



ISSN: 0025-8301

O'ZBEKISTON TIBBIYOT JURNALI

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
УЗБЕКИСТАНА

The
**MEDICAL
JOURNAL**
of Uzbekistan

2021, Number 2

MJUz

O'ZBEKISTON TIBBIYOT JURNALI

ILMIY-AMALIY JURNALI

2021 № 2

1922 йилнинг январидан чиқа бошлаган

Таъсисчи — Ўзбекистон Республикаси Сogлиқни сақлаш вазирлиги

ТАХРИР 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. Иноятлов
Ф.И. Иноятлова
М.Э. Ирисметов
Т.И. Искандаров
С.И. Исмоилов
Ш.И. Каримов
Р.Д. Курбанов
К.Э. Махкамов
К.С. Ризаев

У.Р. Рискиев
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 Республикаси матбуот ва ахборот агентлиги томонидан
2011 йил 12 майда рўйхатга олинган (№ 138)

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

Бичими 60x84¹/₈ Оқ силлиқ қоғоз. Шартли босма табағи 11,16.
Нашр табағи 11,48. Адади 1800. Буюртма № 21-446
«O'zbekiston» нашриёт-матбаа ижодий уйи.
100011, Toshkent, Navoiy ko'chasi, 30.

Компьютерда саҳифаловчи: Р. Едгоров

ТОШКЕНТ
«O'ZBEKISTON»
2021

MEDICAL JOURNAL OF UZBEKISTAN

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

2021 № 2

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. Aliyvi
D.A. Asadov
E.I. Basitxanova
S.M. Baxramov
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
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 editor office: 100011, Tashkent, Uzbekistan, str. Navoi,4. Tel: +99871 241 06 71

СОДЕРЖАНИЕ

Оценка эффективности организации системы оказания квалифицированной медицинской помощи больным с осложненным течением COVID-19

С.И.Исмаилов, Х.А.Акилов, Р.А.Ибадов, Г.Ш.Хамраева, О.Д.Эшонходжаев, Д.А.Алимов, А.М. Хусанов, У.С.Нуритдинов, С.Х.Ибрагимов

CONTENTS

5 The organization effectiveness assessment of the system of provision of qualified medical care in patients with complicated COVID-19

S.I.Ismailov, Kh.A.Akilov, R.A.Ibadov, G.Sh.Khamraeva, O.D.Eshonkhodjaev, D.A.Alimov, A.M. Khusanov, U.S.Nuritdinov, S.Kh.Ibragimov

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL RESEARCH

Особенности микрохирургии артериовенозной мальформации головного мозга

А.М. Хаджибаев, К.Э. Махкамов, М.К. Махкамов

14 Clinical features of the cerebral arteriovenous malformation microsurgery

A.M.Khadjibaev, K.E.Mahkamov, M.K.Mahkamov

Наш опыт применения ингибитора интерлейкина 6 – Тоцилизумаба в комплексном лечении неспецифического аортоартериита

Ш.И. Каримов, А.А.Ирнazarов, А.А.Юлбарисов, Х.К.Алиджанов, А.М.Ахматов, В.Э. Цай, А.А. Джалилов, Д.Х.Нурматов, Э.Р.Джуроева, Ж.К.Матмуродов

23 Our experience with the use of interleukin 6 inhibitor - tocilizumab, in the complex treatment of nonspecific aortoarteritis

Sh.I.Karimov, A.A.Irnazarov, A.A.Yulbarisov, Kh.K.Alidzhanov, A.M.Akhmatov, V.E.Tsay, A.A. Jalilov, D.Kh.Nurmatov, E.R.Dzhuraeva, J.K.Matmurodov

Случай успешной реконструктивной операции при тяжелой открытой костно-сосудистой травме верхней конечности с нарушением кровообращения

Ш.М. Муминов, О.Н. Низов, Т.Р. Минаев, Д.А. Худайназаров, А.Б. Хакимов, И.Х. Махкамов, С.И. Шукуров

30 The case of a successful reconstructive operation on the upper limb with severe open bone-vascular injury with circulatory impairment

Sh.M. Muminov, O.N. Nizov, T.R. Minaev, D.A. Khudainazarov, A.B. Khakimov, I.H. Makhkamov, S.I. Shukurov

Факторы риска контраст-индуцированной нефропатии у больных с ишемической болезнью сердца

Б.А. Аляви, Ш.К. Муминов

39 Risk factors of contrast-induced nephropathy in patients with coronary heart disease

B.A. Alyavi, Sh.K. Muminov

Результаты лечения синдрома механической желтухи на фоне диффузных заболеваний печени

Ш.Т. Уроков, Т.Я. Мусоев, Л.Р. Кенжаев, Ш.М. Абдурахманов

44 Results of the treatment of the syndrome of mechanical jaundice on the background of diffusional liver diseases

Sh.T. Urokov, T.Ya.Musoyev, I.R. Kenjayev, Sh.M. Abdurahmanov

Результаты хирургического лечения больных с шейной радикулопатией и миелопатией

Р.М. Юлдашев, У.К. Курбанов

49 Results of surgical treatment of patients with neck radiculopathy and myelopathy

R.M. Yuldashev, U.K. Kurbanov

- Прогностическое значение полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов в развитии тяжелого течения иммунного микротромбоваскулита
Х.Я. Каримов, Д.С. Маткаримова, К.Т. Бобоев
- Возможности спекл-трекинг эхокардиографии в оценке деформационных свойств левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца
Х.Г. Фозилов, Ф.М. Бекметова, Ш.Н. Дониёров, Р.Б. Алиева, М.Г. Мухамедова, Л.Т. Илхомова, С.И. Бекметова, М.Н. Хотамова
- Антибактериальная терапия у пациентов с COVID-19 при тяжелых и крайне тяжелых состояниях
Р.А. Ибадов, Г.Ш. Хамраева
- Янги коронавирус инфекциясига қарши эмлаш тадбирларини ташкиллаштириш
Б.Ж.Курбанов
- 53 Prognostic value of polymorphisms of pro-inflammatory cytokines genes in the development of severe course of immune microthrombovasculitis
H.Ya. Karimov, D.S. Matkarimova, K.T. Boboev
- 58 The capabilities of the speckle-tracking of echocardiography in assessing the deformation properties of the left ventricle in patients with ischemic heart disease
H.G. Fozilov, F.M. Bekmetova, Sh.N. Doniyorov, R.B. Alieva, M.G. Muhamedova, L.T. Ilkhomova, S.I. Bekmetova, M.N. Khotamova
- 66 Antibiotic therapy in patients with COVID -19 in severe and extremely severe conditions
R.A. Ibadov, G.Sh. Khamraeva
- 73 Organizational measures for immunization against new coronavirus infection
B.J.Kurbanov

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

- Эпидемиология, этиопатогенез, диагностика и лечение висцеральных микозов у больных туберкулезом сочетанных с ВИЧ-инфекцией
Н.Н. Парпиева, М.Х. Джурабаева, Е.В. Анварова, С.А. Султанов, К.С. Мухамедов, М.С. Утешев
- Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных кардиоваскулярной патологией
Б.А. Аляви, Л.Т. Даминова, Ш.К. Муминов
- Современное представление об этиопатогенезе и клинической манифестации тромбоза кавернозного синуса
О.И. Орипов, Э.Н. Билалов, Р.З. Умаров
- 77 Epidemiology, etiopathogenesis, diagnostics and treatment of Visceral Mycoses in patients with tuberculosis associated with HIV-infection
N.N.Parpiyeva, M.Kh.Djurabayeva, Ye.V.Anvarova, S.A.Sultanov, K.S.Mukhamedov, M.S.Uteshev
- 84 Renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with cardiovascular diseases
B.A. Alyavi, L.T. Daminova, Sh.K. Muminov
- 90 Modern insight of the etiopathogenesis and clinical manifestation of the cavernous sinus thrombosis
O.I. Oripov, E.N. Bilalov, R.Z. Umarov

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ СИСТЕМЫ ОКАЗАНИЯ КВАЛИФИЦИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19

С.И. Исмаилов¹, Х.А. Акилов², Р.А. Ибадов¹, Г.Ш. Хамраева³, О.Д. Эшонходжаев¹, Д.А. Алимов⁴,
А.М. Хусанов³, У.С. Нуритдинов³, С.Х. Ибрагимов¹

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В.Вахидова, Ташкент, Узбекистан

²Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

³Республиканская специализированная многопрофильная инфекционная больница Зангиота №1, Ташкент, Узбекистан

⁴Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан

THE ORGANIZATION EFFECTIVENESS ASSESSMENT OF THE SYSTEM OF PROVISION OF QUALIFIED MEDICAL CARE IN PATIENTS WITH COMPLICATED COVID-19

S.I. Ismailov¹, Kh.A. Akilov², R.A. Ibadov¹, G.Sh. Khamraeva³, O.D. Eshonkhodjaev¹, D.A. Alimov⁴,
A.M. Khusanov³, U.S. Nuritdinov³, S.Kh. Ibragimov¹

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after academician V. Vakhidov, Tashkent, Uzbekistan

²Center for the development of professional qualification of medical workers, Tashkent, Uzbekistan

³Republican Specialized Multidisciplinary Infectious Diseases Hospital Zangiota No.1, Tashkent, Uzbekistan

⁴Republican research Centre of Emergency Medicine, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Цель исследования: оценить эффективность оптимизации системы оказания квалифицированной медицинской помощи, как и в целом усовершенствованной лечебной программы больным с осложненным течением COVID-19.

Материал и методы. Ретро- и проспективное исследование, проведенное в Республиканской специализированной многопрофильной инфекционной больнице Зангиота №1, с момента ее открытия и по 15 августа 2021 г. В группу сравнения-1 были включены 1785 пациентов, поступившие с 09.07.2020 г. по 15.08.2020 г., то есть в период первого массового поступления, когда вопросы организации медицинской помощи и выбора лечебной тактики основывались на ограниченном международном опыте. В группу сравнения-2 включены 18636 больных, поступившие с 16.08.2020 г. по 31.12.2020 г., лечебно-тактические аспекты ведения которых уже основывались на первом собственном опыте с анализом результатов по организационным и терапевтическим подходам. Основную группу составили 22151 пациентов, получавшие лечение с 01.01.2021 г. по 15.08.2021 г. – в этой группе применены адаптированные и оптимизированные стандарты тактики ведения, включая специализированные алгоритмы по выбору варианта комплексной лечебно-диагностической программы.

