

Литература

1. Асанов Б.М. Малоинвазивные методы хирургического лечения двустороннего деструктивного туберкулеза легких: Автореф. Дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2010:45
2. Бобков И.К., Тарараев И.С., Старина В.В. Хирургическое лечение хронического

- распространенного, осложненного фиброзно-кавернозного туберкулеза легких // IV съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров: Тез. докл.- Йошкар-ола, 1999:162.591
3. *Винокурова М.К.* Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Саха. Туберкулез и болезни лёгких. 2011; 4:87–88.
 4. *Волобуева Е.М., Севастьянова Н.А., Федосеева П.Е., Никифорова Н.С.* Клинические аспекты лекарственно-устойчивого туберкулеза легких по материалам противотуберкулезного диспансера//Туберкулез и болезни лёгких. 2011; 4:91–92.
 5. *Гиллер Д.Б., Садовникова С.С., Папков А.В.* Опыт выполнения видеоассистированных оперативных вмешательств большого объема в клинике туберкулеза легких. IX съезд фтизиатров России. Туберкулез и болезни лёгких. 2011;5:102
 6. *Кариев Т.М., Абулкасимов С.П., Сабиров Ш.Ю., Иргашов А.А.* Хирургическое лечение больных туберкулезом легких при неэффективности программы DOTS. Медицинский журнал Узбекистана. 2008; 6:10–11
 7. *Краснов Д.В., Скворцов Д. А., Краснов В. А., и др.* Миниинвазивная коллапсохирургия в комплексном лечении больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Украинский пульмонологический журнал. 2013; 3:152.
 8. *Мартель И. И.* Видеоторакоскопия в лечении туберкулеза органов дыхания у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд мед. наук. Москва, 2008:21.
 9. *Ni C.X.* Surgical treatment of destructive pulmonary tuberculosis // Chung Hua Chnek. Ho hu hsi tsa Chih. 1990;13(2):74–75.
 10. *Odríguez M. et al.* Surgery for pulmonary tuberculosis. Review of 33 operated patients. Rev. Med. Chil. 2009;137(2):234–239.

ТАРҚАЛГАН ЎПКА СИЛИДА ЯНГИ ХИРУРГИК ТАКТИКА

Ш.Ю. Сабиров, Д.З. Мухтаров, С.К. Алиджанов

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази
Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология илмий-амалий
тиббиёт маркази, Тошкент ш.

Хулоса

Мақсад. Тарқалган ўпка силида такомиллаштирилган хирургик тактиканинг самарадорлигини баҳолаш.

Материал ва услублар. Тарқалган ўпка силига чалинган 157 нафар беморни хирургик даволаш натижалари ўрганилган. Асосий гуруҳга кирган 97 та беморда янги хирургик тактика, яъни босқичли хирургик даволаш қўлланилган. Назорат гуруҳидаги 60 нафар беморда тарқалган ўпка сили бўйича бир босқичли амалиёт ўтказилган.

Натижалар. Амалиётнинг асосий босқичидан сўнг 3–4 ҳафта ўтказилган кечиктирилган видеоассист торакопластикани бажариш операциядан сўнг асоратлар миқдорини 20,0%дан 10,3%гача камайтиришга ва бу орқали босқичли хирургик даво тактикасининг яхши натижалари сонини 88,4%дан 93,8%гача оширишга ҳамда амалиётдан сўнгги ўлим кўрсаткичини 5,0%дан 1,0%гача пасайтиришга имкон берди. Асосий гуруҳда амалиётдан сўнг бир йил ўтказилган ўпканинг ҳаётий ҳажми метёрий кўрсаткичининг $70,4 \pm 4,2\%$ ни, биринчи сонияда изчил нафас чиқариш ҳажми эса $69,7 \pm 7,7\%$ ни ташкил қилди, ҳолбуки, ушбу кўрсаткичлар назорат гуруҳида тегишли равишда $48,9 \pm 2,3\%$ ва $43,4 \pm 2,3\%$ да сақланиб қолди.

Хулоса. Амалиётнинг асосий босқичидан сўнг 3–4-ҳафтала ишлаб чиқилган кечиктирилган видеоассист торакопластикани бажариш учун энг мақбул муддат ҳисобланади. Тарқалган ўпка силида икки босқичли хирургик тактика амалиётнинг эрта ва узоқ муддатлардаги натижаларга ижобий таъсир қилади.

Калит сўзлар: тарқалган сил, хирургик даво, спирография, торакопластика, пульмонэктомия.

Автор для корреспонденции:

Сабиров Шавкат Юсупович – доцент кафедры фтизиатрии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии. Тел.: 97-744-84-55

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИИ У БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

Б.Т. Даминов¹, Ж.О. Ортикбоев²

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт,

²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почки

CLINICAL ASSESSMENT OF ARTERIAL HYPOTONIA IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

B.T. Daminov¹, J.O. Ortikboyev²

¹Tashkent Pediatric Medical Institute,

²Republican specialized scientific and practical medical center for nephrology and kidney transplantation

Резюме

Цель. Определить условия возникновения гипотензии и оценить особенности ее течения у пациентов, получающих лечение на программном гемодиализе.

Материал и методы. Обследовано 102 пациента (59 женщин и 43 мужчин) с хронической болезнью почек (ХПН) на терминальной стадии. Средний возраст пациентов составил $50,3 \pm 2,4$ года. Пациенты были разделены на 3 клинические группы в зависимости от частоты эпизодов интрадиалитической гипотензии (ИДГ). В 1-ю группу вошли 39 пациентов с относительно редкими эпизодами ИДГ (в среднем менее 2 эпизодов в месяц в течение 1 года наблюдения). Во 2-ю группу вошли 32 пациента с частыми эпизодами ИДГ (в среднем 2 и более эпизода в месяц в течение 1 года наблюдения). В 3-ю группу (контрольную) вошел 31 пациент без эпизодов ИДГ за 1 год наблюдения.

Результаты. У пациентов с диабетической нефропатией внутрирадиализная гипотензия наблюдалась в 2,6 раза чаще, чем у пациентов с хроническим гломерулонефритом, и в 5,3 раза чаще, чем у пациентов с поликистозом почек ($p < 0,01$). Режим гемодиализа не оказывает существенного влияния на частоту ИДГ.

Ключевые слова: артериальная гипотензия, гипогидратация, среднее артериальное давление, гемодиализ.

Abstract

Aim. To determine the conditions for the occurrence of intradialysis hypotension (IDH) and to assess the features of its course in patients receiving treatment with programmed hemodialysis.

Material and methods. Examination of 102 patients (59 women and 43 men) with stage 5 chronic kidney disease (CKD) was carried out. The average age of the patients was 50.3 ± 2.4 years. The patients were divided into 3 clinical groups depending on the frequency of IDH episodes. Group 1 included 39 patients with relatively rare episodes of IDH (on average, less than 2 episodes per month for 1 year of follow-up). Group 2 included 32 patients with frequent episodes of IDH (on average, 2 or more episodes per month for 1 year of follow-up). Group 3 (control group) consisted of 31 patients without IDH episodes during 1 year of observation.

Results. In patients with diabetic nephropathy, IDH was observed 2.6 times more often than in patients with chronic glomerulonephritis, and 5.3 times more often than in patients with polycystic kidney disease ($p < 0.01$). The mode of hemodialysis does not significantly affect the frequency of IDH.

Key words: arterial hypotension, hypohydration, mean arterial pressure, hemodialysis.

In the world, there is a steady increase in the number of patients with chronic renal failure (CRF). In Uzbekistan, in the last decade, chronic renal failure has been registered with a frequency of 100-600 people per 1 million of the population. Since the information on the prevalence of CRF is based on the data of referrals or information from dialysis centers, the true prevalence of CRF may be underestimated [1,9]. Over the past five years, the number of patients on renal replacement therapy in the world has increased by more than 25% and currently stands at more than 2 million people. The largest increase in the number of such patients was recorded in developing countries [2,8]. Arterial hypotension induced by the hemodialysis procedure increases the risk of vascular access thrombosis. The presence of episodes of intradialytic hypotension (IDH) also affects the development of atrophy of the frontal lobes of the brain, which leads to functional neurological disorders and a deterioration in the quality of life. Currently, there is no doubt about the unfavorable prognostic value of IDH. According to the results of a multicenter prospective study, which included 1244 patients, it was revealed that IDH is an independent risk factor for two-year mortality [3].

Intradialysis hypotension is the most common complication of HD in patients with stage 5 chronic kidney disease (dialysis) CKD 5D receiving programmed hemodialysis treatment. This type of hypotension is considered a common problem not only because it accompanies up to 20-30% of all HD procedures, but also due to the fact that in 17.8% of cases symptomatic SAG required medical intervention [4]. that SAG, which occurs during the HD procedure, leads to ischemia of vital organs, including the heart and brain. Severe SAG causes a violation of local contractility of the myocardium and its "stunning", which, with frequent repetition, leads to fibrosis, systolic dysfunction and increased cardiovascular mortality [5,6,7]. They are one of the main reasons for the decline in the quality of life of patients on programmed HD, and can lead to other more severe complications such as heart attacks and strokes [2-4]. In the population of dialysis patients, an extremely high mortality rate from cardiovascular diseases has been established [5]. In Uzbekistan, in 2019, mortality from cardiovascular pathology was 54.5% [6]. The onset of these symptoms does not depend on age, i.e. typical for both young and elderly patients, as well as for any initial

renal pathology [7]. Compensatory mechanisms, such as peripheral vascular resistance, heart rate, mobilization of deposited blood, etc., are not always effective, which leads to imbalance of fluid and electrolytes in the vascular bed and interstitial fluid. Therefore, maintenance of intravascular volume is one of the priority tasks in hemodialysis [8,12]. An equally important circumstance is the increased risk of thrombosis and "loss" of vascular access in the event of SAH [10,11].

Objective of the study

To determine the conditions for the occurrence of intradialysis hypotension and to assess the features of its course in patients receiving treatment with programmed hemodialysis.

Material and methods

Examination of 102 patients (59 women and 43 men) with stage 5 CKD was carried out. The average age of the patients was 50.3 ± 2.4 years. The study was carried out on the basis of hemodialysis departments of the Republican Scientific and Practical Center for Nephrology and Transplantation. The patients were divided into 3 clinical groups depending on the frequency of IDH episodes. Group 1 included 39 patients with relatively rare episodes of IDH (on average, less than 2 episodes per month for 1 year of follow-up). Group 2 included 32 patients with frequent episodes of IDH (on average, 2 or more episodes per month for 1 year of follow-up). Group 3 (control group) consisted of 31 patients without IDH episodes during 1 year of observation. There were no significant intergroup differences in age. The development of chronic renal failure was due to: chronic glomerulonephritis in 51.0%, diabetic nephropathy in 13.7%, polycystic kidney disease in 8.8%, hypertension in 6.9%, in natal renal dysplasia in 5.9%, chronic pyelonephritis in 3.9%, other diseases (renal amyloidosis, gouty nephropathy, bilateral renal artery stenosis, chronic tubulointerstitial nephritis, unspecified causes in 9.8% of patients. Clinical and anamnestic data were studied in detail. The nature of drug therapy was assessed. Based on the data obtained with anthropometry, the body mass index (BMI) was calculated.

We analyzed the features of the hemodialysis procedure, which can affect the likelihood of IDH development (frequency and duration of hemodialysis sessions, the composition of the

dialysis fluid, the type of dialyzer, the volume of ultrafiltration. indicatorKt / V.

Results and discussion

71 patients of the 102 patients included in the study, had episodes of IDH within 1 year, including 32 people with frequent episodes of IDH (on average, 6.59 ± 0.87 per month) and 39 people with relatively rare episodes of IDH (on average, 0.87 ± 0.14 per month). Patients without episodes of IDH (31 people) made up the control group. The differences in the incidence of IDH in men and women were not statistically significant (2.2 ± 1.2 and 3.8 ± 0.9 episodes per month, respectively). In our study, we assessed the relationship between the age of patients and the average monthly number of IDH episodes. Analysis of the data of all 102 patients revealed no statistically significant correlations ($r_s = -0.098$, $p > 0.1$). However, it should be noted that the nosological structure of CKD stage 5 differed significantly in individual age groups. by the number of nosological subgroups of patients with chronic glomerulonephritis ($n = 52$) and found in it a positive correlation of average strength between the average monthly number of IDH episodes for 1 year of follow-up and the age of patients ($r_s = 0.342$; $p = 0.028$).

The results of the study showed that the most frequent episodes of IDH are observed in patients with diabetic nephropathy. The relative risk of developing IDH in patients with chronic glomerulonephritis is 62% less, and in patients with polycystic kidney disease, 81% less. Most of the observed patients received hemodialysis 3 times a week. 5 of 71 patients with IDH episodes (7.0%) were on two hemodialysis sessions. The average monthly number of IDH episodes and relative changes in blood pressure during the hemodialysis procedure in these patients did not differ significantly from other patients, however, it was impossible to make a correct comparison due to the small size of the group, as well as differences in age, body weight, and other clinical and laboratory parameters. In general, according to our data, the hemodialysis regimen did not significantly affect the incidence of IDH. However, we do not exclude that this factor may be important in situations where the existing recommendations for determining the adequacy and dose of hemodialysis are not followed.

As can be seen from the results obtained, the frequency of episodes of intradialysis hypotension was interrelated with the duration of treatment with programmed hemodialysis and the nature of the underlying disease. In patients with diabetic nephropathy, intradialysis hypotension was

observed 2.6 times more often than in patients with chronic glomerulonephritis, and 5.3 times more often than in patients with polycystic kidney disease ($p < 0.01$). Thus, patients with frequent episodes of intradialysis hypotension, correction of malnutrition and monitoring of serum albumin levels are necessary. In patients with more than 2 episodes of intradialysis hypotension per month, special attention should be paid to the correction of anemia and dyslectrolythemia. At the same time, when assessing risk factors for intradialysis hypotension, one should take into account the relative indicators of interdialysis weight gain and ultrafiltration volume (the ratio of their absolute values to the "dry" weight).