Результаты. Показатель исходно правильного выбора тактики респираторной поддержки в основной группе увеличился с 81,7% (у 1458 больных в группе сравнения) до 96,6% (18010), доля тактических недочетов сократилась с 18,3% до 3,4% ($\chi^2=819,466$; $df=2$; $p<0,001$), при этом частота летальности на фоне тактических аспектов сократилась с 1,6% до 0,58%, в свою очередь этот показатель, связанный с техническим сбоем уменьшился с 2,5% до 0,75%, что с учетом других причин смертности (при поступлении в крайне тяжелом состоянии 3,1% против 2,8% и на фоне выбранной тактики лечения – 5,8% против 2,7%) позволило улучшить показатель выписанных больных с 73,3% до 91,7% ($\chi^2=196,929$; $df=4$; $p<0,001$).

Заключение. Оптимизация системы организации медицинской помощи больным COVID-19 позволила качественно улучшить первичную оценку тяжести патологического процесса, что объективно отразилось на тактических аспектах распределения больных соответственно потребности в варианте респираторной поддержки и необходимости в проведении интенсивной терапии.

Ключевые слова: пандемия COVID-19, организация здравоохранения, стандарты лечения, первичная оценка, респираторная поддержка, интенсивная терапия

Abstract

Aim. To assess the effectiveness of optimization of the system for the provision of qualified medical care, as well as the overall improved treatment program for patients with complicated COVID-19.

Material and methods. A retro and prospective study conducted at the Republican Specialized Multidisciplinary Infectious Diseases Hospital Zangiota No.1, from the moment of its opening and until August 15, 2021. Comparison group-1 included 1785 patients who were admitted from 07/09/2020 to 08/15/2020, that is, during the period of the first mass admission, when the organization of medical care and the choice of treatment tactics were based on limited international experience. Comparison group-2 included 18636 patients who were admitted from 16/08/2020 to 31/12/2020, the therapeutic and tactical aspects of which were already based on their first own experience with the analysis of the results of organizational and therapeutic approaches. The main group consisted of 22151 patients who received treatment from 01/01/2021 to 15/08/2021 - in this group, adapted and optimized standards of management tactics were applied, including specialized algorithms for choosing a variant of a comprehensive treatment and diagnostic program.

Results. The indicator of the initially correct choice of respiratory support tactics in the main group increased from 81.7% (in 1458 patients in the comparison group) to 96.6% (18010), the proportion of tactical shortcomings decreased from 18.3% to 3.4% ($p < 0.001$), while the mortality rate due to tactical aspects decreased from 1.6% to 0.58%, in turn, this indicator associated with a technical failure decreased from 2.5% to 0.75%, which, taking into account other causes of mortality (upon admission in an extremely serious condition, 3.1% versus 2.8% and against the background of the chosen treatment tactics - 5.8% versus 2.7%) made it possible to improve the rate of discharged patients from 73, 3% to 91.7% ($p < 0.001$).

Conclusion. Optimization of the system for organizing medical care for patients with COVID-19 made it possible to qualitatively improve the initial assessment of the severity of the pathological process, which objectively reflected on the tactical aspects of the distribution of patients, according to the need for respiratory support and the need for intensive care.

Keywords: COVID-19 pandemic, healthcare organization, treatment standards, initial assessment, respiratory support, intensive care.

УДК: 616.98-036-07-08:578.834.11: 614.446.33: 616-039.72

Введение

Пандемия COVID-19 предъявляет чрезвычайные и устойчивые требования к службам интенсивной терапии [1, 2]. Лица, оказывающие неотложную помощь, должны взять на себя инициативу по планированию и быстрому внедрению мер для обеспечения поддержки медицинских услуг. Не менее важно поддерживать услуги интенсивной терапии для пациентов, не страдающих COVID-19, защищать медработников и учитывать этические и социальные последствия сортировки больных [3, 4]. Перед отделениями реанимации и интенсивной терапии будут одновременно стоять проблемы на нескольких фронтах. К ним относятся ограничения ресурсов, инфекционный контроль, защита медицинских работников и адаптация услуг к быстро меняющейся ситуации пандемии. Очевидно, что способность поддерживать устойчивые службы интенсивной терапии является ключевым фактором для всех систем здравоохранения [5, 6].

Основные задачи, которые необходимо достичь при повышении эффективности организации реанимационной службы в центрах по

лечению больных с COVID-19, это подготовка и внедрение протоколов быстрой идентификации и изоляции пациентов, увеличение количества коек в отделениях интенсивной терапии; обеспечение устойчивой рабочей силы с упором на инфекционный контроль; обеспечение надлежащих поставок оборудования ОРИТ и защиты медработников; и поддержание качественного клинического управления, а также эффективной коммуникации и преемственности медработников [7, 8, 9].

Критический анализ первых месяцев работы специализированного COVID-центра Зангиота-1 в Ташкентской области позволил выделить два основных направления для улучшения качества оказания квалифицированной медицинской помощи:

- оптимизация и адаптация отечественной системы организации медицинской деятельности в условиях массового поступления на фоне пандемии COVID-19;
- совершенствование тактических аспектов ведения больных с осложненным течением COVID-19 и лечебно-реабилитационной программы с учетом тяжести течения патологического процесса и его осложнений.

Целью исследования явилось оценка эффективности оптимизации системы оказания квалифицированной медицинской помощи, как и в целом усовершенствованной лечебной программы больным с осложненным течением COVID-19.

Материал и методы

Исследование проведено в Республиканской специализированной многопрофильной инфекционной больнице Зангиота №1. В группу сравнения-1 были включены 1785 пациентов, поступившие с 09.07.2020 г. по 15.08.2020 г., то есть в период первого массового поступления, когда вопросы организации медицинской помощи и выбора лечебной тактики основывались на ограниченном международном опыте. В группу сравнения-2 включены 18636 больных, поступившие с 16.08.2020 г. по 31.12.2020 г., лечебно-тактические аспекты ведения которых уже основывались на первом собственном опыте с анализом результатов по организационным и терапевтическим подходам. Основную группу составили 22151

пациентов, получавшие лечение с 01.01.2021 г. по 15.08.2021 г. – в этой группе применены адаптированные и оптимизированные стандарты тактики ведения, включая специализированные алгоритмы по выбору варианта комплексной лечебно-диагностической программы.

Не отмечено какого-либо межгруппового отличия по половому признаку. Немногого преобладали лица мужского пола в каждой из исследуемых группах. В возрастном аспекте, как в группах сравнения, так и в основной группе, наибольшее количество пациентов поступило старшей возрастной группы 50-59 и 60-69 лет.

При распределении пациентов по тяжести состояния на момент поступления (табл. 1), отмечено, что в каждой из сравниваемых групп этот показатель достоверно не отличался.

При распределении пациентов по объему поражения легких (табл. 2), отмечено, что у большинства больных во всех трех группах исследования отмечено от 20 до 50% поражения легочной ткани.

Таблица 1. Распределение больных по тяжести состояния

Группа		Кол-во больных	Удовлетворительное	Средней тяжести	Тяжелое	Крайне тяжелое
Группа сравнения-1	абс.	1785	165	1006	481	133
	%	100,0%	9,2%	56,4%	26,9%	7,5%
Группа сравнения-2	абс.	18636	1680	9975	5417	1564
	%	100,0%	9,0%	53,5%	29,1%	8,4%
Основная группа	абс.	22151	1905	12426	6092	1728
	%	100,0%	8,8%	56,1%	27,5%	7,8%

Таблица 2. Распределение больных по объему поражения легких

Группа		Кол-во больных	До 20%	20-50%	50-70%	Более 70%
Группа сравнения-1	абс.	1785	172	1129	325	159
	%	100,0%	9,6%	63,2%	18,2%	8,9%
Группа сравнения-2	абс.	18636	945	11085	4522	2084
	%	100,0%	5,1%	59,5%	24,3%	11,2%
Основная группа	абс.	22151	3234	12515	4098	2304
	%	100,0%	14,6%	56,5%	18,5%	10,4%

Результаты

Распределение пациентов, согласно этапированию при поступлении (табл. 3) показало, что 72,9% пациентов из группы сравнения, были госпитализированы в терапевтическое отделения и 27,1% пациентов в ОРИТ, тогда как в группе сравнения-2 эти показатели составили 81,5% и 18,5%, соответственно, а в основной группе – 80,6% и 19,4% соответственно ($\chi^2=77,839$; $df=1$; $p<0,001$).

При анализе режимов респираторной поддержки в течение первых 6 часов наблюдения (табл. 4) отмечено, что использование инвазивной ИВЛ превалировало в группе сравнения-1 и составило 4,8%, тогда как в группе сравнения-2 этот показатель отмечен в 1,3% случаев, в основной – 1,6%. В группе сравнения-2 и основной

группе отмечено большее количество применения назальной оксигенации.

Объективную детализацию по выбранной респираторной тактике показывает ретроспективный анализ качества первичной оценки (первые 6 часов) необходимости в респираторной поддержке, который показан в табл.5.

Как видно из таблицы, в группе сравнения правильный выбор респираторной тактики отмечен у 81,7% пациентов группы сравнения, с переоценкой способа вентиляции легких у 7,8% пациентов и с недооценкой - у 10,48% пациентов.

В основной группе правильный выбор респираторной тактики отмечен у 96,6% пациентов, с переоценкой способа вентиляции легких у 1,15% пациентов и с недооценкой - у 2,21% пациентов.

Таблица 3. Распределение больных при массовом поступлении по госпитализации в терапевтическое или реанимационное отделение

Группа		Госпитализация		Кол-во больных
		В отделение	В ОРИТ	
Группа сравнения-1	абс.	1301	484	1785
	%	72,9%	27,1%	100,0%
Группа сравнения-2	абс.	15189	3447	18636
	%	81,5%	18,5%	100,0%
Основная группа	абс.	17854	4297	22151
	%	80,6%	19,4%	100,0%

Примечание: между группами критерий $\chi^2=77,839$; $df=1$; $p<0,001$

Таблица 4. Исходный режим респираторной поддержки в течение первых 6 часов наблюдения

Группа		Кол-во больных	ИВЛ	Назальная оксигенотерапия	Неинвазивный СРАР	Спонтанное дыхание
Группа сравнения-1	абс.	1785	86	678	299	722
	%	100,0%	4,8%	38,0%	16,8%	40,4%
Группа сравнения-2	абс.	18636	242	11205	2711	4478
	%	100,0%	1,3%	60,1%	14,5%	24,0%
Основная группа	абс.	22151	354	12759	3367	5671
	%	100,0%	1,6%	57,6%	15,2%	25,6%
Критерий χ^2		440,699; $df=3$; $p<0,001$				

Таблица 5. Анализ качества первичной оценки (первые 6 часов) необходимости в респираторной поддержке

Вид респираторной поддержки	Исходная тактика		Правильная оценка		Переоценка		Недооценка		Истинная исходная потребность	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа сравнения-1										
ИВЛ	86	4,8%	16	0,9%	70	3,9%	8	0,45%	24	1,3%
Неинвазивный СРАР	299	16,8%	241	13,5%	50	2,8%	11	0,62%	322	18,0%
Назальная оксигенотерапия	678	38,0%	647	36,2%	20	1,1%	168	9,41%	865	48,5%
Спонтанное дыхание	722	40,4%	554	31,0%	0	0,0%	0	0,00%	574	32,2%
Всего	1785	100%	1458	81,7%	140	7,8%	187	10,48%	1785	100%
Группа сравнения-2										
ИВЛ	242	1,3%	237	1,3%	5	0,03%	9	0,05%	246	1,3%
Неинвазивный СРАР	2711	14,5%	2687	14,4%	15	0,08%	156	0,84%	2848	15,3%
Назальная оксигенотерапия	11205	60,1%	10854	58,2%	195	1,05%	246	1,32%	11115	59,6%
Спонтанное дыхание	4478	24,0%	4232	22,7%	0	0,00%	0	0,00%	4427	23,8%
Всего	18636	100,0%	18010	96,6%	215	1,15%	411	2,21%	18636	100,0%

При сравнительной оценке адекватности первичной оценки состояния пациентов и выбора тактики респираторной поддержки, отмечено, что в группе сравнения-1 неадекватное использование инвазивной ИВЛ отмечено в 4,4% случаев, тогда как этот показатель в группе сравнения-2 пациентов составил всего 0,1%, и не был отмечен в основной группе больных.

Интересным с клинической точки зрения является анализ влияния тактических недочетов на течение патологического процесса, отраженный на диаграмме рис. 1. Так, тактические недочеты с ухудшением состояния с эффективным терапевтическим разрешением имели место у 8,6% пациентов из группы сравнения-1 и у 0,6% - из основной

группы. Тактические недочеты, повлекшие прогрессивное ухудшение с летальным исходом, имели место у 1,62% пациентов из группы сравнения и у 0,6% - из основной группы. Тактические недочеты, не повлекшие ухудшение состояния, отмечены у 8,1% пациентов из группы сравнения и у 0,6% - из основной группы.

Влияние технических недочетов на течение патологического процесса было отмечено у 11,1% пациентов в группе сравнения-1, что послужило причиной летального исхода у 2,5% пациентов этой группы, тогда как этот показатель в группе сравнения-2 был отмечен в 2,0% и 0,75% случаях соответственно ($\chi^2=533,488$; $df=2$; $p<0,001$).



Рис. 1. Влияние тактических недочетов на течение патологического процесса



Рис. 2. Частота летальности в зависимости от различных причин

Летальность на фоне поступления пациентов в крайне тяжелом состоянии отмечена у 3,1% пациентов в группе сравнения и 2,8% - в основной группе (рис. 2). Летальность на фоне выбранной тактики лечения отмечена у 5,8% пациентов в группе

сравнения и у 2,7% - в основной группе. Также был проведен анализ динамики изменения соотношений частоты средних, тяжелых и крайне тяжелых случаев, поступивших в специализированный центр (рис. 3).

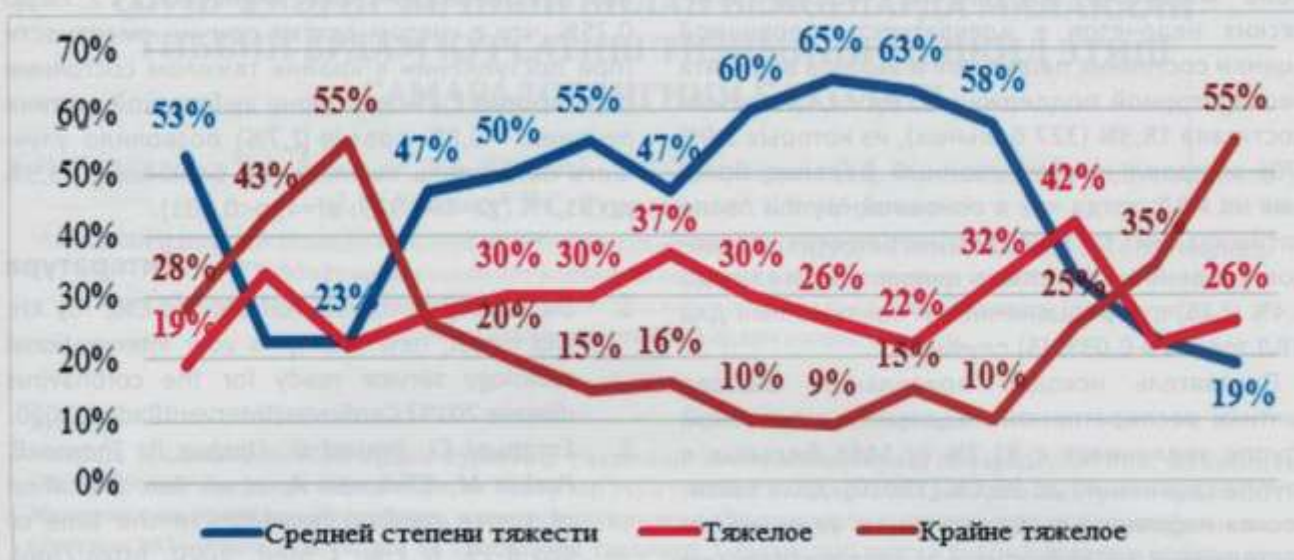


Рис. 3. Динамика изменения соотношения состояний пациентов при поступлении в специализированный центр

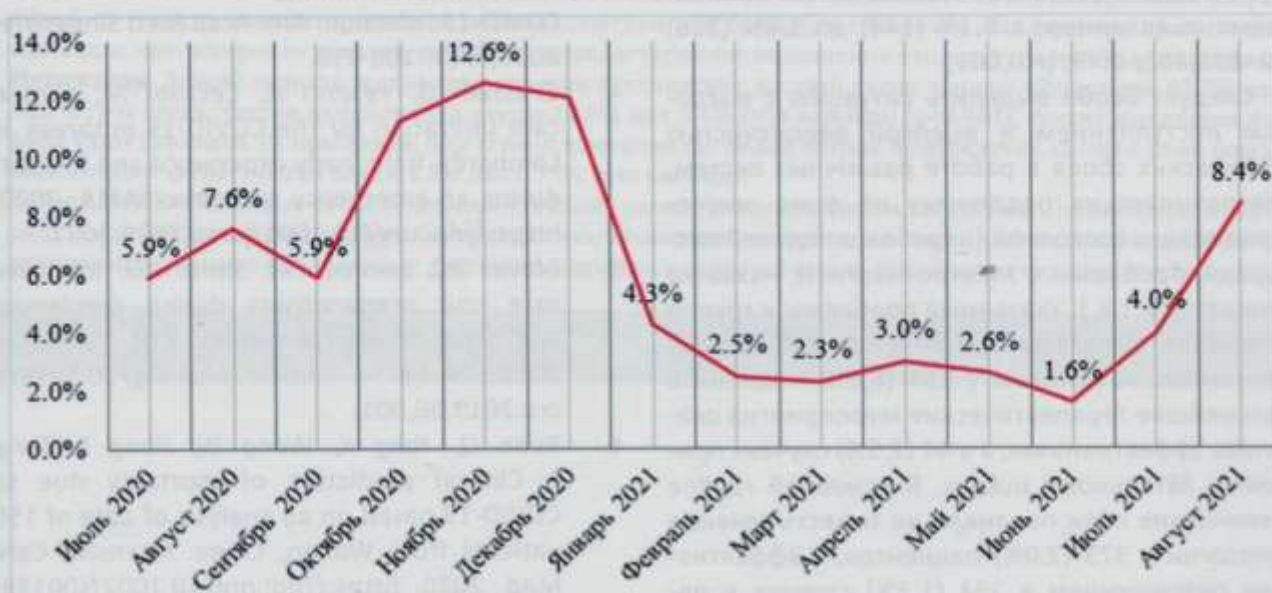


Рис. 4. Динамика изменения показателя госпитальной летальности в специализированном медицинском центре (Зангиата №1)

Из рис. 4 видно, что показатель госпитальной летальности снизился по сравнению с ноябрем 2020 г. (12,6%; вторая волна пандемии) и достиг 8,4% на настоящий период. При этом, количество госпитализаций имело тенденцию к повышению по сравнению с количеством ежедневных выписок пациентов.

Заключение

Оптимизация системы организации оказания медицинской помощи позволила качественно

улучшить первичную оценку тяжести течения патологического процесса, что объективно отразилось на тактических аспектах распределения больных соответственно потребности в варианте респираторной поддержки и необходимости в проведении интенсивной терапии. В частности, если исходно в группе сравнения 27,1% (484 из 1785) пациентов было определено в отделение реанимации, то в основной группе этот показатель составил – 14,2% (2647 из 18636) ($\chi^2=209,180$; $df=1$; $p<0,001$), в свою очередь на

фоне массового поступления частота тактических недочетов в адекватности первичной оценки состояния пациентов и выбора варианта респираторной поддержки в группе сравнения достигала 18,3% (327 больных), из которых 3,9% (70) составил необоснованный перевод больных на ИВЛ, тогда как в основной группе после оптимизации тактико-диагностических подходов уровень недочетов в целом сократился до 3,4% (626) с переоцененными показаниями для ИВЛ только в 0,03% (5) случаев).

Показатель исходно правильного выбора тактики респираторной поддержки в основной группе увеличился с 81,7% (у 1458 больных в группе сравнения) до 96,6% (18010), доля тактических недочетов с последующим ухудшением состояния, но с эффективным терапевтическим разрешением сократилась с 8,6% (154) до 1,1% (211), недочетов с последующим летальным исходом с 1,62% (29) до 0,58% (109), а недочетов, не повлекших ухудшения состояния (то есть вовремя выявленных) с 8,1% (144) до 1,6% (306) ($\chi^2=881,482$; $df=3$; $p<0,001$).