Литература

1. *Janssen I., Heymsfield S.B., Baumgartner R.N., Ross R. J. Appl. Physiol.*, 2000;89(2):465–471.
2. *Gilevich A.V.* Cutaneous electrical impedance measurement in assessing the adequacy of general anesthesia: author. dis. Cand. Med. sciences. Novosibirsk, 1996:18.
3. *Fedorova Yu.Yu.* Factors influencing the frequency of intradialysis hypotension in patients receiving treatment with programmed hemodialysis. Materials of the XVI All-Russian Medical and Biological Conference of Young Researchers «Fundamental Science and Clinical Medicine - Man and His Health». Saint-Petersburg, 2013;424-425.
4. *Chang T.I., Paik J., Greene T. et al.* Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(8):1526-1533.
5. *Flythe J.E., Inrig J.K., Shafi T., et al.* Association of intradialytic blood pressure variability with increased all-cause and cardiovascular mortality in patients treated with long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(6):966-974.
6. *Flythe J.E., Xue H., Lynch K.E., et al.* Association of mortality risk with various definitions of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(3):724-34.
7. *Gabrielli D., Kristal B., Katzarski K., et al.* Improved intradialytic stability during haemodialysis with blood volume-controlled ultrafiltration. *J Nephrol* 2009;22(2):232-240.
8. *Korkor A.B., Bretzmann C.M., Eastwood D.E.* Effect of dialysate temperature on

- intradialytic hypotension. Dial Transplant 2010;39(9):377-385.
9. Pakfetrat M., RoozbehShahroodi J., Malek-makan L., et al. Is there an association between intradialytic hypotension and serum magnesium changes? Hemodial Int. 2010;14(4):492-497.
10. Pakfetrat M., RoozbehShahroodi J., Malek-makan L., et al. Is there an association between intradialytic hypotension and serum magnesium changes? Hemodial Int. 2010;14(4):492-497.
11. Phillipps L.M, Harris D.C. Review: modeling the dialysate. Nephrol. (Carlton). 2010;15(4):393-398.
12. Charra B. «Dry weight» in dialysis: the history of a concept. Nephrol. Dial. Transplant. 2013;13(7):1882-1885.

ГЕМОДИАЛИЗДАГИ БЕМОРЛАРДА АРТЕРИАЛ ГИПОТОНИЯНИ КЛИНИК БАҲОЛАШ

Б.Т. Даминов¹, Ж.О. Ортикбоев²

¹Тошкент педиатрия тиббиёт институти,

²Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантацияси
илмий-амалий тиббиёт маркази

Хулоса

Мақсад. Дастурли гемодиализ олаётган беморларда артериал гипотензиянинг пайдо бўлиш сабаблари ва кечиши хусусиятларини ўрганиш.

Материал ва услублар. Терминал босқичдаги сурункали буйрак етишмовчилиги (СБЕ) бўлган 102 нафар бемор (59 аёл ва 43 эркак) текширилган. Беморлар ўртача $50,3 \pm 2,4$ ёшда бўлган. Интрадиалитик гипотензия (ИДГ) хуружларининг қайталаниш миқдорига қараб беморлар 3 та клиник гуруҳга бўлинган: 1-гуруҳга 1 йил давомида ойига ўртача 2 та хуруждан кам учрайдиган 39 нафар киритилди, 2-гуруҳга охириги 1 йил кузатувлар давомида ойига 2 ва ундан ортиқ хуружлар қайд қилинган 32 киши, 3-гуруҳга (назорат гуруҳига) 1 йил ичида бирор марта ИДГ кузатилмаган 31 нафар шахс киритилди.

Натижалар. Диабетик нефропатия асосида ривожланган СБЕда сурункали гломерулонефритли беморларга нисбатан ИДГ 2,6 мартаба ва буйраклар поликистози бор беморларга нисбатан 5,3 мартаба кўпроқ ривожланган ($p < 0,01$). Гемодиализ тартиби ИДГ ривожланиш миқдорига сезиларли таъсир кўрсатмаган.

Калит сўзлар: артериал гипотензия, гипогидратация, ўртача артериал босим, гемодиализ.

Автор для корреспонденции:

Даминов Ботир Тургунпулатович – доктор медицинских наук.

E-mail: mail@TASHPMI.uz

ЗНАЧИМОСТЬ ГЕНОМНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ 318С>Т И 49А>G ГЕНА СТЛА-4 В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ

Ф.И. Иноятова, Г.З. Иногамова, Ф.Г. Абдуллаева, Н.К. Валиева, Н.А. Икрамова,
Х.М. Кадырходжаева, А.Х. Ахмедова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр педиатрии, Ташкент

SIGNIFICANCE OF GENOMIC POLYMORPHISMS 318C>T AND 49A>G OF THE CTLA-4 GENE IN THE PROGRESSION OF CHRONIC HEPATITIS B IN CHILDREN

F.I. Inoyatova, G.Z. Inogamova, F.G. Abdullaeva, N.K. Valieva, N.A. Ikramova,
Kh.M. Kadyrkhodjaeva, A.KH. Akhmedova

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Tashkent

Резюме

Цель. Установить ассоциативные взаимосвязи полиморфизмов rs231775 (+49A>G) и rs5742909 (+318C>T) гена СТЛА-4 в развитии прогрессирующих форм течения хронического гепатита В (ХГВ) у детей.

Материал и методы. Под наблюдением находились 100 больных детей, больных ХГВ, в возрасте 4-18 лет, мальчиков – 64, девочек – 36. Длительность заболевания составила 7,5±0,2 года, из которых большинство (66) детей были с длительными сроками ХГВ (свыше 6 лет). Вирусологическая верификация проводилась методами ИФА (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HCVAb, HDVAb) и ПЦР RealTime (HBV-DNA). Генотипирование проводилось методом PCR-RFLP анализа rs231775 (+49A>G) и rs5742909 (+318C>T) полиморфизмов гена СТЛА-4.

Результаты. Исследование генетического полиморфизма +49A>G (rs231775) и +318C>T (rs5742909) гена СТЛА-4 у больных детей ХГВ выявило ассоциации только с носительством полиморфного варианта +49A/G. Носительство G-аллеля в гомозиготной мутантной +49GG-позиции предполагало развитие тяжелых форм с прогрессирующим течением и высокую вероятность исхода заболевания в цирроз печени. Выявленная у мальчиков высокая экспрессия минорного G-аллеля гена СТЛА-4, особенно в гомозиготной мутантной вариации +49GG, объясняет феномен высокой частоты поражения мальчиков гепатотропной вирусной инфекцией.

Заключение. Носительство мутантной вариации +49GG можно рассматривать в числе HOST-факторов по прогнозированию неблагоприятных исходов ХГВ.

Ключевые слова: хронический гепатит В, ген СТЛА-4, полиморфизмы rs231775 (+49A>G) и rs5742909 (+318C>T), клиника, дети.

Abstract

Aim. To establish the associative relationships of the rs231775 (+ 49A>G) and rs5742909 (+ 318C>T) polymorphisms of the CTLA-4 gene in the development of progressive forms of chronic hepatitis B (CHB) in children.

Material and methods. The study included 100 sick children with CHB at the age of 4-18 years, boys - 64, girls - 36. The duration of the disease was 7.5 ± 0.2 years, of which most (66) children were with long-term CHB (over 6 years). Virological verification was carried out by ELISA (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HCVAb, HDVAb) and RealTime PCR (HBV-DNA). Genotyping was performed by PCR-RFLP analysis of rs231775 (+ 49A>G) and rs5742909 (+ 318C>T) CTLA-4 gene polymorphisms.

Results. The study of the genetic polymorphism + 49A> G (rs231775) and + 318C>T (rs5742909) of the CTLA-4 gene in CHB sick children revealed associations only with the carriage of the + 49A/G polymorphic variant. Carriage of the G allele in the homozygous mutant + 49GG position suggested the development

of severe forms with a progressive course and a high probability of the outcome of the disease in liver cirrhosis. The high expression of the minor G-allele of the CTLA-4 gene, revealed in boys, especially in the homozygous mutant variation + 49GG, explains the phenomenon of the high incidence of hepatotropic viral infection in boys.

Conclusion. The carriage of the + 49GG mutant variation can be considered among the HOST factors for predicting unfavorable outcomes of CHB.

Keywords: chronic hepatitis B, CTLA-4 gene, rs231775 (+ 49A>G) and rs5742909 (+ 318C>T) polymorphisms, clinic, children.

УДК : 575.174.015.3

Проблема хронической вирусной патологии печени обусловлена широкой распространенностью (от 3% до 47% в зависимости от географических зон мира), поражением наиболее подверженных к хронизации заболевания групп населения – детской популяции (до 64,7%), высокой стоимостью и ограниченной эффективностью лечения, а также прогнозируемым в ближайшие 20 лет значительным ростом прогрессирующих форм с формированием цирроза печени (30-70%) и гепатоцеллюлярной карциномы (5-42%), ведущих к снижению качества жизни больных, ранней инвалидизации и летальным исходам (2,7-5,4% всех случаев детской смертности) [1;3;4;6]. Среди этиологических причин у детей на первое место выступает HBV-инфекция в силу невозможности элиминации вируса из ткани печени и развития мутантных форм течения гепатита, нередко обуславливающих прогрессирующее течение [3]. Прогрессирование заболевания связано преимущественно не только с вирусологическими факторами, но и с особенностями макроорганизма – кодируемым генетическим фондом. При этом патологические процессы, в том числе фиброгенез, регулируются определенными специфическими генами, полиморфизм которых обуславливает особенности развития и темпы прогрессирования заболеваний. В их числе рассматривается ген CTLA-4 – триггер таких патологических процессов, как апоптоз, пролиферация и дифференциация, опосредованных через каскад иммунопатологических реакций [2;5;14]. По своей сути, CTLA-4 является ингибирующим рецептором, который ограничивает Т-клеточную активацию. Его генные модификации (-318C/T, 49G/A, 7-30A/T и др.) ассоциированы с разной степенью CTLA-4-опосредованного влияния на Т-клеточную активацию и ответом на интерферонотерапию [7;10;12], а также с повышенным риском хронизации инфекции [9;11;13]. Паллиативность вопроса обусловлена недостаточностью исследовательских работ в отношении влияния поли-

морфных маркеров генетических детерминант CTLA-4 на течение хронического гепатита В (ХГВ), отсутствием информативно-диагностических и прогностических критериев прогрессирования заболевания у детей. Таким образом, решение многих вопросов данной проблемы возможно на стыке с молекулярной медициной, занимающейся изучением механизмов развития, предрасположенности к прогрессированию, предупреждения и лечения болезней. Данные факты подчеркивают актуальность изучения данной проблемы для решения таких важных понятий, как увеличение продолжительности и улучшение качества жизни детей, больных ХГВ.

Цель. Установить ассоциативные взаимосвязи полиморфизмов rs231775 (+49A>G) и rs5742909 (+318C>T) гена CTLA-4 в развитии прогрессирующих форм течения хронического гепатита В у детей.

Материал и методы

Под наблюдением находились 100 детей, больных ХГВ, в возрасте 4-18 лет, мальчиков 64, девочек 36. С минимальной активностью гепатита были 12 детей, умеренной – 36 и выраженной – 52. Длительность заболевания составила 7,5±0,2 года, из которых большинство (66) детей были с длительными сроками ХГВ (свыше 6 лет). Диагноз устанавливался на основании общепринятых клинико-биохимических и инструментальных обследований. Вирусологическая верификация проводилась методами ИФА (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HCVAb, HDVAb) с использованием наборов фирмы «HUMAN» (Германия) на аппарате «MULTISCANFC» и ПЦР Real Time (HBV-DNA) с гибридационно-флуоресцентной детекцией на амплификаторе «BIO-RADiQ5» (USA) с использованием наборов «АмплиСенсRHBV-FL» (Россия). Генотипирование проводилось методом PCR-RFLP анализа rs231775 (+49A>G) и rs5742909 (+318C>T) полиморфизмов гена CTLA-4. Праймеры рестриктазы для определения полиморфизма A49G и C318T генов CTLA-4 выбраны с помощью онлайн-программ NCBI PrimersTool и Nebcutter. ПЦР – амплификация проводилась с использованием набо-

ра PCRCore (Изоген, Россия). Вес рестрицированных продуктов: AA – здоровый генотип – 162 bp/21bp; AG – гетерозиготный генотип – 162 bp/91bp/71bp; GG – мутантный генотип – 91bp/71bp; CC – здоровый генотип – 226bp/21bp; CT – гетерозиготный генотип – 226bp/130bp/96bp /21bp и TT – мутантный генотип – 130 bp/96 bp/21bp. Контрольная группа – 30 практически здоровых детей.

Результаты

Генотипирование полиморфизма rs5742909 (+318C>T) гена CTLA-4 у больных детей и практически здоровых показало отсутствие ассоциативных взаимосвязей, т.е. все больные дети и здоровые доноры были носителями здорового гомозиготного генотипа +318CC (табл. 1). Исследование полиморфизма rs231775 (+49A>G) позволило выявить наличие ассоциативных связей с геном CTLA-4 у больных детей с частотой генотипов: гомозиготного AA в 34% случаях, гетерозиготного AG – в 46% и мутантного GG – в 20% случаях. При этом статистическая значимость к здоровым донорам была получена в гомозиготных вариантах носительства (AA и GG, $p < 0,05$). В целом для здоровых доноров был характерен гомозиготный +49AA-генотип (66,6%, $p < 0,05-0,01$ к генотипам +49AG и +49GG).

Внутригрупповой анализ частот аллелей гена CTLA-4 в исследуемых группах выявил ассоциативную связь G-аллеля с хроническим гепатитом В (табл. 2), где его частота достоверно превышала показатель здоровых детей (63,3% против 45%, $p < 0,02$) и, носительства A-аллеля среди здоровых детей ($p < 0,001$). Это свидетельствовало о более высокой G-экспрессии гена CTLA-4 в условиях персистенции HBV-инфекции и указывало на избыточное вовлечение в патологический процесс активированных Т-клеток. Если учесть, что преобладающим иммунным ответом является активация Т-лимфоцитов, которые отвечают за высвобождение цитокинов и скоординированный лизис инфицированных клеток [8], то можно предположить последствия неправильной индукции и регуляции Т-клеток со стороны CTLA-4, формирующих в целом течение заболевания.

Анализ распределения генотипов CTLA-4 в зависимости от активности ХГВ (рис.1) показал, что у детей с минимальной активностью заболевания характерно выявлялись только гомозиготный (здоровый) +49AA (50%) и гетерозиготный +49AG (50%) генотипы ($p < 0,001$ к мутантному +49GG генотипу (рис. 1). Для детей с умеренной активностью был свойствен гетерозиготный +49AG-генотип (55,6%, $p < 0,01$ к генотипу GG), на втором месте находился +49AA-генотип (33,3%) и на последнем – +49GG-генотип (11,1%).