Следует особо выделить ситуацию с массовым поступлением и высокой вероятностью технических сбоев в работе различных систем, обеспечивающих поддержку на фоне жизнеугрожающих состояний (перебои с подачей кислорода, проблемы с электроэнергией, нехватка аппаратов и т.д.). Указанные проблемы в группе сравнения выявлены при лечении 198 (11,1%) пациентов, из которых у 154 (8,6%) пациентов дальнейшие терапевтические мероприятия оказались эффективными, а в 44 (2,5%) случаях привели к летальному исходу. В основной группе технические сбои повлияли на тяжесть течения патологии у 373 (2,0%) пациентов, с эффективным разрешением в 234 (1,3%) случаях и летальностью - 139 (0,75%) пациентов ($\chi^2=533,488$; $df=2$; $p<0,001$).

Обобщая сводные результаты по первичной оценке качества организации оказания медицинской помощи при массовом поступлении больных следует отметить, что показатель исходно правильного выбора тактики респираторной поддержки в основной группе увеличился с 81,7% (у 1458 больных в группе сравнения) до 96,6% (18010), доля тактических недочетов сократилась с 18,3% до 3,4% ($\chi^2=819,466$; $df=2$; $p<0,001$), при этом частота летальности на фоне тактических аспектов сократилась с 1,6% до 0,58%, в свою очередь этот показатель, связан-

ный с техническим сбоем уменьшился с 2,5% до 0,75%, что с учетом других причин смертности (при поступлении в крайне тяжелом состоянии 3,1% против 2,8% и на фоне выбранной тактики лечения – 5,8% против 2,7%) позволило улучшить показатель выписанных больных с 73,3% до 91,7% ($\chi^2=196,929$; $df=4$; $p<0,001$).

Литература

1. Da Zhuang K, Tan BS, Tan BH, Too CW, Tay KH. Old threat, new enemy: is your interventional radiology service ready for the coronavirus disease 2019? *CardiovascInterventRadiol*. 2020.
2. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, et al. Fair allocation of scarce medical resources in the time of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005114>.
3. Goh KJ, et al. Rapid Progression to Acute Respiratory Distress Syndrome: Review of Current Understanding of Critical Illness from COVID-19 Infection. *Ann Acad Med Singapore*. 2020;49(3):108-118.
4. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4031>.
5. Maves RC, Jamros CM, Smith AG. Intensive care unit preparedness during pandemics and other biological threats. *Crit Care Clin*. 2019;609-18. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.06.001>.
6. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
7. *The Lancet*. COVID-19: protecting health-care workers. *Lancet*. 2020;395:922.
8. *World Health Organization* 2020. Pulse survey on continuity of essential health services during the COVID-19 pandemic. Interim report.
9. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, J'an X, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).

COVID-19 ОҒИР КЕЧИШИ БИЛАН БЕМОРЛАРДА МАЛАКАЛИ ТИББИЙ ЁРДАМ КЎРСАТИШ ТИЗИМИНИ ТАШКИЛ ЭТИШ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ

С.И. Исмаилов¹, Х.А. Акилов², Р.А. Ибадов¹, Г.Ш. Хамраева³, О.Д. Эшонходжаев¹, Д.А. Алимов⁴,
А.М. Хусанов³, У. С. Нуритдинов³, С.Х. Ибрагимов¹

¹Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази

²Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази

³Республика ихтисослаштирилган қўп тармоқли юқумли касалликлар шифохонаси (Зангиота-1)

⁴Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий маркази

Хулоса:

Мақсад. Малакали тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини оптималлаштириш самарадорлигини, шунингдек, COVID-19нинг мураккаб кечиши бўлган беморлар учун такомиллаштирилган даволаш дастурини баҳолаш.

Материал ва услублар. Республика ихтисослаштирилган қўп тармоқли юқумли касалликлар шифохонасида (Зангиот №1) ўтказилган ретро- ва проспектив тадқиқот. 1-таққослаш гуруҳи тиббий ёрдамни ташкил этиш ва даволаш тактикасини танлаш масалалари чекланган халқаро тажрибага асосланган бўлса, биринчи оммавий қабул даврида, яъни, 09.07.2020 дан 15.08.2020 гача қабул қилинган 1785 бемор киритилган. 2-таққослаш гуруҳи 16.08.2020 дан 31.12.2020 гача қабул қилинган 18636 беморларини ўз ичига олди. Унда бошқарувнинг терапевтик ва тактик жиҳатлари ташкилий ва ёндашувларнинг натижаларини таҳлил қилиш билан биринчи тажрибага асосланган эди. Асосий гуруҳ 01.01.2021-дан 15.08.2021-гача даволанган 22151 беморлардан иборат бўлиб, бу гуруҳда мослаштирилган ва оптималлаштирилган бошқарув тактикаси стандартлари қўлланилди, жумладан, кенг қамровли даволаш ва диагностика дастурининг вариантини танлаш учун махсус алгоритмлар.

Натижалар. Асосий гуруҳда респиратор терапия тактикасини дастлаб тўғри танлаш кўрсаткичи 81.7% дан 96.6% гача ошди, тактик камчиликлар улуши 18.3% дан 3.4% гача камайди ($p < 0.001$), тактик жиҳатлари фонда ўлим даражаси, ўз навбатида, бир техник камчиликлар билан боғлиқ бу кўрсаткич ҳисобга ўлим бошқа сабабларини ҳисобга олган ҳолда, 2.5% дан 0.75% гача камайди.

Хулоса. COVID-19 билан оғирган беморларга тиббий ёрдам кўрсатишни ташкил этиш тизимини оптималлаштириш, нафас олиш эҳтиёжига қараб, беморларни тақсимлашнинг тактик жиҳатларини объектив акс эттирилган патологик жараённинг оғирлигини дастлабки баҳолашни сифат жиҳатдан такомиллаштиришга имкон берди.

Калит сўзлар: КОВИД-19 пандемия, соғлиқни сақлаш тизимини ташкиллаштириш, даволаш стандартлари, бирламчи баҳолаш, нафас олиш кўмаги, реанимация

ОСОБЕННОСТИ МИКРОХИРУРГИИ АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ МАЛЬФОРМАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.М. Хаджибаев, К.Э. Махкамов, М.К. Махкамов

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

CLINICAL FEATURES OF THE CEREBRAL ARTERIOVENOUS MALFORMATION MICROSURGERY

A.M. Khadjibaev, K.E. Mahkamov, M.K. Mahkamov

Republican research center of emergency medicine

Резюме

Цель. Описание особенностей микрохирургической техники резекции артериовенозных мальформаций (АВМ) сосудов головного мозга.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 26 пациентов с АВМ сосудов головного мозга. Из них 15 больных были женского пола и 11 мужского пола, в возрасте от 5 до 46 лет. Всем больным проводился неврологический осмотр по общепринятым стандартам. После изучения анамнеза и физикального исследования всем больным выполнялась мультислайсная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), МСКТ-ангиография и дигитальная субтракционная ангиография (ДСА). Детально описана микрохирургическая техника доступа, выделение и микрохирургической резекции АВМ.

Результаты. Подавляющее число пациентов с АВМ (61,5%) поступали с клиникой разрыва. Из них с внутри-мозговым кровоизлиянием составили 56,3% случаев и 43,7% случаев с субарахноидальным кровоизлиянием (САК). Было отмечено, что осложненным АВМ с низкой градацией (I и II градацией) микрохирургическая резекция является методом выбора. Для АВМ с III градацией и более методов выбора является комбинированная методика лечения.

Заключение. Повышение резектабельности не умаляя послеоперационных результатов АВМ зависит от таких факторов, как детальное понимание анатомического строения АВМ и представление в трехмерном пространстве, а также корректное выключение приводящих сосудов и субпиа́льная диссекция в комбинацией эндоваскулярной эмболизации с последующей хирургической резекцией.

Ключевые слова: Микрохирургическая резекция; Трехмерная реконструкция; эндоваскулярная эмболизация; комбинированная методика

Abstract

Aim. Description of the features of the microsurgical technique of resection of cerebral arteriovenous malformation (AVM).

Material and methods. A retrospective analysis of 26 patients with cerebral AVM was carried out. Of these, 15 patients were females and 11 males, aged 5 to 46 years. All patients underwent neurological examination according to generally accepted standards. After studying the history and physical examination, all patients underwent multislice computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), CT-angiography, and digital subtraction angiography (DSA). The microsurgical technique of access, isolation and microsurgical AVM resection is described in detail.

Results. The overwhelming majority of patients with AVM (61.5%) were admitted to a rupture clinic. Of these, with intracerebral hemorrhage accounted for 56.3% of cases and 43.7% of cases with subarachnoid hemorrhage (SAH). It was noted that microsurgical resection of complicated AVMs with low grades (grades I and II) is the method of choice. For AVMs with grade III and more methods of choice is a combined treatment method.

Conclusion. Increased resectability without imploring postoperative AVM results depends on factors such as a detailed understanding of the AVM anatomical structure and presentation in three-dimensional space, as well as correct exclusion of the adductor vessels and subpial dissection with a combination of endovascular embolization followed by surgical resection.

Key words: Microsurgical resection; 3D reconstruction; endovascular embolization; combined technique

УДК: 57.086.863: 617-089.844

Введение

Частота встречаемости внутричерепных артериовенозных мальформаций (АВМ) составляет около 1 на 100 000 в год, у лиц трудоспособного возраста составляет 18 на 100 000. АВМ характеризуются значительной заболеваемостью и смертностью, с риском разрыва около 3% в год [1]. Показатели летальности вследствие разрыва АВМ составляет 30%, из них половина пациентов имеют среднюю или глубокую инвалидизацию [8]. Высокая медико-социальная значимость данного заболевания определяется не только распространённостью, но и значительным экономическим ущербом в связи с высокой частотой встречаемости у лиц трудоспособного возраста от 20 – до 50 лет [11]. Несмотря на развитие эндоваскулярных методов лечения АВМ микрохирургическая резекция является золотым стандартом. Однако по сей день нет единого мнения в оптимальности вида, этапности и сроков хирургического лечения, что обуславливает актуальность и дискуссионность хирургии АВМ современной нейрохирургии.

Цель исследования. Целью нашего исследова-

ния явилось описать особенности микрохирургической техники АВМ сосудов головного мозга.

Материал и методы

Нами проведен ретроспективный анализ 26 пациентов с АВМ сосудов головного мозга. (Табл.1). Из них 15 больных были женского пола и 11 мужского пола, в возрасте от 5 до 46 лет. Всем больным проводился неврологический осмотр по общепринятым стандартам. После изучения анамнеза и физикального исследования всем больным выполнялась мультислайсная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), МСКТ-ангиография и дигитальная субтракционная ангиография (ДСА). Применение данных методов исследования обосновывается тем, что все они взаимосвязаны. С помощью МСКТ нами проводилась оценка признаков разрыва, наличия кровоизлияния и объема гематомы, а также наличие кальцифицированных участков. МРТ проводилась для оценки компактности АВМ. МСКТ-ангиография и ДСА использовалась для визуализации не только самого ядра - «нидус» АВМ, но и питающих сосудов и участие кровоснабжа-

Таблица 1.

Показатели		1 группа	2 группа	3 группа
Пол	Жен.	4	8	3
	Муж.	5	4	2
Градация АВМ по Spetzler-Martin, Lawton-Young	I градация	3	3	-
	II градация	4	7	-
	III градация	2	2	1
	IV градация	-	-	3
	V градация	-	-	1
Hunt-Hess	I степени	-	1	3
	II степени	4	-	2
	III степени	1	-	-
	IV степени	-	-	-
	V степени	-	-	-
Fischer	I степени	2	1	-
	II степени	4	-	-
	III степени	2	-	5
	IV степени	-	-	2
ШИГ	I степени	6	10	4
	II степени	1	1	1
	III степени	2	-	-
	IV степени	-	1	-
	V степени	-	-	-

ющих артериальных бассейнов, размеры и ход сосудов, а также точки соединения с «нидусом», характер дренирующих вен, их размер и поток крови в дренирующей вене, в частности внутри «нидуса» (рис.1). Также изучалось взаимоотношение АВМ с окружающими анатомическими структурами, определялось наличие тромбированности АВМ, что крайне важно для планирования оперативного вмешательства. Кроме того, трехмерное моделирование внутримозговых сосудов имело решающее значение в предоперационном планировании, которое позволило визуализировать взаимоотношение микроанатомических структур, т.е. патологического сосудистого сплетения в трехмерном пространстве. С целью более детального изучения результатов хирургического лечения АВМ использовалась модифицированная классификация Spetzler-Martin, Lawton-Young [10] (Табл.2).

Хирургическая техника. Анатомические особенности АВМ с хирургической точки зрения.

Артериовенозные мальформации бывают различных форм: сферы, эллипса, цилиндра и классического конуса. Конусовидное основание АВМ располагается на поверхности коры и сужается кончиком в области эпандимы. Хотя АВМ никогда не имеют форму куба, Lawton с соавторами рекомендует представить их в виде «коробки» с шестью сторонами: одна верхняя (или поверхностная сторона), четыре стороны далее нижняя (или глубокая сторона) что дает АВМ определяемые стороны, которые являются медиальными и латеральными, передними и задними, верхними

и нижними [9, 16]. Данные отличительные стороны могут затем характеризоваться связями с дуральными венозными структурами, корковыми ориентирами, питающими артериями, дренирующими венами и анатомией черепа. «Коробка» позволяет нейрохирургу представить анатомические особенности АВМ с хирургической точки зрения. По мере сбора информации полученных из ангиограмм, МРТ сканов, КТ-ангиографии и нативных КТ сканов необходимо последовательно шаг за шагом, пройти по каждому скану чтобы познакомиться с АВМ и увидеть взаимосвязи между артериями и венами, проанализировать бифуркации или извилистости, которые могут быть погружены в борозду, и выявить эмболические агенты, которые могут служить ориентирами во время операции. МРТ изображения можно прокручивать вверх и вниз, чтобы локализовать функционально значимые зоны головного мозга, идентифицировать чистые пиальные плоскости в борозде или отобразить соседний сгусток на КТ сканах в качестве пути доступа к АВМ. А также, использование в предоперационном планировании и интраоперационном периоде 3-D моделирования АВМ дает возможность детально сравнивать и оценивать строение ангиоархитектоники патологического участка, приводящих сосудов, дренирующей вены и визуализировать во всех плоскостях взаимоотношение микроанатомических структур в виртуальном трехмерном пространстве операционного поля и тем самым максимально оптимизировать угол атак операционного микроскопа к патологическому очагу (рис.1).

Таблица 2. Классификация Spetzler-Martin

ПРИЗНАК		БАЛЛЫ	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ	
Размер	< 3 см	1	Возраст	< 20 лет
	3 – 6см	2		20 – 40 лет
	> 6 см	3		> 40 лет
Венозное дренирование	Поверхностное Глубокое	0 1	Разрыв	Нет Да
Функциональная значимость	Нет Да	0 1	Компактность	Да Нет
Максимальный балл		5		

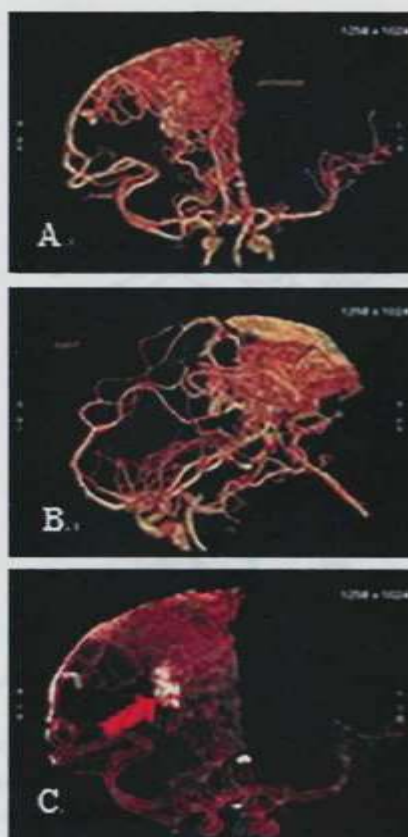
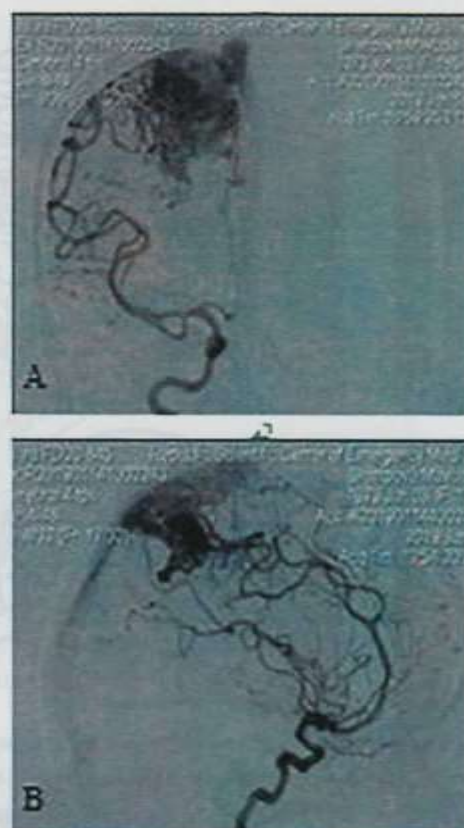


Рис.1

МСКТ — ангиография с 3D моделированием, определяется АВМ кровоснабжающаяся из бассейнов средней, передней и задней мозговых артерий:

- А) Коронарная проекция;
- В) Сагиттальная проекция;
- С) Красной стрелкой указан участок кальцифицирования АВМ



ДСА в стандартных двух проекциях, участок кальцифицирования не определяется:

- А) Фасная проекция
- В) Сагиттальная проекция

Краниотомия и выбор хирургического угла атаки. Одной из особенностей в хирургии АВМ — это выбор размеров краниотомии, размеры которой зависят от протяженности площади АВМ. Необходимо отметить, что многие авторы всегда рекомендуют достаточно широкую краниотомию для охвата всей поверхности АВМ и избегать применение малоинвазивных доступов, что в свое время дает возможность более корректно понимать интраоперационную ангиоархитектонику АВМ [9, 16]. Когда дело доходит до костно-пластической трепанации черепа — чем больше, тем лучше. Небольшая трепанация черепа может прикрыть части АВМ, создать препятствующий выступ кости, вынудить к дополнительному рассечению в неправильной плоскости и направлении, ограничить использование всей возможности микрохирургического обзора и микрохирургических инструментов и вызвать ненужные ошибки. В связи с этим

рекомендуется максимально широкая краниотомия с учетом формы и размера АВМ, которая дает возможность прослеживания как за питающими сосудами, так и дренирующей системой патологического сосудистого сплетения. Также дает достаточную площадь для адекватного рассечения и раскрытия субарахноидального пространства и проведения субпиальной диссекции по границе патологического сосудистого сплетения.