Таблица 1. Частота генотипов CTLA-4 у детей, больных ХГВ и здоровых доноров, %, $M \pm m$

Объект	Полиморфизм гена CTLA-4					
	A49G(rs231775)			C318T(rs5742909)		
	AA	AG	GG	CC	CT	TT
Дети, больные ХГВ, n=100	34,0±6,6	46,0±7,0 ^c	20,0±5,6	100	-	-
Здоровые дети доноры, n=30	66,6±8,6 ^a	30,0±8,3 ^c	3,3±3,2 ^b	100	-	-

Примечание: – достоверность различий к группе детей здоровых доноров;

^a – между генотипами AA/AG, ^b – AA/GG, ^c – AG/GG ($p < 0,05-0,01$).

Таблица 2. Частота аллелей гена CTLA-4 у обследованных детей, $M \pm m$

Аллель	Дети, больные ХГВ n=196		Здоровые дети-доноры n=60		P 1-2
	абс.ч	%	абс.ч	%	
CTLA-4 49A	72	36,7±3,4	33	55,0±6,4	<0,02
CTLA-4 49G	124	63,3±3,4 ^λ	27	45,0±6,4	<0,02

Примечание: Достоверность различий: P – между исследуемыми группами; λ – между аллелями A и G ($p < 0,001$); p – общее количество аллелей.

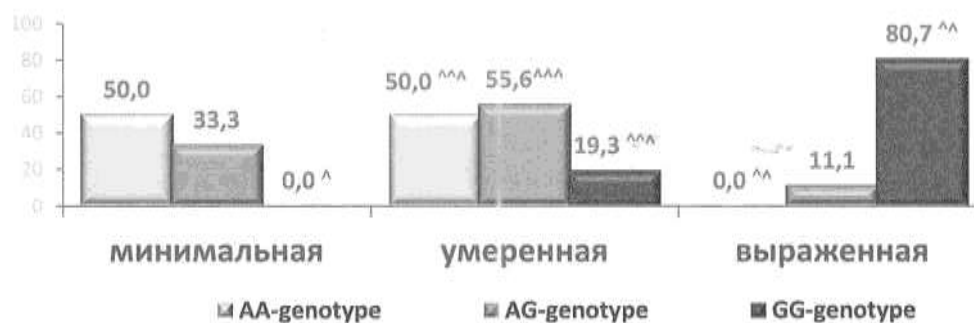


Рис. 1. Частота генотипов полиморфизма +49AGгена CTLA-4 в зависимости от активности ХГВ у детей, %
Примечание: Достоверность различий между генотипами: [^] – AA/AG; ^{^^} – AA/GG; ^{^^^} – AG/GG ($p < 0,05-0,001$)

При выраженной активности подавляющее большинство (80,7%) больных детей были носителями гомозиготного мутантного +49GG-генотипа ($p < 0,001$), что ассоциировалось с более высокой базовой воспалительной активностью ХГВ данного генотипа и в частности, G-аллеля. Объяснение данному феномену, по-видимому, является то, что G-аллель в условиях мутации связан с уменьшением контроля Т-клеточной активации за счет изменения avidности связывания молекулы CTLA-4 с корецептором антиген-презентирующих клеток B7.2 (CD86), таким образом, способствуя формированию интенсивной воспалительной реакции организма, аутоиммунных процессов, усиления фибротических и апоптических феноменов в тканях [3;12].

Согласно законам эпигенетической теории о гендерных различиях в риске развития заболеваний, предопределенных генетикой, в основе которых могут лежать различные нарушения механизмов геномного импринтинга, изменения в молекулах нуклеиновых кислот и др., приводящих к фенотипическим мутациям с последствием формирования течения заболевания, нами проанализировано распределение генотипов и аллелей гена CTLA-4 в зависимости от пола больных детей. Так, раскладка генотипов согласно половым различиям показала (табл. 3), что у мальчиков достоверно превалировало носительство гомозиготного мутантного +49GG-

генотипа (62,5%, $p < 0,05-0,001$ к генотипам +49AA – 3,1% и +49AG – 34,3%), тогда как у девочек практически с одинаковой частотой выявлялись генотипы +49AA (44,4%) и +49AG (38,9%). Гендерные различия характеризовались взаимосвязями у мальчиков с G-аллелем (72% против 27,9% A-аллеля, $p < 0,001$), особенно в гомозиготном варианте носительства, что отчасти может доказывать феномен высокой частоты поражения мальчиков гепатотропной HBV-инфекцией, т.к. именно G-аллель является основным регулятором Т-клеточной активации иммунитета. У девочек же превалировало носительство A-аллеля (60% против 40% G-аллеля, $p < 0,02$), который в гомозиготном варианте представляет собой здоровый генотип и не является доминантным в механизмах рецепторного аппарата регуляторных Т-лимфоцитов.

Предположение о соотношении G-аллеля, особенно в GG-гомозиготной мутантной позиции, с развитием тяжелых форм заболевания подтверждалось изучением специфики клинического течения ХГВ в зависимости от носительства генотипов +49A/G CTLA-4 (рис. 2). Так, в числе носителей +49GG-генотипа преобладали больные дети с прогрессирующим течением и выраженной активностью заболевания (90% и 100% соответственно, $p < 0,05-0,01$ к другим группам). У детей с носительством гетерозиготного +49AG-генотипа прогрессирование ХГВ реги-

Таблица 3. Частота генотипов полиморфизма 49A/G гена CTLA-4 в зависимости от пола больных детей, %, (M±m)

Дети, больные ХГВ					
Мальчики, n=64			Девочки, n=36		
Genotype CTLA-4 49 A/G					
AA	AG	GG	AA	AG	GG
3,1±2,1	34,3±5,9	62,5±6,0	44,4±8,2	38,9±8,1	16,7±6,2

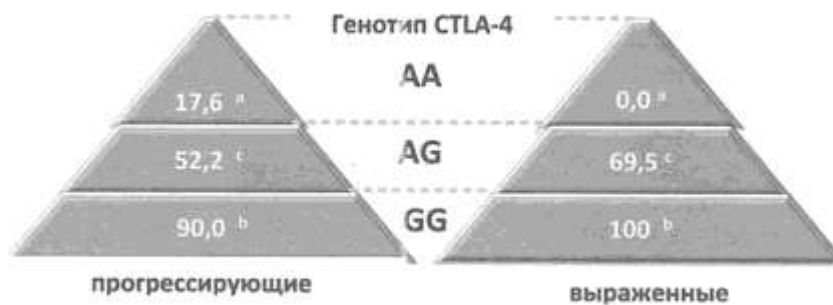


Рис. 2. Частота прогрессирующих и выраженных форм ХГВ в зависимости от полиморфизма +49A/G гена CTLA-4 у детей, %
Примечание: Достоверность различий между генотипами: а – AA/AG; б– AA/GG;с – AG/GG (p0,05-0,001).

стрировалось только в половине случаев (52,2%) с частотой выраженных форм в 69,5% случаев. И наименьшая характерность в прогрессировании была выявлена среди детей с +49AA-генотипом – 17,6% с отсутствием регистрации выраженной активности заболевания (p<0,001).

При этом, если в структуре клинической картины ХГВ у детей с мутантным +49GG-генотипом превалировали все исследуемые синдромы и находились в диапазоне 80-100% (p<0,001 к другим группам), то в группе детей с +49AG-генотипом отдельно выделялись такие синдромы, как астеновегетативный (76%), геморрагический (60,9%) и гепатоспленомегалия (78,3%, p<0,01 к группе детей с +49AA-генотипом). Полученные данные биохимического исследования также предопределялись полиморфизмом гена CTLA-4 и свидетельствовали о более глубоких нарушениях функционального состояния печени у детей с мутантным +49GG-генотипом (p<0,05-0,001). При этом ведущими биохимическими сдвигами явились все (100%) синдромы с акцентом длительной гиперферментемии у 70,0% больных с +49GG-генотипом. В случаях носительства гетерозиготного +49AG-генотипа течение характеризовалось умеренной выраженностью биохимических сдвигов, среди которых можно выделить такие синдромы, как цитолиза (82,6%), холестаза (69,9%) и мезенхимально-воспалительный (86,9%). Менее выраженные нарушения обменных процессов были свойственны для детей с носительством гомозиготного +49AA-генотипа.

Таким образом, из генетических полиморфизмов +49A>G (rs231775) и +318C>T (rs5742909) гена CTLA-4 у детей, больных ХГВ ассоциируется только с носительством полиморфного варианта +49A/G, что проявляется высокой экспрессией CTLA-4 по отношению к здоровым донорам и свидетельствует об избыточном вовлечении иммунной системы в патологический процесс в условиях HBV-инфицирования. При этом носительство G-аллеля в гомозиготной мутантной +49GG-позиции предполагает развитие выраженных форм с прогрессирующим течением и

высокой вероятности исхода заболевания в цирроз печени. Для детей с гетерозиготным +49AG-генотипом течение заболевания характеризуется умеренной активностью с преобладанием таких синдромов, как астеновегетативный, геморрагический и гепатоспленомегалии. Наиболее торпидное течение заболевания типично для детей с носительством +49AA-генотипа. Установленные гендерные различия – свойственная мальчикам высокая экспрессия минорного G-аллеля гена CTLA-4, особенно в гомозиготной мутантной вариации +49GG, доказывает феномен высокой частоты поражения мальчиков гепатотропной вирусной инфекцией, т.к. именно G-аллель является основным регулятором Т-клеточной активации иммунитета.

Существующая разница в частотах полиморфизмов +49A/G гена CTLA-4 и подверженность к формированию особенностей течения хронического гепатита В обосновывает факт, что данный ген является частично действующим механизмом в развитии и прогрессировании патологического процесса в условиях HBV-персистенции. Следовательно, носительство мутантной вариации +49GG можно рассматривать в числе HOST-факторов по прогнозированию неблагоприятных исходов ХГВ у детей, что позволяет на этапе первичной диагностики своевременно формировать группы риска и соответственно проводить профилактические меры.

Литература

1. Гончарова И.А., Белобородова Е.В., Фрейдин М.Б. и др. Генетические факторы подверженности к хронизации вирусного гепатита и фиброзу в печени. Молекулярная биология. 2008;42(2):238-241.
2. Романов А.О., Беляева Т.В., Эсауленко Е.В. Значение факторов врожденного иммунитета в развитии цирроза печени у больных хронической HCV-инфекцией. Инфекционные болезни. 2010;11:548-553.
3. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология. М ГЕОТАР-медиа, 2012:640.

4. Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. *Gut* 2012;61:1754-1764
5. Buchbinder E.I., Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol.* 2016;39(1):98-106.
6. Chan S.L., Wong V.W., Qin S., Chan H.L. Infection and cancer: the case of hepatitis B. *J Clin Oncol.* 2016;34:83-90.
7. Chaouali M., Carvalho A., Tezeghenti A., et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene polymorphisms and susceptibility to type 1 autoimmune hepatitis in the Tunisian population. *Genes & Diseases.* 2018;5:256-262.
8. Chen M., Chang Y., Tang F., et al. Influence of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 polymorphisms on the outcomes of hepatitis B virus infection. *Molecular medicine reports.* 2014;9:645-652.
9. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67:370-398.
10. Enciso-Vargas M., Ruiz-Madrigal B., Hernández-Nazara Z., et al. Single Nucleotide Polymorphisms of Cytotoxic T-lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4) and Susceptibility to Chronic Viral Hepatitis B and C Infections. *Journal of renal and hepatic disorders* 2018;2(1):10-17.
11. Jarnicki AG, Lysaght J, Todryk S, et al. Suppression of antitumor immunity by IL-10 and TGF-beta-producing T cells infiltrating the growing tumor: influence of tumor environment on the induction of CD4+ and CD8+ regulatory T cells. *J Immunol.* 2006;177(2):896-904.
12. Kouki T., Gardine C.A., Yanagawa T., Degroot L.J. Relation of three polymorphisms of the CTLA-4 gene in patients with Graves' disease. *J. Endocrinol. Invest.* 2002;25(3):208 - 213.
13. Wang K, Zhu Q, Lu Y, et al. CTLA-4 +49 G/A Polymorphism Confers Autoimmune Disease Risk: An Updated Meta-Analysis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2017;21(4):222-7. doi: 10.1089/gtmb.2016.0335.
14. Yang H., Yeh S., Chen P., et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1134-43..

БОЛАЛАРДА ГЕПАТИТ Б КУЧАЙИБ БОРИШИДА CTLA-4 ГЕНИНИНГ 318C>T ВА 49A>G ГЕНОМ ПОЛИМОРФИЗМЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИ

Ф.И. Иноятова, Г.З. Иногамова, Ф.Г. Абдуллаева, Н.К. Валиева, Н.А. Икрамова,
Х.М. Кадырходжаева, А.Х. Ахмедова

Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий
тиббийот маркази, Тошкент

Хулоса

Мақсад. Болаларда сурункали гепатит Б (СГБ) кучайиб бориши ва CTLA-4 генининг rs231775 (+49A>G) ва rs5742909 (+318C>T) полиморфизмларининг орасидаги ассоциатив боғланишларни ўрганиш.

Материал ва услублар. Тадқиқотга СГБга чалинган 4-18 ёшдаги 100 нафар бемор болалар киритилган. Ўғил болалар 64 нафарни, қиз болалар 36 нафарни ташкил қилди. Шулардан 66 та бола СГБ билан узоқ (6 йилдан зиёд) муддат давомида касалланиб келган. Касалликни вирусологик тасдиқлаш ИФА (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HCVAb, HDVAb) ва ПЦР RealTime (HBV-DNA) усулларида амалга оширилган. Генотиплаш эса CTLA-4 генининг rs231775 (+49A>G) ва rs5742909 (+318C>T) полиморфизмларини PCR-RFLP усулида бажарилган.

Натижалар. СГБ билан касалланган болаларда CTLA-4 генининг rs231775 (+49A>G) ва rs5742909 (+318C>T) полиморфизмларини ўрганиш ушбу хасталикнинг фақат +49A/G мутацияси билан боғлиқ эканлигини аниқлаган. Гомозигот мутант +49GG-нуқтадаги G-аллелга эга бўлиш гепатитнинг кучайиб боровчи оғир шакллари кузатилишини ва катта эҳтимол билан циррозга айланишини башорат қилади. CTLA-4 генининг минор G-аллелининг юқори даражадаги экспрессияси, айниқса, гомозигот мутант +49GG вариацияси аксарият ҳолларда ўғил болаларда аниқланганлиги гепатотроп вирусли инфекциянинг кўпроқ ўғил болаларда учраши феномени сабабини ойдинлаштиради.