Одним из немаловажных моментов в хирургии АВМ, да и во всей микронейрохирургии является правильный выбор угла атаки, т.е. угла обзора операционного микроскопа и микрохирургических действий. Оптимальным углом атаки для конвексально расположенных АВМ является параллельное прохождение визуализационной оси оптики микроскопа по отношению к оси АВМ. При этом появляется возможность визуализации в послойной и поэтапной очередности всех сто-

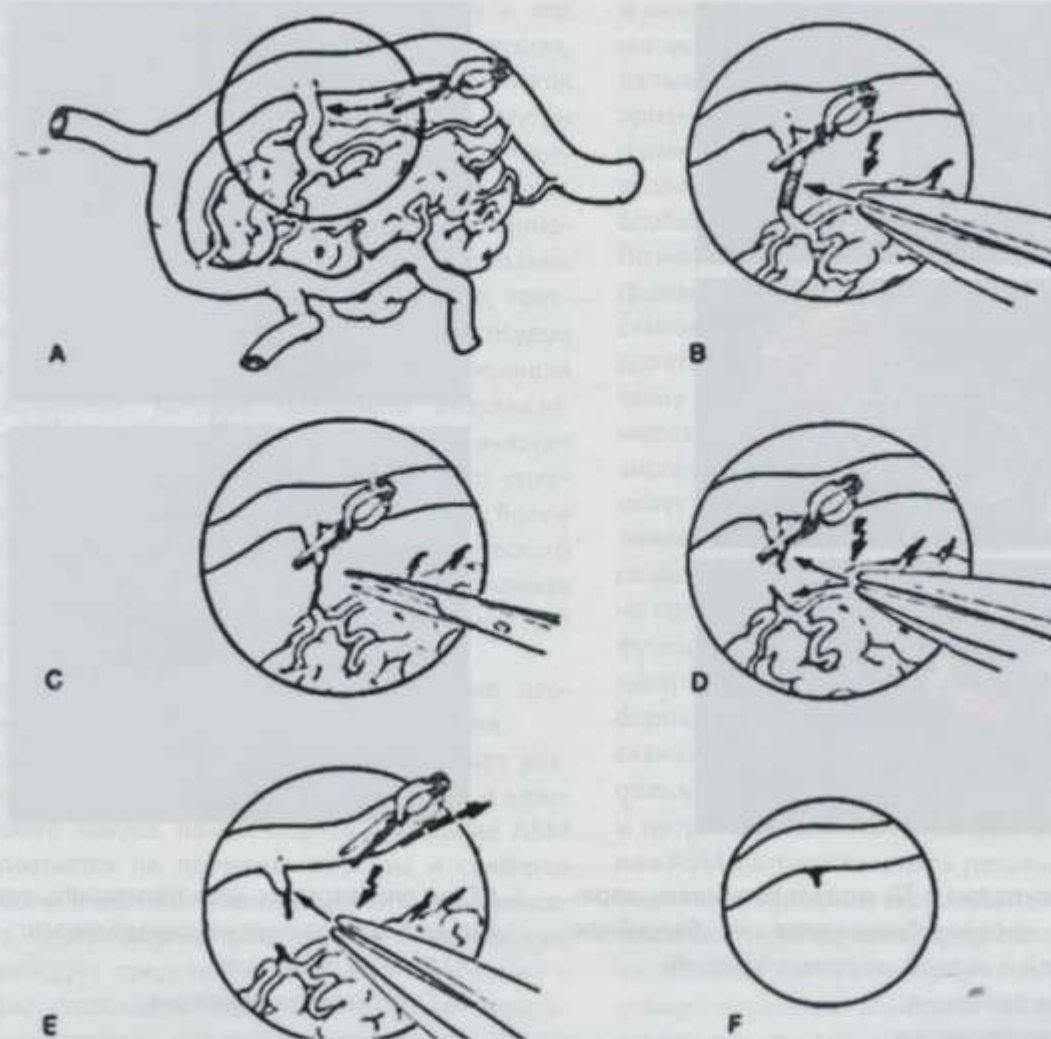


Рис.2 Схематическое изображение этапа деваскуляризации АВМ

рон патологического участка с четким обзором как приводящих сосудов, так и дренирующих вен, что позволяет проводить резекцию АВМ с минимизацией повреждения окружающей ткани, тем самым уменьшается риск возникновения возможных интра- и послеоперационных осложнений. Для глубоко расположенных АВМ применение параллельной к оси поэтапной диссекции является нецелесообразным в виду того, что отмечается удлинение хирургического коридора. В таких случаях рекомендуется применение так называемого доступа, как «перпендикулярный». Данный доступ обеспечивает по мере возможности поэтапной деваскуляризации с одной стороны патологического участка. Траектория микрохирургической манипуляции по выключению кровоснабжения для глубоких АВМ должна меняться поэтапно, выключая одну сторону и с переходом на остальные стороны для полного разъединения от кровоснаб-

жения патологического очага [9, 16]. Преимуществом данного угла атаки является избежание транскортикальных маршрутов через здоровую мозговую ткань. Однако, появляется ограничение визуализации и снижение маневренности вокруг АВМ, а также по мере мобилизации АВМ при использовании данной методики возрастает риск интраоперационных осложнений, таких как кровотечение. Применение данного метода является более целесообразным для АВМ малых размеров.

Деваскуляризация и субпиальная диссекция АВМ.

С момента обнажения АВМ, т.е. после субарахноидальной диссекции периметра и после идентификации приводящих сосудов с помощью биполярной коагуляции начинается деваскуляризация. Необходимо отметить, что коагуляция сосудов должна проводиться максимально близко к клубку АВМ, так как при более проксимальной

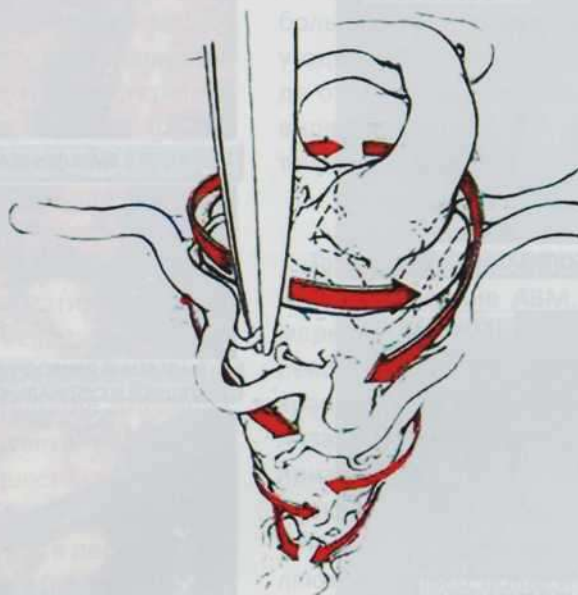


Рис.3. Схематическое изображение методики деваскуляризации АВМ

коагуляции возрастает риск отключения сосудов участвующих в питании участков нормальной мозговой ткани и послеоперационных зон инфаркта. А также, наоборот, следует отметить, что при коагуляции питающих сосудов в соприкосновении к самому «нидусу» АВМ резко возрастает риск артериального кровотечения из самого клубка. В связи с этим рекомендуется сохранять дистанцию от клубка АВМ от 3 мм – до 7 мм [9]. Деваскуляризацию АВМ необходимо начинать с крупных, а именно, питающих сосудов, которые являются первоначальной целью самой идеи деваскуляризации в связи с тем, что приток в АВМ в этих сосудах больше чем в других. С момента выделения приводящего сосуда отступая на 7 мм проксимально от клубка АВМ устанавливается временная клипса. Данный маневр позволяет пережать просвет сосуда и остановить поток крови, что повышает эффективность коагуляции. После биполярной коагуляции данного участка снимается проксимально наложенная клипса и в последующем с помощью микроножниц производится рассечение (рис.2). Далее деваскуляризация должна быть продолжена по всему периметру и по мере этого данным маневром необходимо продолжать деваскуляризацию в глубь мозгового вещества по периметру АВМ. Следует отметить, что в глубине расположенные мелкие сосуды имеют свое особое строение, которое заключается в том, что стенки их тонкие со слабо развитыми слоями эластичных и гладких мышечных клеток и данное анатомическое строение затрудняет выполнить адекватно биполярную

коагуляцию. С целью выполнения адекватного выключения данных мелких приводящих сосудов нами рекомендуется использование метода «грязной коагуляции». Особенность данной методики заключается в том, что субпиальная диссекция АВМ должна проводиться вокруг данных сосудов с захватом окружающей мозговой ткани до 5 мм. Так как периметр АВМ имеет глиозно измененный участок и метод «грязной коагуляции» не вызывает риск появления послеоперационных неврологических осложнений и тем самым позволяет избежать неконтролируемое интраоперационное кровотечение. Данной методикой проводится деваскуляризация АВМ по всему периметру и только после этого оптика микроскопа фокусируется к дренирующей системе АВМ (рис.3). Главным индикатором, означающий полную деваскуляризацию АВМ является изменение окраски дренирующей вены в синий цвет от алой артериальной в так называемый «синий хвост». Это означает, что АВМ полностью деваскуляризирована и может быть отсоединена от дренирующей вены и изъятия «нидуса» из ложе.

Результаты и обсуждения

Хирургическое лечение АВМ должно быть адаптировано в зависимости от градации АВМ. Несмотря на то, что хирургическая резекция является золотым стандартом, с развитием малоинвазивных вмешательств применение микрохирургии стала более рациональной для небольших (I и II градации), конвексимально расположенных

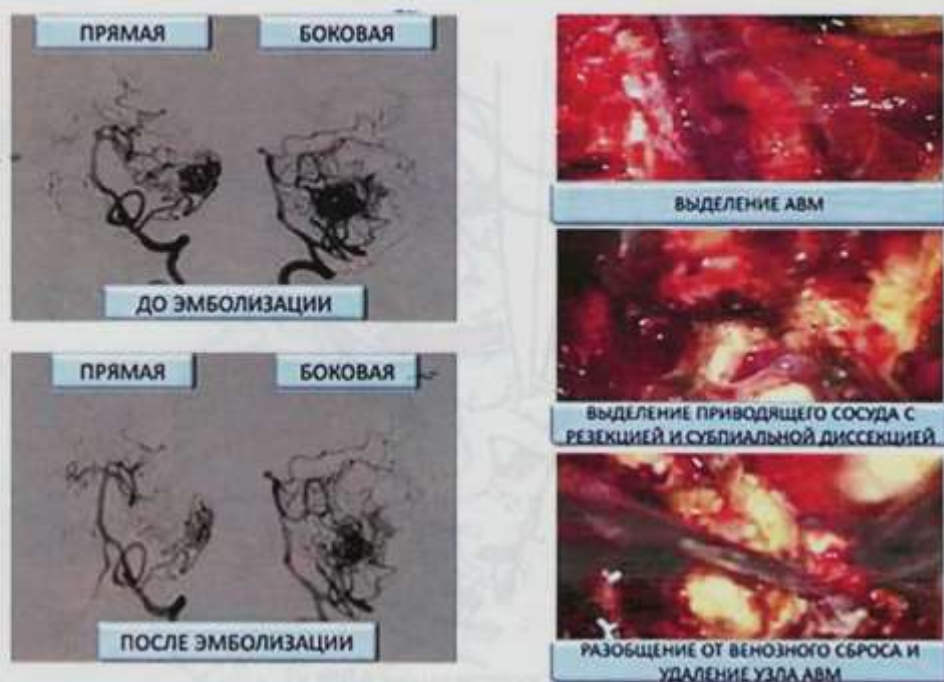


Рис.4. Комбинированная методика лечения АВМ, эндоваскулярная эмболизация приводящих сосудов и частично «нидуса» АВМ с последующей микрохирургической резекцией

АВМ. Для АВМ III и более градации одноэтапная тотальная эмболизация, в большинстве случаев, является маловозможной. Парциально эмболизированные АВМ III и более градации в раннем послеоперационном периоде могут осложниться разрывом с внутримозговыми кровоизлияниями из остаточной части АВМ. На сегодняшний день самым оптимальным выбором метода лечения АВМ является комбинация парциальной эндоваскулярной эмболизации и микрохирургической резекции [12]. Результаты нашего исследования показали, что в 34,6% (n=9) случаях производились микрохирургические вмешательства, 46,2% (n=12) эндоваскулярные (эмболизация) вмешательства и 19,2% (n=5) случаях имела место комбинация частичной эмболизации с последующей микрохирургической резекцией.

Частота встречаемости сосудистых катастроф вследствие разрыва АВМ составляет 1-2% среди всех инсультов, в 4% случаях сопровождается внутримозговыми кровоизлияниями и в 9% случаях субарахноидальным кровоизлиянием [5]. Наше исследование показало, что в 61,5% (n=16) случаях клиническая манифестация АВМ сопровождалась кровоизлиянием. Из них в 56,3% (n=9) случаях-внутримозговым кровоизлиянием с формированием инсульта гематомы. В остальных 43,7% (n=7) случаях-субарахноидальным кровоизлиянием

(САК). Среди внутримозговых кровоизлияний в 33,4% (n=3) случаях гематома располагалась в лобной доле, в 11,1% (n=1) случаях височной доле, в 22,2% (n=2) случаях - в теменной доле с распространением в медиобазальные отделы и в желудочковую систему, в 22,2% (n=2) случаях затылочной доле и в 11,1% (n=1) субтенториальное кровоизлияние. Из пациентов, перенёсших разрыв, в 25% (n=4) случаях поступали в остром периоде, в 43,7% (n=7) случаях в подостром периоде и в 31,3% (n=5) случаях в холодном периоде. В остальных 38,5% (n=10) случаях клиническая картина была представлена псевдотуморозным типом течения (общемозговой симптоматикой, судорогами и очаговым дефицитом).

Hamilton M.G. и Spetzler R.F. в своих исследованиях отмечали, что риск развития неврологического дефицита и летальных исходов в послеоперационном периоде после микрохирургической резекции при АВМ I и II градации составляет 1%, 3% – при III градации, 31% и 50% – при АВМ IV и V градациях соответственно [5, 13]. Наличие кровоизлияния или анамнез раннее перенесенного кровоизлияния служит критерием для активной хирургической тактики. Однако, имеются строгие показания критерия отбора пациента на микрохирургическую резекцию, такие как возраст и общее состояние пациента, размер АВМ, локализация,

ангиоархитектоника мальформации, хирургическая доступность и состояние мозгового кровообращения [3]. Наличие острого кровоизлияния имеет ряд своих преимуществ и недостатков в хирургии АВМ. Преимуществом является то, что гематома окутывает мальформацию по её периметру и тем самым, достигается субпиальная диссекция. Также по мере эвакуации гематомы появляется резидуальное пространство и коридор для манипуляции, минимизируя травматизацию и так травмированному мозговому веществу. Несмотря на это, одно из самых отрицательных влияний острого кровоизлияния – существенное снижение визуализации «нидуса» АВМ в связи, с окраской имbibированного мозгового вещества и приводящих и отводящих сосудов [5, 6, 7, 13]. Результаты нашего исследования показали, что в первой группе из 34,6% (n=9) случаев в 22,2% (n=2) наблюдались признаки частичного тромбирования мальформации после перенесенного кровоизлияния. Учитывая данные признаки, частично тромбированного узла, было решено ограничиться микрохирургической резекцией. В одном случае имело место послеоперационное осложнение в виде кровоизлияния в ложу резецированной мальформации с возникновением стойкого неврологического дефицита в виде глубокого гемипареза и в другом случае у одного больного – элементы моторной афазии. Анализ литературы также показал, что риск возникновения в послеоперационном периоде гематомы в ложе составляет около 40% [10], что составило у нас 11,1%

Несмотря на то, что микрохирургическая резекция является наиболее радикальным методом лечения, большинство пациентов (42,5%) нуждаются в комбинированном методе лечения, т.е. сочетание микрохирургической резекции и с предварительной предоперационной эмболизацией [2] (рис.4). Предоперационная эмболизация позволяет повысить «резектабельность» и уменьшить риск осложнений у пациентов с АВМ III и более градации, что достигается за счет выключения труднодоступных источников кровоснабжения и соответствующих интра- и послеоперационных осложнений [4]. Преимуществом комбинированной методики хирургического лечения АВМ является уменьшение рисков осложнений, которые наблюдаются при применении каждого метода в отдельности [2]. Также необходимо отметить, что риск кровоизлияния в ложу АВМ в послеоперационном периоде резко снижается при комбинации двух методов с 40% на 18% соответственно [2, 14].

Анализ наших результатов показал, что из числа больных с IV и V градацией из 19,2% (n=5) случаев у одного пациента в послеоперационном периоде отмечался легкий неврологический дефицит в виде монопареза стопы, который регрессировал в течение 10 дней.

Выводы

Таким образом, детальное изучение анатомического строения АВМ, и представление в трехмерном пространстве с помощью трехмерной реконструктивной анатомии, правильный выбор краниотомии и угла атаки в зависимости от локализации АВМ, а также корректное выключение приводящих сосудов и субпиальная диссекция, а также комбинация эндоваскулярной эмболизации с последующей хирургической резекцией, позволяют не только повысить резектабельность АВМ, а также позволяют минимизировать травматизацию мозгового вещества и окружающих сосудов в хирургическом коридоре, не ущемляя послеоперационных результатов хирургии.

Литература

1. Al-Shahi R., Warlow C. / A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. // *Brain* 2001; 124:1900-26.
2. Beltramello A., Zampieri P., Riccardi G.K., Piovan E., Pasqualin A., Nicolato A., Foroni R., Gerosa M. / Combined Treatment of Brain AVMs: Analysis of Five Years (2000-2004) in the Verona Experience. // *Interventional Neuroradiology*. 2005. Vol.11, Suppl.1.-P.63-72.
3. Drake CG. / Arteriovenous malformations of the brain. The options for management.//*N.Engl. J. Med.*-1983.-Vol.309, №5.-P.308-310.
4. Han P.P., Ponce F.A., Spetzler R.F. / Intention-to-treat analysis of Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations: natural history and treatment paradigm. // *J.Neurosurg.* 2003.-Vol. 98, ?1.-P.3-7.
5. Hamilton M.G., Spetzler R.F. / The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. // *J Neurosurgery* 1994;34:2-7.
6. Hartmann A., Mast H., Mohr J.P., Koennecke H.C., Osipov A., Pile-Spellman J., Duong D.H., Young W.L. / Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation. // *Stroke*. 1998. Vol.29, №5. P.931-934.
7. Kretschmer T., Heros R.C. / Microsurgical

- Management of Arteriovenous Malformations. // Neurological Surgery. 2011
8. Laakso A., Dashti R., Seppänen J., Juvela S., Väärt K., Niemelä M., Sankila R., Hernesniemi J. / Long-term excess mortality in 623 patients with brain arteriovenous malformations // J Neurosurg. 2008 - Vol. 63, № 2 P. 244 – 255
 9. Lawton M. / SevenAVMs Tenets and Techniques for Resection // Thieme New York • Stuttgart – 2014
 10. Lawton M.T., Kim H., McCulloch C.E., Mikhak B., Young W.L. / A supplementary grading scale for selecting patients with brain arteriovenous malformations for surgery. // Neurosurgery. 2010.-Vol. 66, №4.-P.702-713.
 11. Pasqualin A., Zampieri P., Nicolato A., Meneghelli P., Cozzi F., Beltramello A. / Surgery After Embolization of Cerebral Arterio-Venous Malformation: Experience of 123 Cases. //Acta Neurochirurgica. 2014.- Vol. 119,Suppl.-P.105-111.
 12. Redekop G., TerBrugge K., Montanera W., Willinsky R. / Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage // J Neurosurg .- 1998 .- Vol. 89 .- № 4 .- P. 539-546.
 13. Rennert R., Steinberg J., Cheung V., Santiago-Dieppa D., Pannell J., Khalessi A. / Comprehensive endovascular and open surgical management of cerebral arteriovenous malformations // J Visualized experiments 2017; 128:1-7
 14. Thapa A., Chandra P.S., Sinha S., Gupta A., Singh M., Suri A., Sharma B.S. / Surgical interventions in intracranial arteriovenous malformations: Indications and outcome analysis in a changing scenario //J Neurology India 2009 Vol 57. 6:749-755
 15. Van Beijnum J., Van der Worp H.B., Buis D.R., Al-Shahi Salman R., Kappelle L.J., Rinkel G.J., van der Sprenkel J.W., Vandertop W.P., Algra A., Klijn C.J. / Treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. //JAMA.-2011.-Vol.306, №18. P.2011-2019.
 16. Yasargil M.G. Microneurosurgery vol.3B Stuttgart Georg Thieme Verlag.; 1988.

БОШ МИЯ ҚОН-ТОМИРЛАРИ АРТЕРИОВЕНОЗ МАЛФОРМАЦИЯЛАРИНГ МИКРОХИРУРГИЯСИ ВА ЖАРРОҲЛИК ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИНИ ТАНЛАШ

А.М. Хаджибаев, К.Э. Махкамов, М.К. Махкамов

Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази

Хулоса

Мақсад. Бош миЯ қон-томирлари артериовеноз мальформацияларини (АВМ) резекция қилишнинг микрохирургик техникаси хусусиятларининг тавсифи.

Материал ва усуллар. Бош миЯ АВМ билан касалланган 26 нафар беморнинг ретроспектив таҳлили ўтказилди. Улардан 5 ёшдан 46 ёшгача бўлган 15 нафари аёл ва 11 нафари эркак эди. Барча беморлар умумий қабул қилинган стандартларга мувофиқ неврологик текширувлардан ўтдилар. Касаллик тарихи ва физикал текширувлардан сўнг барча беморларга мультислайс компьютер томография (МСКТ), магнит-резонанс томография (МРТ), МСКТ ангиографияси ва дигитал субтракцион ангиография (ДСА) ўтказилган. АВМ микрохирургик резекция қилиш усули батафсил тасвирланган.