Хулоса. Беморда +49GG мутант вариациянинг мавжудлиги СГБнинг қонқарсиз оқибат билан тугашиши башорат қилувчи HOST-омиллардан бири сифатида қаралиши мумкин.

Калит сўзлар: Сурункали гепатит Б, CTLA-4 гени, rs231.775 (+49A>G) ва rs5742909 (+318C>T) полиморфизми, клиника, болалар.

Автор для корреспонденции:

Иноятова Флора Ильясовна – профессор, доктор медицинских наук.

E-mail: hepar.child@yandex.ru

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ОСЛОЖНЕННАЯ АУТОИММУННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНА ЗРЕНИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

М.С. Касимова¹, М.М. Иминова¹, А.А. Исмаилова²

¹Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

²Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан

CORONAVIRAL INFECTION COMPLICATED BY AUTOIMMUNE DAMAGE OF THE VISUAL ORGAN (CLINICAL CASE)

M.S. Kasimova¹, M.M. Iminova¹, A.A. Ismailova²

¹Center for the development of professional qualifications of medical workers

²Institute of Immunology and human genomics of the academy of sciences of the Republic of Uzbekistan

Резюме

Представлен клинический случай аутоиммунного поражения органа зрения после перенесенной инфекции COVID-19. Пациентка 21 год через 1 месяц после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 несколько раз поступала в клинику с клиникой рецидивного кератита. При последней госпитализации на фоне общей и местной противовирусной терапии пациентке была назначена иммунотерапия: биовен 5% - 2,5 мл/сут. в/в. № 5. После проведения однократной иммунотерапии рецидивов не наблюдалось.

Ключевые слова: диск зрительного нерва, древовидный кератит, аутоиммунное поражение, орган зрения.

Abstract

A clinical case of autoimmune damage to the organ of vision after a previous infection with COVID-19 is presented. A 21-year-old patient, 1 month after suffering a coronavirus infection COVID-19, was admitted to a clinic with a clinic for recurrent keratitis several times. At the last hospitalization against the background of general and local antiviral therapy, the patient was prescribed immunotherapy: Bioven 5% - 2.5 ml / day. i / v. № 5. After a single immunotherapy, no relapses were observed.

Key words: optic disc, treelike keratitis, autoimmune damage, organ of vision.

УДК : 616.98 : 578.834.1 : 617.7 – 06

Актуальность

Пандемию, вызванную новой коронавирусной инфекцией, можно назвать кризисом общественного здравоохранения глобальных масштабов. Статистика на сегодняшний день неуклонно растет и рейтинг регистраций коронавируса включает уже более 180 стран мира. Вирус относится к β -коронавирусам, получил название SARS-CoV2, а заболевание COVID-19. Клинические проявления COVID-19 варьируют от легкой и среднетяжелой (пневмония без нарушения сатурации O_2 ; суммарно — 81% всех случаев) до тяжелой (14% случаев; сатурация O_2 89–93%) и крайне тяжелой (5% случаев; сатурация $\leq 88\%$, острая дыхательная недостаточность, полиорганная недостаточность, шок) степени [1]. Клиническая картина острой респираторной вирусной инфекции с сильной лихорадкой, сухим кашлем, нарушениями дыхания, на фоне лимфо- и тромбоцитопении, нормального прокаль-

цитонина, повышенных показателей ферритина и С-реактивного белка в крови с признаками билатеральной, полисегментарной пневмонии и очагами «матового стекла» и участками консолидации на компьютерной томограмме. Специфическая этиотропная терапия COVID-19 отсутствует [2,3].

К настоящему моменту описан тропизм SARSCoV-2 к клеткам человека, экспрессирующим ангиотензинпревращающий фермент-2 (angiotensin converting enzyme, ACE2) а также трансмембранный гликопротеин CD147. При этом взаимодействие SARS-CoV-2 с ACE2 изучено несравнимо лучше, чем связывание вируса с белком CD147. При этом возникают вопросы, насколько велика роль этого механизма проникновения вируса в клетку, так как CD147 характеризуется крайне широким паттерном экспрессии в самых разных органах и тканях. Возможным доводом в пользу значимости этого пути проникно-

вления вируса может быть проведенное в Китае клиническое испытание препарата моноклональных антител меплазумаба, блокирующего CD147. По данным исследователей, применение меплазумаба достоверно снизило тяжесть течения заболевания и ускорило элиминацию вируса из организма [4].

Основной мишенью SARS-CoV-2 считаются ACE2 – позитивные клетки. Помимо пневмоцитов, ACE2 экспрессируются в некоторых клетках кишечника, почек и печени, соответственно, эти клетки также могут быть мишенями SARS-CoV-2 [1].

Попав в организм, SARS-CoV-2 проникает в ACE2-позитивные клетки, где начинает реплицироваться. Необходимо отметить, что SARS-CoV-2 не может проникать в ACE2-позитивные клетки, пока не произойдет расщепление его S-белка при помощи протеазы TMPRSS2. Учитывая эти «первые шаги» вируса, логично предположить, что различные агенты направлены на блокирование взаимодействия вируса с белком ACE2, а также нарушают работу протеазы TMPRSS2. На основании клинической картины развития COVID-19 у пациентов с тяжелой формой заболевания можно сделать вывод, что наибольшую угрозу для жизни представляет не инфекция как таковая, а следующий за ней цитокиновый шторм. Этот феномен, представляющий собой выброс иммунокомпетентными клетками большого количества цитокинов (преимущественно провоспалительной направленности), наблюдается при ряде инфекционных заболеваний (птичий грипп, SARS, стрептококковая инфекция, хантавирусная инфекция), а также может быть следствием противораковой терапии, например CAR T-клеточной терапии. Полностью причины инициации цитокинового шторма и детальная картина его развития неясны, однако известно, что он характеризуется высокими концентрациями таких цитокинов, как IL-1 β , IFN γ , IL6, TNF α и др. В качестве компенсаторного механизма повышается также и концентрация иммуносупрессивного цитокина IL10. Важным является вопрос, какой из цитокинов стоит выше в каскаде иммунологических реакций и запускает основные процессы цитокинового шторма. Блокада именно такого мастер-регулятора цитокинового шторма позволит эффективнее предотвращать или купировать это состояние.

Описание клинического случая

Пациентка Ф., 21 год, обратилась в Республиканскую клиническую офтальмологическую больницу 03.11.2020 г. с жалобами на снижение зрения на правом глазу и боль при движении. Anamnesis morbi: снижение зрения и боли отмечались в течение последних 2-х дней. Anamnesis vitae: 1 месяц тому назад переболела COVID-19. Острота зрения

правого глаза – 0,1; не корр., острота зрения левого глаза – 1,0. ВГД было равно на OU – 16,0 мм рт. ст. (по Маклакову). Суммарные границы полей зрения на белый цвет: правый глаз – 405°; левый глаз – 455°; на красный цвет: правый глаз – 145°; левый глаз – 230°. При OCT на правом глазу выявлено утолщение перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (CHBC) до 309 мкм, а также увеличение нейроретинального пояса (НРП) до 1,18 мм², площадь диска зрительного нерва увеличилась до 4,59 мм², а объем экскавации был равен нулю, левый глаз без изменений. МРТ признаков структурных изменений головного мозга не выявило. ИФА крови: ЦМВ Ig G – 0,297, Ig M – 0,43; ВПГ Ig G – 0,291, Ig M – отрицательный, активность к ВПГ Ig G высокая – 91,7%. Анализ крови методом ИХЛА на определение антител Ig G – 2,1 (положительный) и Ig M – 0,2 (отрицательный) к SARS CoV-2. В общем анализе крови концентрация гемоглобина 104 г/л, лейкоциты 12,4, гранулоциты – 58,2%, тромбоциты – 0,190%, СОЭ – 15 мм/ч. Гемостазиограмма: протромбиновое время 13,6 сек.; протромбин (по Квику) – 90%; МНО – 1,06; АЧТВ – 22,3 сек.; фибриноген – 561 мг/дл; тромбиновое время – 16,7. После проведения стандартной местной и общей (антибактериальная, противовоспалительная, противовирусная и десенсибилизирующая) терапии острота зрения повысилась в течение 7 дней до 1,0. Пациентка была выписана на амбулаторное наблюдение по месту жительства.

27.11.2020 г. пациентка обращается в РКОБ с жалобами на: покраснение, светобоязнь, чувство инородного тела и слезотечение в правом глазу. Показатели остроты зрения: на правом глазу 0,2; на левом глазу 1,0. При осмотре на щелевой лампе OD – умеренный блефароспазм, слезотечение, смешанная инъекция, на роговице меридиане 5 часов имеется инфильтрат (d=5*5 мм.). Передняя камера средней глубины, влага прозрачна, зрачковая реакция живая. На глазном дне: OD – ДЗН округлый, границы ступованные, бледный, количество сосудов, переходящих через край диска, не увеличены, физиологическая экскавация 0,3 п.д. Показатели лабораторных исследований крови демонстрировали следующее: общий анализ крови: концентрация гемоглобина 111 г/дл; число эритроцитов – 3,7*10¹²/л; число лейкоцитов – 9,0*10⁹/л, СОЭ – 28 мм/ч. ИФА на ВПГ Ig G – 0,305; Пациентка была госпитализирована с диагнозом OD – герпетический кератит. Было проведена местная и общая противовирусная и кератопротекторная, десенсибилизирующая терапия. При выписке через 10 дней острота зрения составляла на правом глазу 0,8; на левом 1,0. Пациентка выписана на амбулаторное наблюдение по месту жительства.

12.01.2021 г. Пациентка обратилась в РКОБ с теми же жалобами повторно. Объективно: OD – блефароспазм, слезотечение, на роговице в оптической части имеются множественные инфильтраты древовидной формы. Передняя камера средней глубины, влага прозрачна, реакция зрачка на свет вялая. На глазном дне розовый рефлекс, детали не офтальмоскопируются из-за явлений раздражения. Острота зрения = 0,1. Левый глаз без патологических изменений, острота зрения = 1,0. Пациентка была госпитализирована с диагнозом: OD – древовидный кератит. В лабораторных анализах были выявлены следующие изменения: общий анализ крови: концентрация гемоглобина – 110 г/дл; число лейкоцитов – $14,0 \cdot 10^9$ /л.; СОЭ – 50 мм/ч.; ИФА на ВПГ IgM – 24,8; АЧТВ – 23,0. Пациентка была проконсультирована иммунологом и ревматологом. Были назначены следующие анализы СРБ – 12,6, интерлейкин-6 = 7,91. На фоне общей и местной противовирусной терапии пациентке была назначена иммунотерапия: биовен 5% – 2,5 мл/сут. в/в. № 5. После проведения однократной иммунотерапии рецидивов не наблюдалось.

К настоящему времени опубликовано не так много информации о глазных симптомах заболевания, вызванных SARS-CoV-2. Вариабельность осложнений со стороны органа зрения в постковидный период наблюдается от конъюнктивита до флегмоны орбиты. Не стоит забывать и об аутоиммунных аспектах заболевания, оказывающих еще не изученное, ранее не описанное воздействие на иммунную систему в целом. Заболевание можно отнести к генерализованному системному васкулиту. В связи с чем аутоиммунные воспаления можно наблюдать во

всех органах и тканях. Глаз обладает высоким аутоиммунным потенциалом, и случаи аутоиммунных васкулитов на глазном дне уже описаны [5].

Заключение

Исходя из небольшого клинического опыта, трудно судить об эффективности иммунотерапии. Необходимо более обоснованно, четко определить показания к данному методу лечения. Для объективной оценки эффективности данного метода необходимы рандомизированные клинические исследования.

Литература

1. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Ба-клаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика. 2020;11(2):60-80.
2. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. doi:https://static-0/rosminzdrav.
3. Газизова И.Р., Дешева Ю.А. Распространенность конъюнктивитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и меры профилактики. Клиническая офтальмология. 2020(2):92-97.
4. Жаркова М.С., Тихонов И.Н., Ефимова И.В. и др. Изолированная битемпоральная гемиянопия у пациента с инфекцией COVID-19. Сеченовский вестник. 2020;11(2):92-99.
5. Илларионова А.Р., Потапова О.М., Косарева О.А. и др. Частота ретинальных изменений у пациентов, перенесших COVID-19: наблюдательное исследование. Сеченовский вестник. 2020; 11(2): 40-49. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.40-49>.

КЎРИШ АЪЗОСИНИНГ АУТОИММУН ШИКАСТЛАНИШИ БИЛАН АСОРАТЛАНГАН КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИ

М.С. Касимова¹, М.М. Иминова¹, А.А. Исмаилова²

¹Тиббий ходимларнинг касбий малакасини ривожлантириш маркази,

²Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг иммунология ва инсон геномикаси институти
Хулоса

COVID-19 инфекциясини бошидан ўтказгандан сўнг кўриш аъзосининг аутоиммун шикастланиши бўйича клиник кузатув ёритилган. 21 ёшдаги аёлда COVID-19 коронавирус инфекциясидан даволаниб чиққанидан сўнг 1 ой ўтгач клиникага бир неча бора қайталанувчи кератит белгилари билан ётқизилган. Охириги марта шифохонага ётқизилганда беморга умумий ва маҳаллий вирусга қарши даво фониди иммунотерапия (биовен 5% - 2,5 мл/сут дозада вена ичига 5 кун давомида) ўтказилган. Ушбу бир мартаба ўтказилган иммунотерапиядан сўнг кератит белгилари рецидивы бошқа кузатилмаган.

Калит сўзлар: кўриш нерви диски, ёғочсимон кератит, аутоиммун шикастланиш, кўриш органи.

Автор для корреспонденции:

Исмаилова Адолат Абдурахимовна – доктор медицинских наук, профессор. Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан.
Тел.: 909423086

ВЕРТЕБРО-БАЗИЛЯР ҲАВЗАДАГИ ҚОН АЙЛАНИШИ ЕТИШМОВЧИЛИГИНИ ЭРТА АНИҚЛАШ ВА ДАВОЛАШГА ЯНГИЧА ЁНДАШУВЛАР

Ш.И. Каримов^{1,2}, А.А. Ирназаров², А.А. Юлбарисов¹, Х.К. Алиджанов¹, О.М. Ахматов¹,
Р.Т. Мўминов¹, А.А. Джалилов¹, Д.А. Джуманиязова¹, Д.Х. Нурматов¹, В.Э. Цай²

¹Республика хирургик ангионеврология ихтисослаштирилган маркази

²Тошкент тиббиёт академияси

NEW APPROACHES TO EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DISORDER OF BLOOD CIRCULATION IN THE VERTEBRO-BASILAR POOL

Sh.I. Karimov^{1,2}, A.A. Irnazarov², A.A. Yulbarisov¹, Kh.K. Alidzhanov¹, O.M. Akhmatov¹,
R.T. Muminov¹, A.A. Dzhaliilov¹, D.A. Dzhumaniyazova¹, D.Kh. Nurmatov¹, V.E. Tsai².

¹Republican special center of surgical angioneurology

²Tashkent medical academy

Хулоса

Адабиёт шарҳида вертебро-базиляр ҳавзадаги қон айланиши етишмовчилигининг асосий сабаблари, эрта аниқлаш ва даволашга бўлган янги ёндашувлар, чет элнинг етакчи тиббиёт марказларида олиб борилган тадқиқотларнинг натижалари батафсил ёритилган.

Калит сўзлар: вертебро-базиляр етишмовчилик, умуртқа артерияси стенози, стентлаш, инсульт.

Abstract

The review presents the main reasons for the development of circulatory failure in the vertebrobasilar basin, new approaches to their early detection and treatment, and research results in leading foreign medical centers.

Keywords: vertebrobasilar insufficiency, vertebral artery, stenting, stroke.

УДК: 616 – 005.1 – 07 – 08

Ҳозирги кунда атеросклероз хасталиги касалланиш даражаси ва ўлим кўрсаткичи бўйича замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири саналади. Бутунжаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (БССТ) маълумотларига кўра, 2019 йилда юрак-қон томир хасталиклари сабабли 17,7 млн. инсон ҳаётдан кўз юмган бўлса, шулардан 7,4 млн. киши юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ва 6,7 млн. киши инсульт оқибатида вафот этган. Европа юрак-қон томир касалликлари таҳлили натижаларига кўра, 2018 йилда Европада юрак ва қон томир тизими хасталиклари 3,9 млн. дан ошиқ инсонлар ўлимига сабаб бўлган, бу кўрсаткич умумий ўлим

кўрсаткичининг 45% ташкил қилган. Таҳлил натижаларига кўра, бугунги кунга келиб Ўзбекистонда ҳар йили 88000 инсульт қайд этилади, бу 100000 аҳолига 178,1 кишини ташкил этади. Бундан ишемик ва геморрагик инсульт учраш даражаси 4,8:1 нисбатни ташкил этади. Ногиронлик даражаси – 83,8%. Бош мия қон айланиш бузилишларини жарроҳлик усули билан даволаш усуллари ривожланиши бош мия ва бўйин магистрал артериялари зарарланишлари этиологияси, патогенези, патофизиологияси, анатомик ўзига хослиги ва клиник кечиши белгиларини янада чуқурроқ ўрганишга сабаб бўлди [1].

Инсонлар умри узайиши ва тезкор иқтисодий ривожланиш сабабли атеросклероз сабабли учровчи цереброваскуляр хасталиклар сони ҳам ошиб бормоқда [2]. Баъзи хитойлик олимларни келтиришича беморларни шифохонада даво олиш жараёнлари ва қайта ишемик insult кузатилиш хавфи уйқу ва умуртқа артериялари атеросклеротик зарарланишларида кўплаб учрамоқда [3].

Бош мия қон айланишининг гемодинамик хусусиятли бузилишларининг 30% га яқин қисмини вертебро-базилляр қон айланиш тизимидаги ўзгаришлар ташкил этади, 70% га яқин транзитор ишемик хуружлар айнан вертебро-базилляр ҳавзадаги бош мия қон айланиши бузилишлари ҳисобига тўғри келишни таъкидлаб ўтиш лозим. Ишемик турдаги insult ўтказган беморларнинг фақатгина 20% гача бўлган қисми ўз ҳолатини қайта тиклай олади, қолган 80% беморлар ногирон бўлиб қоладилар. Шу сабабли ҳам бош мия қон айланиши бузилишларини олдини олиш ва даволаш муҳим ижтимоий ва иқтисодий аҳамиятга эга.

Markus H.S., Larsson S.C., ва бошқа муаллифларни келтиришича вертебро-базилляр ҳавзадаги ишемик insultларнинг 20% қисми умуртқа артерияларининг экстракраниал қисми зарарланиши ҳисобига учрайди. Бундан ташқари, вертебро-базилляр ҳавзада ТИА кузатилган беморларда кейинги 5 йил ичида 25% дан 35% гача insult кузатилади. Бундан ташқари, ўткир ишемик insultларнинг 20% қисми вертебро-базилляр ҳавзада кузатилади [4].

Вертебро-базилляр ҳавзада кузатилган ишемик insultларнинг 1/4 қисми асосида умуртқа артериялари ва базилляр артериялар стенози ётади. Умуртқа артериялари симптоматик стенозлари қайта insult ривожланишига олиб келади, бу эса айниқса, клиник белгилари пайдо бўлган биринчи ҳафталарда кўпроқ кузатилади [5].

Адабиётларни ўрганиш шуни кўрсатадики, баъзи олимлар фикрига кўра, вертебро-базилляр ҳавзада ишемик insult учраш даражаси 7% дан 10% гача кузатилади [6]. Вертебро-базилляр ҳавзадаги қон айланиши бузилишларининг 70% га яқин қисми транзитор ишемик хуруж кўринишида кузатилади [7]. Вертебро-базилляр ҳавзадаги сурункали бош мия қон айланиши етишмовчилигининг асосий сабаблардан бир бу умуртқа артерияларининг атеросклеротик торайиши ҳисобланади [8]. Маълумотларга кўра, умуртқа артерияларининг торайиши 25,8% ҳолатларда учраса,

65% ҳолатларда умуртқа артериялари экстракраниал қисмидаги зарарланишлар ҳисобига вертебро-базилляр ҳавзада қон айланиши етишмовчиликлари келиб чиқади [9].

Ҳозирги кунда insultни даволаш чоралари ҳаммага маълум, лекин уни эрта аниқлаш ва олдини олиш энг муҳими ҳисобланади. Бунинг учун профилактик чора-тадбирлар фақатгина тор доирадаги мутахассислар орасида эмас, балки бирламчи умумий амалиёт шифокорлари орасида кенг тушунтирилиши ва тадбиқ этилиши лозим, шундагина бош мия қон айланиши бузилишларини эрта ташхисланади ва уларни олдини олиш натижалари яхшиланади [10].

Вертебро-базилляр ҳавзадаги ишемик insult профилактикаси асосида хасталикни ва даволаш усулини, жарроҳлик амалиётига кўрсатмани эрта аниқлаш ётади [11]. Ўз вақтида ўтказилган жарроҳлик амалиёти insult ривожланишини олдини олади ва кўплаб беморларни иш қобилияти, ҳаёт сифатини сақлаб қолишга сабаб бўлади.

Ангионеврология соҳасидаги энг катта ютуқлардан бири бу бош мия қон айланиши етишмовчилигининг турли хил сабаблар тўғрисида келиб чиқиши мумкинлиги ҳақидаги концепциянинг яратилиши деб айтиш мумкин. Бунга бош мия ўткир ишемик зарарланиши турли хил сабаблар ва тизимлар натижасида келиб чиқиши ҳақидаги қарашлар туртки берди. Шу билан бир қаторда тромботик ва эмбологен назариялар бош мия қон айланиши сурункали бузилишида экстракраниал қон томирларнинг гемодинамик аҳамиятли ўзгаришлари ҳам муҳим аҳамиятга эга эканлиги ҳақидаги қарашлар билан тўлдирилди.

Шуни қайд этиб ўтиш лозимки, вертебро-базилляр ҳавзада кузатилган ишемик insultдан ўлим кўрсаткичи уйқу артерияларидаги ўзгаришлар ҳисобига кузатилган insultларга қараганда 2 маротаба кўпроқ. Вертебро-базилляр қон томир тизимидаги бузилишлар асосида умуртқа артерияларининг экстракраниал қисмидаги ўзгаришлар муҳим аҳамият касб этади. Улардан асосийларига: атеросклеротик торайишлар ва окклюзиялар, экстравазал компрессия, турли хил букилишлар ва туғма нуқсонлар (гипоплазия, аплазия, умуртқа каналининг юқори жойлашуви, ўмров ости артериясининг патологик жойлашуви) киради, буларни жарроҳлик усули билан даволашда тактикага чуқур эътибор билан ёндашиш кераклиги адабиётларда муҳокамага сабаб бўлиб келмоқда.

Вертебро-базилар қон айланиш етишмовчилигини ўрганишга бўлган қизиқиш унинг келиб чиқиши, мураккаблиги ва беморларнинг ўтказилган даво муолажаларидан кейинги шикоятларининг сақланиб қолиши туфайли [12], касалликнинг клиник кечиши турли беморларда турли хил кўринишларда учраши [13], субъектив белгиларнинг турли хилдалиги, инструментал ва лаборатор текширувларнинг мураккаблиги [14], кўп ҳолларда беморларни нотўғри ташхислаш ва даволашга сабаб бўлгани ҳисобига ортиб бормоқда [15].

А.Н. Вачев ва унинг ҳамкасблари томонидан олиб борилган тадқиқот натижаларига кўра, баъзи ҳолларда умуртқа артерияларида ўзгаришлар кузатилмаган бўлса-да каротид артерияларда стеноз кузатилган беморларда вертебро-базилар етишмовчиликни клиник белгилари кузатилиши мумкинлигини келтириб ўтилган.

Экстравазал омиллар ҳақидаги ягона қарашнинг йўқлиги, унинг тўғри баҳоланмаслиги энг асосий ва кўп учрайдиган ташхислашдаги хатоликларга сабаб бўлади [7]. Компрессион омил аҳамияти ошиб бориши унинг бир неча патологик ҳолатлар билан биргаликда келиши сабабли кузатилади, буларга бўйин умуртқаларидаги дегенератив зарарланишлар ва қон томир тизимидаги жараёнлар киради [14].

Замонавий тиббиётга янги ташхислаш усуллари кенг қўламда кириб келиши: ангио- ва нейровизуализация, компьютер, магнит-резонанс, позитрон-эмиссион томография усуллари сабабли вертебро-базилар қон томир ҳавзасидаги қон айланишини чуқурроқ ўрганиш, даволаш усуллари танлаш, шу жумладан, жарроҳлик амалиётларини бажаришда амалий аҳамият касб этади [16]. Аммо шундай бўлса ҳам вертебро-базилар қон айланиш етишмовчилигини жарроҳлик усули билан тиклаш ўта мураккаб ва тўлиқ ечилмаган муаммо бўлиб қолмоқда [17]. Ҳозирги кунда бир қатор саволлар шифокорлар орасида муҳокамаларга ҳамда турли хилдаги қарашлар ва ёндашувларга сабаб бўлди [18].

Вертебро-базилар ҳавзадаги «симптомларсиз» кечувчи зарарланишларни даволаш тактикаси ечилмаган саволлигича қолмоқда, уйқу ва умуртқа артерияларининг қўшма зарарланишларидаги жарроҳлик тактикасини бажаришдаги кетма-кетлик ҳам ҳозиргача кўплаб мунозараларга сабаб бўлмоқда.

Умуртқа артерияларининг зарарланиши характерига кўра реконструктив амалиёт бажариш усуллари ҳақида ягона фикр мавжуд эмас, уйқу ва умуртқа артерияларида бажарилган реконструктив амалиётлардан кейинги даврда вертебро-базилар қон томирлар ҳавзасидаги гемодинамик кўрсаткичларни етарли даражада ўрганилмаган [19].

Европалик олимлар фикрига кўра, кўп ҳолларда умуртқа артериясининг алоҳидаланган окклюзияси ёки торайиши патологик букилишларсиз кузатилади. Кўпгина келтирилган клиник кузатув ва таҳлилларда умуртқа артериялари окклюзияси ва торайишлари бир вақтда умуртқа артериялари кинкинги билан қўшилиб келиши кам учрайди, шу ҳолатлардаги даволаш натижалари эса мунозарали ҳолат ҳисобланади [20].

Вертебро-базилар етишмовчиликни каси келиб чиқишидаги ўзига хосликнинг йўқлиги сабабли кўп ҳолларда кеч ташхисланади ёки бош мия қон айланиши ўткир бузилиши юз бергандан сўнг аниқланади [21].

Ҳозирги кунда вертебро-базилар етишмовчиликни даволашда турли олимлар турлича фикр билдиради. Баъзи олимлар жарроҳлик йўли билан даволаш энг самарали деб ҳисобласа, баъзиларининг фикри бўйича дори-дармон билан даволаш самаралироқдир. Бундан ташқари, бир гуруҳ олимларнинг фикрига кўра, имкон қадар рентгенэндоваскуляар даво энг мақбул ечим бўлиб ҳисобланади.

Ҳозирги кунда учта даволаш усули мавжуд бўлиб, очиқ усулда жарроҳлик йўли билан даволаш, медикаментоз, ва эндоваскуляар аралашув, лекин қачон қай бирини танлаш ҳақида аниқ кўрсатмалар мажмуаси мавжуд эмас. Антиагрегантлар ва вазодилитаторлар ёрдамида даволаш симптоматик беморларда кенг қўлланилмоқда [22].

Умуртқа артериялари окклюзияси ва торайишларини даволашдаги асосий усуллардан бири очиқ усулдаги амалиётлар саналади, лекин ҳозирги кунга келиб ангиопластика ва стентлаш амалиётлари даволашнинг ҳам самарали усуллари билан бири сифатида кўрилади. Умуртқа артерияларини эндоваскуляар усулда даволашга қарши кўрсатма бўлиб умуртқа артерияси торайиши ва кинкинги қўшма жароҳати кузатилган ҳолат ҳисобланади.

Бир қатор мутахассислар маълумотларига кўра, умуртқа артерияси атеросклерози натижасида торайиш бўлган ва анамнезида транзитор ишемик хуруж ўтказган беморлар ке-

йинги 5 йил муддат ичида 25–35% ҳолларда бош мия қон айланиши ўткир бузилишини бошдан кечирадилар. Вертебро-базилляр ҳавзадаги бош мия қон айланиши ўткир бузилишидан ўлим кўрсаткичи 30% юқори кўрсаткични ташкил қилади [23].

Умуртқа артерияларида патологик буклаиш, кинкингни келиб чиқиши ҳозирги кунга қадар номаълум бўлиб қолмоқда. Шуни айтиб ўтиш лозимки, умуртқа артерияларидаги патологик букилишларга асосан атеросклероз жараёни, артериал гипертензия, умуртқа поғонаси бўйин қисми патологиялари ҳисобланади [24].

Европа ва Америка Қўшма Штатларидаги йирик тиббиёт марказларида олиб борилган тадқиқотлар натижаларига кўра, бош мия қон айланиши етишмовчилиги мавжуд бўлган беморларда уйқу артериялари ва умуртқа артерияларида бажарилган жарроҳлик амалиётлари натижалари жиҳатидан солиштирилганда дори-дармонлар билан ўтказилган даво бошқа муолажаларга нисбатан юқори самарадорликка эга эканлиги таъкидланган.

Ҳозирги кунда уйқу ва умуртқа артерияларидаги гемодинамик аҳамиятли торайиш бўлган беморларда бажарилган реконструктив амалиётлар кузатилиши мумкин бўлган ишемик инсульт хавфини бир неча маротаба камайтирмоқда. Кўп йиллик таҳлиллар ва изланишлар натижаларига қараганда, реконструктив амалиётлардан кейинги даврда ишемик инсультни ишончли ва узоқ муддатли профилактикаси кузатилмоқда.

Мутахассислар учун долзарб ва алоҳида эътибор талаб қилаётган саволлардан бири, брахиоцефал ва умуртқа артериялари қўшма атеросклеротик зарарланишларида жарроҳлик амалиётига ёндашувни такомиллаштириш, шу жумладан, уйқу артерияларидаги гемодинамик аҳамиятли торайиши мавжуд бўлган ва вертебро-базилляр ҳавза етишмовчилиги устун бўлган беморларга умуртқа артерияларида бажарилган амалиётлардан кейинги даврдаги ўзгаришларни ўрганишдир.

Бугунги кунда адабиётларда яна бир янги ўрганишлар натижалари пайдо бўлди. Уйқу ва умуртқа артериялари бир вақтдаги атеросклеротик торайишларида вертебро-базилляр ҳавза етишмовчилиги устун бўлган беморларда уйқу артерияларида бажарилган реконструктив амалиётлардан кейинги даврда Виллизий ҳалқасидаги гемодинамик ўзгаришлар ва вертебро-базилляр ҳавза захира ҳолати ўзгаришларини ўрганиш, бемор-

ларда кузатиладиган клиник, неврологик ва субъектив ўзгаришларни баҳолаш ишлари давом этмоқда.

Умуртқа артерияларида бажарилган очиқ усулдаги жарроҳлик амалиётлари, умуртқа артериясидан эндартерэктомия, умуртқа артериясини ўмов ости артериясига реимплантацияси ёки умумий уйқу артериясига имплантацияси, ўмов ости артерияси ва умуртқа артериясини шунтлаш амалиётларидан кейин беморларда ижобий ўзгаришлар кузатилса-да, 10–20% ҳолатларда Горнер синдроми, лимфа йўллари зарарланиши, пневмоторакс, умуртқа артерияси трөмбози, нервлар зарарланиши (ҳиқилдоқ, диафрагмал, адашган, кўкрак) кузатилади. Баъзи олимлар маълумотларига кўра, амалиётдан кейинги ўлим кўрсаткичи 4% гача етиши мумкин.

Ўтган асрнинг 80-йилларида умуртқа артерияси проксимал қисми стенозларида баллон ангиопластика амалиётининг қўлланилиши очиқ усулдаги амалиётларни сезиларли камайишига сабаб бўлди. Аммо амалиётдан кейинги бир йил ичида рестеноз даражаси 75–100% гача етган. Умуртқа артерияларида бажарилган амалиётларда томир девори диссекцияси, дистал эмболия ва томир девори эластиклиги пасайиши каби асоратлар кузатилган. Кўрсатилган асоратлар 90-йилларга келиб ўз ечимини топди, бунга ангиопластик ва стентлаш амалиётини татбиқ қилиниши сабаб бўлди, натижада умуртқа артерияларида эндоваскуляр амалиётларни бажаришнинг янги тўлқини вужудга келди. Ҳозирги кунга келиб ўтказилаётган эндоваскуляр амалиётларни юқори самарадорлигига қарамасдан, амалиёт бажарилган артерияда амалиётдан кейинги даврда рестеноз (50% ва ундан кўп) ҳолатлари кузатилиши асосий муаммолигича қолмоқда. Бир қанча олимлар маълумотларига кўра, рестеноз даражаси 1–48% гачани ташкил қилмоқда. Умуртқа артерияларини стентлашдан кейинги даврдаги рестенозга сабаб бўлувчи патофизиологик ва кўзгатувчи омиллар аниқланмаган.

Умуртқа аретриялари рестенози – вертебро-базилляр етишмовчиликда асосий муаммо бўлиб, бази ҳолларда стентлашни чекловчи омил ҳисобланади. Текширув натижаларига кўра умуртқа аретриялари стентларида рестеноз даражаси 30% дан 40% гача кузатилади ва дастлабки бир йил ичида ривожланади [25].

Кўплаб текширувлар шуни кўрсатдики, умуртқа артерияларини стентлаш вертебро-

базилар ҳавзадаги инсульт кўрсаткичини сезиларли даражада камайтирди. Охири йилларда ўтказилган кўплаб текширувлар натижаларига кўра, умуртқа артериялари стенозлари мавжуд беморларни стентлаш ёки медекаментоз усуллар ёрдамида даволаш самарадорлиги жарроҳлик амалиётлари яхши натижа бераётганини кўрсатмоқда. Стентлаш натижалари кўп ҳолларда зарарланиш умуртқа артериялари экстракраниал қисмида ёки интракраниал қисмида жойлашганига қараб ўзгариб бормоқда. Ўз-ўзидан маълум бўлдики, интракраниал қисмда кузатилган зарарланишларда қайта инсульт кўрсаткичи эрта даврларда юқори даражада учрайди. Бунга қарама-қарши ўлароқ экстракраниал қисмда жойлашган стенозларда хавф омили бирмунча паст ва стентлаш техник жиҳатда осонлиги билан ажралиб туради [26].

Эндоваскуляр даволаш, стентлаш усуллари умуртқа артериялари стенозларида муҳим даволаш усули бўлиб, кўплаб текширувлар давомида ўз исботини топди. Дженкинс ва бошқалар томонидан ўтказилган текширувлар натижасида умуртқа артерияларини стентлаш 100% муваффақиятли бажарилган, беморлардаги клиник яхшиланиш кўрсаткичи 90% ташкил қилиб, умуртқа артериясидаги стеноз даражаси 89,2% гача пасайган [27].

CAVATAS текшируви натижаларига ўзаро солиштирилганда эндоваскуляр даволаш ва консерватив даво натижалари орасида дастлабки 30 кун давомида беморларда инсульт ва ўлим кузатилмаган. Натижалар шуни кўрсатдики эндоваскуляр даволаш самарали ва хавфсиз [28].

Текширув натижаларига кўра умуртқа артериялари симптоматик стенозларида реваскуляризация клиник белгилар кузатилганда 2 ҳафта ичида бажарилса ижобий натижалар кузатилган [29]. Умуртқа артериялари симптоматик стенозларида клиник ва неврологик белгилар пайдо бўлиши уйқу артерияларидаги симптоматик стенозларга жуда ўхшаш бўлиб икки ҳолатда ҳам дастлабки клиник белгилар юзага келиши билан ўтказилган консерватив даво муолажалари ва стентлаш амалиётлар яхши клиник натижаларга сабаб бўлиши кузатилган (VIST) [30].

Эндоваскуляр стентлашда янги давр дори қопламали стентлар (DES) пайдо бўлиши билан бошланди, аввал бирламчи авлод стентлар (DES I), ҳозирги кунга келиб (DES II) стентлар кўлланилиши ангиопластика

жараёнларини янада самарали ва рестеноз даражаси сезиларли пасайиши кузатилди. Ҳозирги кунда умуртқа артериялари стенозларида DES I ва DES II стентларнинг оддий металл асосли стентларга нисбатан афзалликлари ҳақида тўлиқ маълумот ва текширувлар етарли эмас [31].

Стентлашдан кейинги рестеноз (50%) даражаси турли адабиётларда турлича бўлиб, металл стентлар қўлланилганда рестеноз даражаси 48–55%, дори қопламали стентларда эса 63% эканлиги келтириб ўтилган [32].

Eberhardt ва бошқалар ўтказган текширув натижаларига кўра 300 дан ортиқ умуртқа артериялари стенозларида стент рестеноз даражаси дастлабки 12 ой ичида 26% га етган [33].

Бир нечта узоқ муддатли текширувлар натижасига кўра дори қопламали стентларда рестеноз даражаси 19,8% ни ташкил қилган. Бунга асосий сабаб сифатида дори қопламали стентларда қон томир силлиқ мускулатураси босилиши ва эндотелий ўсиб кириш имконияти пастлиги айтиб ўтилган. Дори қопламали стентларда коронар томирларда лахта ҳосил бўлиши ва кейинчалик стент тромбозига сабаб бўлиш ҳолатлари кузатилган [34].

Вертебро-базилар етишмовчиликни учинчи энг мақбул даво усулларида бири бу дори-дармонлар билан даволаш усули ҳисобланади.

SAMMPRIS ва VISSIT текширувлари натижаларига кўра интракраниал стенозларда консерватив даволаш интракраниал томирларни стентлашга қараганда самаралироқ эканлиги таъкидланган, бунга эса стентлаш амалиётидан олдинги, стентлаш жараёнидаги хавф юқорилиги келтириб ўтилган. SAMMPRIS интенсив медекаментоз даво усуллари, антитромбоцитар ёндашув ва юрак қон-томир тизими томонидан кузатилиши мумкин бўлган хавф омиллари профилактикаси ва беморлар тўғри ҳаёт тарзига амал қилиши интракраниал стенозларда инсульт ривожланиши хавфни камайтириши таъкидланган. Стентлаш вақтидаги юқори хавф даражаси интракраниал артериялар деворининг нозиклиги ва стентлаш давомида томир девори ёрилиб кетиши хавфи ҳисобига баланд ҳисобланган. Ўтказилган икки текширувлар натижалари шуни кўрсатдики интракраниал ва экстракраниал умуртқа артериялари зарарланишларида даволаш тактикаси консерватив ёки стентлаш усулларида бири билан олиб борилиши лозим. SAMMPRIS текширувидан

фарқли ўлароқ VIST ва VAST текширувлари натижаларига кўра икки компонентли антиагрегант терапия (аспирин ва клопедогрел), статинлар қабул қилган беморларда магистрал артериялар эмболизацияси ва қайта insult, транзитор ишемик хуруж кузатилиши сезиларли камайган [35].

Умуртқа артериялари экстракраниал қисми зарарланишларида оптимал терапевтик даволаш тактикаси баҳсли саволлигича қолмоқда [36].

Юқоридаги маълумотларни инобатга олган ҳолда келажакдаги ўрганишлар қайси йўналишга қаратилиши кераклиги очиқлигича қолмоқда.

Хулоса ўрнида шуни айтишимиз мумкинки, ҳозирги кунда вертебро-базиляр етишмовчилик мавжуд беморларда аорта равоғи тармоқларида реконструктив амалиётлар бажариш йўли билан церебрал гемодинамик резервни ошириш имкониятларини амалда исботлаш ва бу орқали гемодинамик табиатли insultлар келиб чиқиши ҳақидаги қарашларни кенгайтириш лозим. Бундан ташқари, комплекс текширув усулларини (клиник, ультратовуш, электрофизиологик, рентгенологик) қўллаб брахиоцефал артериялар экстракраниал қисмлари турли хил патологиялари фонида беморларда кузатиладиган вертебро-базиляр ҳавза қон айланиш бузилишларини ташхислашни энг мақбул усулларини ишлаб чиқиш ва шу билан бирга бош мия магистрал артериялари қўшма зарарланишларида босқичли жарроҳлик амалиётларини тавсия этиш керак.

Умуртқа артериялари стенозларида умуртқа артерияларида стентлаш ўтказишга кўрсатмалар ва самарадор усулларни аниқлаш, беморлар ҳаёт сифатини ошириши, вертебро-базиляр ҳавзадаги кузатилиши мумкин бўлган ишемик insultларни эрта аниқлаш ва олдини олиши мумкин. Умуртқа артерияларида стентлаш ўтказилгандан кейинги эрта ва узоқ муддатларда натижаларни баҳолаш солиштирма таҳлиллар, амалиётдан кейинги даврда асоратлар учраш даражасини ўрганиш ва энг мақбул усулни танлаб, даволаш усуллари қаторида кенг фойдаланишни йўлга қўйиш мумкин.

Вертебро-базиляр етишмовчиликда комплекс текширувлар ва даволаш натижалари асосида реконструктив амалиётлардан кейинги клиник белгилар ва церебрал қон айланиш ҳолатига баҳо бериш ва шу орқали

жарроҳлик амалиётларига беморларни саралаш мезонларини аниқлаш лозим.

Фойдаланилган адабиётлар

1. *Benes V., Netuka D., Berguer R, et al.* Surgical correction of symptomatic vertebral artery kinking. *Br J Neurosurg.* 2013;(2):174-8.
2. *Wei W., Li S., San F., et al.* Retrospective analysis of prognosis and risk factors of patients with stroke by TOAST. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e412.]. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000010412>
3. *Wang Y., Zhao X., Liu L., et al.* prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China. *Stroke.* 2019;45:663-669.
4. *Markus H.S., Larsson S.C., Kuker W., et al.* Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: the Vertebral Artery Ischaemia Stenting Trial. *Neurology* 2018;89:1229-1236. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.01.015>
5. *Gulli G., Marquardt L., Rothwell P.M., Markus H.S.* Stroke risk after posterior circulation stroke/transient ischemic attack and its relationship to site of vertebrobasilar stenosis: pooled data analysis from prospective studies. *Stroke* 2018;44:598-604.
6. *Верещагин Н.В.,* Вопросы диагностики нарушения кровообращения в вертебрально-базилярной системе. *Клиническая медицина.* 2003;9:2-9.
7. *Камчатнов П.Р.,* Вертебрально-базилярная недостаточность – вопросы диагностики и лечения. *Consilium medicum.* 2006;7(2):142 - 146.
8. *Новосельцев С.В.,* Вертебрально базилярная недостаточность. Возможности мануальной диагностики и терапии. СПб.: Фолиант, 2007:204.
9. *Гехт А.Б.,* Лечение больных инсультом в восстановительном периоде // *Consilium medicum.* 2000;2(12):4-8.
10. *Каримов Ш.И.* Актуальные вопросы ранней диагностики и лечения хронической сосудисто-мозговой недостаточности. Принципы лечения. *Неврология.* 4 (80),2019:120.
11. *Кравцов Ю.И., Багданов А.Н., Каплан.* Журнал невропатологии и психиатрии. 2000;90:1:26-29.
12. *Скоромец А.А.,* Клинические аспекты нарушений кровообращения в вертебрально-

- но-базиллярном бассейне. Медицинский академический журнал. 2017(1):61-64.
13. Камчатнов П.Р. Вертебрально-базиллярная недостаточность. РМЖ 2005;12(10):614-20.
 14. Сорокоумов В.А. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. Представления о патогенезе и повседневная практика. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2002;(1):21-25.
 15. Brignole M, Alboni P, Benditt D. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Eur Heart J. 2005;22(15): 1256-306. <https://doi.org/10.1016/j.accreview.2005.02.024>
 16. Антонов Г.И. Медиальный доступ к 1 сегменту позвоночной и подключичной артерий в хирургическом лечении вертебро-базиллярной недостаточности. Нерешенные вопросы сосудистой хирургии: материалы XXVI междунар конф Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. Ангиология и сосудистая хирургия. 2010;16(4):260-261.
 17. Митрошин Г.Е., Антонов Г.Е. Хирургическая коррекция синдромов обкрадывания мозгового кровотока при стенозирующих поражениях ветвей дуги аорты. Хирургия. 2009(7):15-21.
 18. Покровский А.В. Возможности сосудистой хирургии в предотвращении ишемического инсульта мозга. Вестник Российской академии медицинских наук. 2003;11:34-38.
 19. Гавриленко А.В. Реконструктивные операции или эндоваскулярное лечение больных с поражением первого сегмента подключичной артерии // Новые направления и отдаленные результаты открытых и эндоваскулярных вмешательств в лечении сосудистых больных: материалы XXIX междунар конф Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. Ангиология и сосудистая хирургия. 2014;20(2):86-87.
 20. Benes V., Netuka D. Surgical correction of symptomatic vertebral artery kinking. Br J Neurosurg. 2013;17;2:174-178.
 21. Wang Z., Lee A.M., Bai H.X., Tang H., Yang L. Stenting of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis: Is further testing indicated? Int J Stroke. 2016.11(2):22-24. doi: 10.1177/17474930 15616640.
 22. Berquer R, Flynn L, Kline R, et al. Surgical reconstruction of the extracranial vertebral artery: management and outcome. J Vasc Surg. 2019;31:9-18. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(00\)70063-2](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(00)70063-2)
 23. Баратов А.К., Садриев О.Н., Калмыков Е.Л., и др. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017;1:25.
 24. Калинин Р.Е., Абросимов В.Н., Сучков И.А., Буршинов О.А., Пшенников А.С., Жукова Л.А. и др. Ишемические болезни в практике семейного врача. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016:208.
 25. Mahadevia A.A., Murphy K.P. Endovascular treatment of vertebral artery origin lesions. Tech Vasc Interv Radiol. 2015;8:131-3. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2005.10.005>
 26. Stayman A.N., Nogueira R.G., Gupta R.A systematic review of stenting and angioplasty of symptomatic extracranial vertebral artery stenosis. Stroke 2020; 42:2212-16. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.611459>
 27. Jenkins J.S., Patel S.N., White C.J., et al. Endovascular stenting for vertebral artery stenosis. J Am Coll Cardiol. 2018;55:538-42. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.069>
 28. Ederle J., Featherstone R.L., Brown M.M. Long-term outcome of endovascular treatment versus medical care for carotid artery stenosis in patients not suitable for surgery and randomised in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty study (CAVATAS). Cerebrovasc Dis. 2019;28:1-7.
 29. Markus H.S., Larsson S.C., Kuker W., VIST Investigators. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: the Vertebral Artery Ischaemia Stenting Trial. Neurology 2018; 89: 1229-36. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.01.015>
 30. Chimowitz M.L., Lynn M.J., Derdeyn C.P., et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. N Engl J Med 2019; 365: 993-1003.
 31. Navarese E.P., Kowalewski M., Kandzari D., et al. First-generation versus second-generation drug-eluting stents in current clinical practice: updated evidence from a comprehensive metaanalysis of randomised clinical trials comprising 31 379 patients. Open Heart 2014; 1: e000064. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2014-000064>
 32. Taylor R.A., Siddiq F., Suri M.F., et al. Risk factors for in-stent restenosis after vertebral ostium stenting. J Endovasc Ther. 2018;15:203-212. <https://doi.org/10.1583/07-2175.1>

33. Tank H., Ghosh R, Gupta V, et al. Drug eluting stents versus bare metal stents for the treatment of extracranial vertebral artery disease: a meta-analysis. J Neurointerv Surg. 2019; 8: 770-774. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-011697>
34. Gąsior P., Gierlotka M., Szczurek-Katanski K, et al. Safety and efficacy of biodegradable polymer-coated thin strut sirolimus-eluting stent vs. durable polymer-coated everolimus-eluting stent in patients with acute myocardial infarction. Adv Interv Cardiol. 2018;14:347-55.
35. Johnston S.C., Easton J.D., Farrant M., et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. N Engl J Med 2018; 379: 215–25. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1800410>
36. Markus H.S., Larsson S.C., Kuker W., et al. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: the Vertebral Artery Ischaemia Stenting Trial. Neurology 2018; 89: 1229-36. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.01.015>

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ВЕРТЕБРО-БАЗИЛЯРНОМ БАССЕЙНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ш.И. Каримов^{1,2}, А.А. Ирназаров², А.А. Юлбарисов¹, Х.К. Алиджанов¹, О.М. Ахматов¹,
Р.Т. Муминов¹, А.А. Джалилов¹, Д.А. Джуманиязова¹, Д.Х. Нурматов¹, В.Э. Цай².

¹Республиканский специализированный центр хирургической ангионеврологии

²Ташкентская медицинская академия

Резюме

В обзоре представлены основные причины развития недостаточности кровообращения в вертебро-базиллярном бассейне, новые подходы к их раннему выявлению и лечению, результаты исследований в ведущих зарубежных медицинских центрах.

Ключевые слова: вертебро-базиллярная недостаточность, стеноз позвоночной артерии, стентирование, инсульт.

Автор для корреспонденции:

Алиджанов Ходжаакбар Кашипович – заведующий отделением Республиканского специализированного центра хирургической ангионеврологии.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

И.В. Ливерко, Э.А. Абдуганиева, К.С. Мамбетниязов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр фтизиатрии и пульмонологии, Ташкент

FEATURES OF THE COURSE AND COMPLICATIONS OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION

I.V. Liverko, E.A. Abduganieva, K.S. Mambetniyazov

Republican specialized scientific and practical medical center for phthiology and pulmonology,
Tashkent

Резюме В настоящее время весь мир переживает пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Этот вирус стимулирует протромботическую среду, которая индуцирует активацию эндотелиальных клеток, экспрессию тканевого фактора, продукцию тромбина и гиперкоагуляцию. Преобладающим проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы, проявляющееся в виде интерстициальной и альвеолярной пневмонии. Смертность от COVID-19 увеличивается до 49% у пациентов с развитием ОРДС. К установленным факторам риска развития ОРДС относятся: возраст, нейтрофилия в крови, повышенные уровни ЛДГ и D-димера. Гипертония, диабет, сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца являются наиболее частыми коморбидными состояниями, выявленными у пациентов с COVID-19. Более 88% пациентов с тяжелой формой COVID-19 имели неврологические проявления, включая острые цереброваскулярные заболевания и энцефалопатию. На основе проведенного обзора авторы подчеркивают, что полиорганное поражение практически всех жизненно важных систем организма новой коронавирусной инфекцией требует дальнейшего исследования и разработки мер ранней диагностики и лечения.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, новый коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2.

Abstract Currently, the whole world is experiencing a pandemic of the new coronavirus infection COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 virus. This virus stimulates the prothrombotic environment, which induces endothelial cell activation, tissue factor expression, thrombin production, and hypercoagulation. The predominant manifestation of COVID-19 is damage to the respiratory system, manifested in the form of interstitial and alveolar pneumonia. Mortality from COVID-19 increases to 49% in patients with ARDS. Established risk factors for ARDS include age, blood neutrophilia, and elevated LDH and D-dimer levels. Hypertension, diabetes, heart failure, and coronary artery disease are the most common comorbid conditions found in COVID-19 patients. More than 88% of patients with severe COVID-19 had neurological manifestations, including acute cerebrovascular disease and encephalopathy. Based on the review, the authors emphasize that multiple organ damage to almost all vital systems of the body with a new coronavirus infection requires further research and development of measures for early diagnosis and treatment

Keywords: acute respiratory infections, novel coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2.

УДК : 616.98 : 578.834.1 – 036

Введение

В декабре 2019 года было установлено заражение новым коронавирусом (первоначально названный 2019-nCov), который вызвал вспышку вирусной пневмонии неизвестного происхождения в Ухане, провинция Хубэй в центральном Китае. Позднее 2019-nCov был переименован в SARS-CoV-2 из-за структурного сходства с SARS-CoV, который вызвал вспышку SARS в 2003 году [53].

По состоянию на 22 ноября 2020 года во всем мире зарегистрировано более 60 миллионов подтвержденных случаев заболевания и более 1,5 млн смертей, связанных с COVID-19, что вызывает глобальную озабоченность [42].

Согласно данным центров по контролю за заболеваниями (CDC), наиболее частыми симптомами заболевания являются жар, кашель, утомляемость, анорексия, одышка, выделение мокроты и миалгия [7], однако у значительного

числа инфицированных случаев (43,8%) не наблюдается лихорадки или радиологических отклонений при первоначальном обращении [14].

Таким образом, передача инфекции от человека к человеку осуществляется неустановленными бессимптомными носителями (особенно поставщиками медицинских услуг) в течение инкубационного периода (обычно от 5-7 до 28 дней) [2]. Вызываемое вирусом пандемическое респираторное заболевание приводит к смертельным исходам в 0,6–8% случаях. Заболевание особенно тяжело протекает у мужчин, пожилых и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [15,45].

По данным Felix K.F. и соавт., 77% умерших пациентов составляли мужчины, их средний возраст на момент смерти составлял 78 лет (диапазон 41–90). У большинства из них были серьезные хронические заболевания, чаще всего артериальная гипертензия. Авторы пришли к выводу, что очаговое повреждение микрососудистой системы малого круга кровообращения является основным механизмом летального заболевания легких, вызванного вирусом SARS-CoV-2. Это также может быть причиной стойкого повреждения легких у пациентов, реконвалесцентов после тяжелой формы COVID-19 [11].

Пулмональные осложнения COVID-19

Преобладающим проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы, проявляющееся в виде интерстициальной и альвеолярной пневмонии. Компьютерная томография пациентов с COVID-19 демонстрирует различную картину: от одиночных теней по типу матового стекла до двусторонней диффузной гетерогенной консолидации с бронхоэктазами по типу «белого легкого» [35,54].

Смертность от COVID-19 увеличивается до 49% у пациентов с развитием ОРДС. К установленным факторам риска развития ОРДС относятся: возраст, нейтрофилия в крови, повышенные уровни ЛДГ и D-димера [43].

Подобно MERS, при COVID-19 наблюдается положительная ассоциативная связь между уровнем нейтрофилии и степенью повреждения легких [33].

При аутопсии пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдались патологические признаки ОРДС, подобные SARS (диффузное альвеолярное повреждение, десквамация пневмоцитов, развитие гиалиновых мембран, отек и интерстициальная инфильтрация). Цитопатический эффект вируса свидетельствует о прямой инвазии SARS-CoV-2 в пневмоциты [44, 49].

В отчете по результатам аутопсии 4 умерших от тяжелой формы заболевания, проведенных в Новом Орлеане, наблюдались лимфоцитарные инфильтрации (CD4 + и CD8 +), сопровождаемые тромбозами, в основном вызванные скоплением тромбоцитов [12]. Проникновение вируса SARS-CoV-2 в пневмоциты приводит к снижению экспрессии АПФ 2 рецепторов и расщеплению ангиотензина II с образованием ангиотензина (1–7). Ангиотензин (1–7) играет фундаментальную роль в защите легких от ухудшения состояния до ОРДС. Напротив, интактный ангиотензин II стимулирует провоспалительные реакции и увеличивает проницаемость сосудов легочной ткани, что приводит к развитию ОРДС [5].

Роль Т-клеточных лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов в повреждении легких при COVID-19 до конца не изучена. Проточный цитометрический анализ тяжелобольных пациентов, инфицированных COVID-19, показал, что значительное повреждение легких сопровождается значительным уменьшением количества CD4 +, CD8 + Т-лимфоцитов. Предполагается, что повышенный уровень IL-6, повышенный Th 17 в CD4 + Т-лимфоцитах и цитотоксичность CD8 + Т-клеток стимулируют иммунный ответ и вызывают синдром высвобождения цитокинов (CRS), что в конечном итоге приводит к ОРДС и полиорганной недостаточности [41].

Экстрапулмональные осложнения COVID-19

Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19.

Гипертония, диабет, сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца являются наиболее частыми коморбидными состояниями, выявленными у пациентов с COVID-19. Несбалансированная активация механизма АПФ 2 / ангиотензин (1–7) связана с провоспалительным состоянием и может приводить к более тяжелому течению заболевания у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, лечение ингибиторами АПФ / блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) и высокий уровень экспрессии АПФ 2 может привести к замедленному выведению вируса и более длительной репликации вируса COVID-19 [10,23].

Противоречивые теории были высказаны относительно влияния ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) на склонность к инфекции COVID-19 [37]. Некоторые эксперты обеспокоены теорией, согласно которой повышенная регуляция рецепторов АПФ 2 может быть связана с повышенной инфекционностью SARS-CoV-2. Напротив, другие предполагают,

что ингибиторы АПФ / блокаторы рецепторов ангиотензина 2 (БРА) могут уменьшить тяжесть COVID-19 и иметь положительные эффекты [31].

Из-за потенциального вреда прекращения приема ингибиторов АПФ и БРА и отсутствия проспективных клинических доказательств международные сообщества рекомендуют продолжать прием этих лекарств у пациентов с COVID-19, а также у неинфицированных [24].

У пациентов со сниженным сердечным резервом (сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца) уровень смертности от COVID-19 превышает 10%. Повышенный уровень тропонина и отклонения на электрокардиограмме (ЭКГ), указывающие на повреждение миокарда, были обнаружены у 7,2% пациентов, госпитализированных в больницу в Ухане; при прогрессировании заболевания в 22% случаев требовалась интенсивная терапия [39].

Патофизиологическая причина смертности от COVID-19 при сердечно-сосудистых заболеваниях недавно была объяснена Xiong et al. Повреждение миоцитов происходит, когда метаболические потребности, вызванные вирусным воспалением, усугубляют проблему слабого сердца [47].

Ни о прямом вирусном проникновении вируса в ткань сердца, ни о лимфоцитарной инфильтрации, связанной с миокардитом, в ходе патологического анализа не сообщалось [50].

При аутопсии пациентов из Нового Орлеана, был установлен некроз миоцитов, что, возможно, указывает, что SARS-CoV-2 может проникать в перикарды и вызывать дисфункцию микроциркуляции [8,48].

В серии случаев в больнице Evergreen, Кирклэнд, Вашингтон, кардиомиопатия развилась у 8 из 21 (38,09%) пациента с COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии [1]. Кардиомиопатия считается поздним осложнением тяжелой формы COVID-19; между тем, в нескольких сообщениях о случаях миокардита наблюдался как первичное проявление [18,20,51].

В одном установленном случае вирусный миокардит, связанный с COVID-19, возник без каких-либо признаков и симптомов пневмонии [13]. В другом сообщении была неожиданно описана тампонада сердца, связанная с COVID-19, у 47-летней женщины без факторов риска со стороны сердечно-сосудистой системы [17].

Инвазия вирусов в кровоток, опосредованная рецепторами ACE 2, высоко распределенными в сердце и эндovasкулярноз системе, стимулирует CRS. Апоптозмиоцитоз может возникать как следствие последующей инфильтрации нейтрофилов и несбалансированного ответа Т-хелперов [27].

Предполагается, что иммуноопосредованный ответ является основным патогенетическим механизмом кардиомиопатии, связанной с COVID-19. Поэтому при лечении зарегистрированных случаев использовались иммуномодуляторы, такие как гидрокортизон, метилпреднизолон, внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), тоцилизумаб и гидроксихлорохин [9,16,19,21].

В китайском исследовании в Ухане из 36 пациентов переведенных в отделение интенсивной терапии, аритмия наблюдалась у 16 (44%) человек [40]. Повышенная активность симпатической нервной системы из-за миокардита и провоспалительного состояния являются факторами, способствующими развитию нарушений сердечного ритма [28].

Помимо этих факторов, гипоксия, гипотензия, подавление рецепторов АПФ 2, взаимодействие лекарств также могут привести к развитию или усугублению аритмических осложнений у пациентов с COVID-19 [22].

Таким образом, мониторинг сердечного ритма и электролитного баланса (особенно поддержание калия из-за потери калия с мочой) и контроль лекарственного взаимодействиями с особым вниманием к аритмогенности (например, хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир / ритонавир), рациональное применение жидкостного режима, а также метаболический контроль (уровень глюкозы в крови, липидный профиль и артериальное давление) являются важными в снижении летальности у данной категории пациентов [6,32].

Осложнения со стороны нервной системы при COVID-19. Более 88% пациентов с тяжелой формой COVID-19 имели неврологические проявления, включая острые цереброваскулярные заболевания и энцефалопатию. Установлено, что у пациентов с поражением ЦНС заболевание протекало более тяжело, наблюдалась лимфопения, повышенные уровни ферритина и ЛДГ [29].

Установлено, что бета-коронавирусы нейровирусны и наличие SARS-CoV в ЦНС были подтверждены во многих исследованиях.

Считается, что в случае тяжелой инфекции вирус попадает в ЦНС через системный кровоток. Другой путь проникновения может быть через пластинку решетчатой кости через ретроградный нейрональный путь, что является возможным объяснением гипосмии [3].

Кроме того, было продемонстрировано, что некоторые вирусы, принадлежащие к семейству Coronaviridae, распространяются соединенным синапсом путем к медуллярному кардиореспи-

раторному центру как от механорецепторов, так и от хеморецепторов в легких, а также по нижним дыхательным путям [26].

Острый ишемический инсульт считается неврологическим осложнением COVID-19, особенно у пожилых людей, пациентов с гипертонией и фибрилляцией предсердий; хотя это могло произойти даже у молодых пациентов без факторов риска [34].

Все больше данных свидетельствует о том, что SARS-CoV-2 стимулирует протромботическую среду, которая индуцирует активацию эндотелиальных клеток, экспрессию тканевого фактора, продукцию тромбина и гиперкоагуляцию. Было обнаружено, что окклюзия крупных сосудов возникает при повышенных уровнях D-димера (≥ 1000 мкг / л) [4]. Кроме того, наличие антифосфолипидных антител может увеличить риск церебральных инфарктов [52].

4 марта 2020 г. было сообщено о первом выделении генома вируса из спинномозговой жидкости пациента с подтвержденным COVID-19 в больнице Пекин Дитан, Китай [38]. В недавнем отчете был описан предполагаемый случай некротической энцефалопатии, связанной с COVID-19. Симптомы пациента включали жар, кашель и нарушение психического статуса [36]. В другом отчете SARS-CoV-2 был обнаружен в анализе спинномозговой жидкости 11-летнего ребенка, у которого был эпилептический статус, а позже у него был диагностирован энцефалит, связанный с COVID-19. Инвазия вируса через рецепторы АПФ-2 может вызвать повреждение эндотелия сосудов [30].

Исходя из вышеизложенного, можно с уверенностью отметить полиорганное поражение новой коронавирусной инфекцией практически всех жизненно важных систем организма, что требует дальнейшего исследования и разработки мер ранней диагностики и лечения.

Литература/ Iqtiboslar/References

1. Arentz M, Yim E, Klaff L. et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 323(16), 1612–1614 (2020). 24
2. Bai Y, Yao L, Wei T. et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* 323(14), 1406–1407 (2020).6
3. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 11(7), 995–998 (2020). 36
4. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L. et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol. Psych.* 91(8), 889–891 (2020). 39
5. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat. Rev. Endocrinol.* 16(6), 297–298 (2020). 14
6. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat. Rev. Endocrinol.* 16(6), 297–298 (2020). 33
7. Centers for disease control and prevention. Symptoms of coronavirus. (2020). <http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html> -4
8. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE 2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc. Res.* 116(6), 1097–1100 (2020). 23
9. Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, Dellamonica J. Myocarditis in a patient with Covid-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet* 395(10235), 1516 (2020). 29
10. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Resp. Med.* 8(4), e21 (2020). -16
11. Felix K.F. Kommoss, Constantin Schwab, Luca Tavernar, Johannes Schreck, Willi L. Wagner, Uta Merle, Danny Jonigk, Peter Schirmacher, and Thomas Longerich. The Pathology of Severe COVID-19-Related Lung Damage/ *DeutschesArzteblatt International | DtschArzteblInt* 2020; 117: 500–6 -8
12. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. *LancetRespir. Med.* 8(7), 681–686 (2020). 13
13. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R. et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation* 141(23), 1930–1936 (2020). 26
14. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 382(18), 1708–1720 (2020). 5
15. Hopkins, J. Corona virus resource center. Latest update: 05/22/2020: <https://coronavirus.jhu.edu/data> (2020). 7

16. *Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y.* Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur. Heart J.* (2020). 29
17. *Hua A, O'gallagher K, Sado D, Byrne J.* Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur. Heart J.* 41(22), 2130 (2020). 27
18. *Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G.* et al. Cardiac involvement in a patient with Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *JAMA Cardiol.* 5(7), 1-6 (2020). 25
19. *Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G.* et al. Cardiac involvement in a patient with Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *JAMA Cardiol.* 5(7), 1-6 (2020). 29
20. *Juusela A, Nazir M, Gimovsky M.* Two cases of Coronavirus 2019-related cardiomyopathy in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2(2), 100113 (2020). 25
21. *Juusela A, Nazir M, Gimovsky M.* Two cases of Coronavirus 2019-related cardiomyopathy in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2(2), 100113 (2020). 29
22. *Kochi AN, Tagliari A, Forleo Gb, Fassini GM, Tondo C.* Cardiac and arrhythmic complications in patients with Covid-19. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 31(5), 1003-1008 (2020). 32
23. *Li X, Hu C, Su F, Dai J.* Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Preprint from MedRxiv. (2020). 16
24. *Li X, Hu C, Su F, Dai J.* Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Preprint from MedRxiv. (2020). 19
25. *Li YC, Bai WZ, Hashikawa T.* The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 92(6), 552-555 (2020). 35
26. *Li YC, Bai WZ, Hashikawa T.* The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 92(6), 552-555 (2020). 37
27. *Madjid M, Payam S-N, Solomon SD, Vardeny O.* Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system. *JAMA Cardiol.* (2020). 28
28. *Madjid M, Payam S-N, Solomon SD, Vardeny O.* Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system. *JAMA Cardiol.* (2020). 31
29. *Mao L, Jin H, Wang M.* et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 77(6), 683-690 (2020). 34
30. *Mcabee GN, Brosgol Y, Pavlakis S, Agha R, Gaffoor M.* Encephalitis associated with COVID-19 infection in an 11 year-old child. *Pediatr. Neurol.* (2020). 43
31. *Meng J, Xiao G, Zhang J.* et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg. Microbes Infect.* 9(1), 757-760 (2020). 18
32. *Mullen B.* Covid-19 clinical guidance for the cardiovascular care team (2020). <https://ecocardio.com/Documentos/Covid-19/2060-Covid-19-Clinical-Guidance-for-the-Cardiovascular-Care-Team.Html> -33
33. *Ng Dl, Hosani FA, Keating Mk.* et al. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection in the United Arab Emirates, April 2014. *Am. J. Pathol.* 186(3), 652-658 (2016). -11
34. *Oxley TJ, Mocco J, Majidi S.* et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N. Engl. J. Med.* 382(20), e60 (2020). 38
35. *Pan F, Ye T, Sun P.* et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Radiology* 295(3), 715-721 (2020). -9
36. *Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B.* COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology* 296(2), E119-E120 (2020). 42
37. *Rico-Mesa JS, White A, Anderson AS.* Outcomes in patients with Covid-19 infection taking ACEi/ARB. *Curr. Car. Rep.* 22(5), 31 (2020). 17
38. *Sun T, Guan J.* Novel coronavirus and the central nervous system. *Eur. J. Neurol.* (2020). 41
39. *Wang D, Hu B, Hu C.* et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323(11), 1061-1069 (2020). 20
40. *Wang D, Hu B, Hu C.* et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323(11), 1061-1069 (2020) 30
41. *Wang W, He J, Wu S.* The definition and risks of cytokine release syndrome-like in 11 COVID-

- 19-infected pneumonia critically ill patients: disease characteristics and retrospective analysis. *J. Infect. Dis.* (2020). 15
42. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report. (2020). 2
43. Wu C, Chen X, Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 180(7), 1–11 (2020).-10
44. Wu C, Chen X, Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 180(7), 1–11 (2020). 12
45. Wu, Z. &McGoogan, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 323, 1239–1242 (2020) 7
46. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 158(6), 1831–1833. e1833 (2020). 3
47. Xiong T-Y, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur. Heart J.* 41(19), 1798–1800 (2020). 21
48. Xiong T-Y, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur. Heart J.* 41(19), 1798–1800 (2020). 23
49. Xu Z, Shi L, Wang Y. et al. Pathological findings of Covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp. Med.* 8(4), 420–422 (2020). 12
50. Xu Z, Shi L, Wang Y. et al. Pathological findings of Covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp. Med.* 8(4), 420–422 (2020). 22
51. Zeng J-H, Liu Y-X, Yuan J. et al. First case of Covid-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection* (2020). 25
52. Zhang Y, Xiao M, Zhang S. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 382(17), E38 (2020). [40
53. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579(7798), 270–273 (2020).1
54. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT features of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *Am. J. Roentgenol.* 214(6), 1287–1294 (2020). -9

ЯНГИ КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИНИНГ КЕЧИШИ ВА АСОРАТЛАРИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

И.В. Ливерко, Э.А. Абдуганиева, К.С. Мамбетниязов

Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология
илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент

Хулоса

Ҳозирги кунда бутун дунё SARS-CoV-2 вируси чақирган COVID-19 янги коронавирус инфекциясининг пандемиясини бошидан ўтказмоқда. Ушбу вирус прототромботик муҳитни қўзғатувчи, тўқима омилининг экспрессиясига, тромбин ишлаб чиқилишига ва гиперкоагуляцияга туртки бўлувчи эндотелнал хужайраларнинг фаоллашувини кучайтиради. COVID-19 кўпроқ нафас тизимининг интерстициал ва альвеоляр зотилжам сифатида шикастланиши билан намоён бўлади. Ушбу касаллик натижасида ўткир респиратор дистресс-синдроми (ЎРДС) ривожланганда ўлим кўрсаткичи 49%гача кўпаяди. ЎРДС ривожланишининг аниқланган хавф омилларига қария ёш, қондаги нейтрофилия, ЛДГ ва D-димер миқдорининг ошиши киради. COVID-19 га чалинган беморларда энг кўп учрайдиган коморбид ҳолатларга гипертония, диабет, юрак етишмовчилиги ва юрак ишемик касаллиги киради. Коронавируснинг оғир шакллари билан оғриган беморларнинг 88%дан кўпида неврологик ўзгаришлар, шу жумладан, ўткир цереброваскуляр касалликлар ва энцефалопатия кузатилади. Ўтказилган адабиёт шарҳи асносида муаллифлар янги коронавирус инфекцияси сабабли ҳаётий аҳамиятга эга бўлган деярли барча тизимларнинг полиорган шикастланиши қўшимча тадқиқотларни олиб боришни ҳамда эрта диагностика ва даволаш чораларини ишлаб чиқиш зарурлигини таъкидлаганлар.

Калит сўзлар: ўткир респираторинфекция, янги коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2.