Натижалар. АВМ билан оғриган беморларнинг аксарияти (61,5%) ёрилиш клиникаси билан кузатилган. Улардан 56,3% интрацеребрал қон қуйилиши ва 43,7% субарахноидал қон қуйилиши кузатилган. Паст даражадаги АВМ (I ва II даражадаги) микрохирургик резекция ва III ва ундан юқори даражали АВМ учун эса комбинацияланган услублар оптимал деб топилган.

Хулоса. Операциядан кейинги давридаги натижаларга салбий таъсир этмасдан АВМ резекция қилишнинг самарадорлигини ошириш қуйидаги, яъни АВМ анатомик тузулишини 3D ўлчовда батафсил тушуниш ва АВМ қон олиб келувчи қон томирларни коррект ўчириш, шунингдек тўғри субпиал диссекция, ҳамда эндоваскуляр ва микрохирург резекцияни комбинациялаш каби омилларга боғлиқ.

Калит сўзлар: Микрохирургик резекция, мультислайс компьютер томография (МСКТ); комбинацияланган услублар

НАШ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА 6 – ТОЦИЛИЗУМАБА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО АОРТОАРТЕРИИТА

Ш.И. Каримов¹, А.А. Ирнazarov², А.А. Юлбарисов¹, Х.К. Алиджанов¹, А.М. Ахматов¹, В.Э. Цай²,
А.А. Джалилов¹, Д.Х. Нурматов¹, Э.Р. Джураева², Ж.К. Матмуродов²

¹Республиканский специализированный центр хирургической ангионеврологии

²Ташкентская Медицинская Академия

OUR EXPERIENCE WITH THE USE OF INTERLEUKIN 6 INHIBITOR - TOCILIZUMAB, IN THE COMPLEX TREATMENT OF NONSPECIFIC AORTOARTERITIS

Sh.I. Karimov¹, A.A. Irnazarov², A.A. Yulbarisov¹, Kh.K. Alidzhanov¹, A.M. Akhmatov¹, V.E. Tsay², A.A. Jalilov¹,
D.Kh. Nurmatov¹, E.R. Dzhuraeva², J.K. Matmurodov²

¹Republican Specialized Center of Surgical Angioneurology

²Tashkent Medical Academy

Резюме

Необходимость дальнейшего совершенствования методов лечения артериита Такаясу (АТ), прогресс в представлениях о механизмах заболевания и внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в ревматологическую практику создали предпосылки для разработки нового направления фармакотерапии АТ, связанного с ингибированием интерлейкина 6 (ИЛ-6).

Представлены два собственных наблюдения применения тоцилизумаба (ТЦЗ) при АТ осложненного течения. В одном собственном наблюдении у пациентки с длительным анамнезом АТ осложненного течения и непереносимостью глюкокортикостероидов применение ТЦЗ способствовало контролю активности заболевания. Во втором случае, с дебютом АТ и очаговым туберкулезом легких, назначение на фоне противотуберкулезных препаратов монотерапии ТЦЗ в течение 6 мес. позволило контролировать АТ и добиться излечения туберкулеза.

Применение ингибиторов ИЛ-6 следует рассматривать как потенциально эффективный и относительно безопасный инновационный метод лечения АТ при рефрактерном течении, непереносимости или наличии противопоказаний к стандартной терапии, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: артериит Такаясу; неспецифический аортоартериит; интерлейкин 6; тоцилизумаб

Abstract

The need for further improvement of treatments for Takayasu's arteritis (TA), the progress in understanding the mechanisms of the disease, and the introduction of biological agents (BA) in rheumatology practice have created preconditions for developing a new TA pharmacotherapy using BA associated with interleukin 6 (IL-6) inhibition.

The authors describe their two own cases of tocilizumab (TCZ) use for complicated TA. In one case with a long history of complicated TA and glucocorticosteroid intolerance, the use of TCZ contributed to the control of disease activity. In the other case with the onset of TA and focal pulmonary tuberculosis (TB) treated with anti-TB drugs during TCZ monotherapy for 6 months could control TA and achieve TB cure.

The use of IL-6 inhibitors should be considered as a potentially effective and relatively safe innovative (off-label) treatment for refractory TA in patients with intolerance or contraindications to standard therapy, which requires further larger randomized clinical trials.

Key words: nonspecific aortoarteritis; Takayasu's arteritis; interleukin 6; tocilizumab.

УДК: 611.132.1: 616.13.002.097: 57.083.3

Артериит Такаясу (АТ) или неспецифический аортоартериит — заболевание из группы системных васкулитов (СВ) с поражением крупных сосудов, как правило, развивающееся у пациентов моложе 50 лет и характеризующееся артериитом, часто гранулематозным, с преимущественным поражением аорты и/или ее главных ветвей [1].

Этиология АТ неизвестна, обсуждается влияние генетических факторов, при этом АТ рассматривают как типичную болезнь HLA I класса, в отличие от другой формы СВ крупных сосудов — гигантоклеточного артериита (ГКА), который связывают с HLA II класса [2-4]. Продемонстрирована связь АТ с HLA-Bw52, HLA-B39 [3, 5] и отмечено, что пациенты с аллелью HLA-B52 хуже отвечают на стандартное лечение иммунодепрессантами и нуждаются в назначении ГИБП [6].

Редкость АТ, вариабельность локализаций поражения [7] и отсутствие стандартных надежных инструментальных или лабораторных маркеров активности [8] объясняют отсутствие до недавнего времени контролируемых рандомизированных исследований при АТ. Основанное на результатах ретроспективных наблюдательных исследований стандартное лечение глюкокортикоидами (ГК) и цитостатиками, прежде всего метотрексатом (МТ) [9], может быть недостаточным для достижения полной устойчивой ремиссии АТ. Так, D. Freitas и соавт. [10] при инструментальном обследовании на фоне лечения ГК и МТ в 75% случаев выявляли прогрессирование заболевания с новой локализацией сосудистого поражения. По данным разных авторов, при снижении дозы ГК у 22-72% больных АТ развиваются рецидивы [11-13]. В свою очередь осложнения терапии ГК могут конкурировать по тяжести с основным заболеванием; кроме того, применение ГК существенно ограничено при вторичной артериальной гипертензии у больных с поражением почечных артерий.

У пациентов с клинически значимыми нарушениями кровотока применяют хирургическое лечение, при критическом стенозировании артерий используют ангиопластику или стентирование, в случае протяженного стеноза с выраженным периартериальным фиброзом или окклюзией выполняют шунтирование, другие реконструктивные операции, при этом хирургические вмешательства на сосудах никогда не проводят в активную фазу АТ. Вместе с тем при рутинном обследовании активность заболевания может быть неочевидна,

сегментарное воспаление сосудистой стенки порой протекает субклинически и не сопровождается лабораторной воспалительной активностью, что может приводить к неэффективности хирургического лечения. Так, поданным K. Maksimowicz-McKinnon и соавт. [13], несмотря на первоначально успешные результаты сосудистых операций, в дальнейшем рецидивирующий стеноз развился в 78% случаев ангиопластики и у 36% больных после выполнения шунтирования/реконструктивного вмешательства. По результатам наблюдения M. Isobe и соавт. [14], через 3-6 лет после шунтирования окклюзия или рестеноз наблюдаются у 8-31% больных АТ.

Необходимость дальнейшего совершенствования методов лечения АТ, прогресс в представлениях о ключевых механизмах патогенеза СВ и внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в ревматологии в последние годы создали предпосылки для разработки нового направления фармакотерапии АТ с использованием ГИБП, прежде всего связанного с ингибированием интерлейкина 6 (ИЛ-6).

Значение ИЛ-6 как потенциальной мишени для лечения АТ подтверждается присутствием выраженной экспрессии ИЛ-6 в тканях аорты и крупных сосудов у больных АТ [15, 16] и повышением в сыворотке крови концентрации ИЛ-6 и его растворимого рецептора [16-21], при этом уровень сывороточного растворимого рецептора ИЛ-6 коррелирует с активностью АТ [21]. Интересно, что, в отличие от АТ, при ГКА отмечена корреляция активности с ИЛ-6, а не с его растворимыми рецепторами.

Начиная с 2008 г. [22] тоцилизумаб (ТЦЗ), рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG1, который селективно связывается с растворимыми и мембранными рецепторами ИЛ-6, подавляя классический и транс-сигнальный рецепторные пути ИЛ-6, успешно применяют для лечения отдельных случаев АТ, прежде всего рефрактерных к стандартной терапии или имеющих к ней противопоказания. Недавно представлены первые результаты небольшого японского двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (РПКИ) III фазы [23], в котором изучались безопасность и эффективность ТЦЗ для поддержания ремиссии рефрактерного АТ.

Материал и методы

Представляем два собственных наблюдения применения ТЦЗ при АТ осложненного течения с ограничением возможностей использования ГК и цитостатиков.

Пациентка 3., больна с 13 лет, когда появилась рецидивирующая узловатая эритема, артралгии. С 2013 г., присоединилась лихорадка до 39°C, повышение артериального давления (АД) до 200/100 мм рт. ст., головные боли, обмороки до 7 раз в сутки, онемение левой руки. В сентябре 2015 г. при обследовании во время первой беременности по данным доплеровского ультразвукового исследования (УЗИ) выявлен стеноз общей сонной артерии до 70%. Беременность прервана по медицинским показаниям.

При обследовании в декабре 2015 г. уровень С-реактивного белка (СРБ) – 34 мг/л, признаки гиперкоагуляции, при селективной ангиографии подтверждено наличие стеноза левой общей сонной артерии (СА) до 70%, наружной СА в устье – до 80%. Диагностирован АТ. В отделении сосудистой хирургии в Индии выполнено экплантопротезирование левой общей СА, после хирургического лечения состояние значительно улучшилось, но сохранялись слабость, онемение в левой руке. Терапия включала курантил и тромбо АСС.

В январе 2018 г., во время второй беременности, на сроке 6 нед. диагностирована окклюзия протеза левой общей СА с сохранением кровотока по левой внутренней и наружной СА. Наблюдалось прогрессирующее ухудшение состояния, возобновление обмороков, головокружения, онемение пальцев левой руки, нестабильное АД с повышением до 210/100 мм рт. ст. На протяжении всей беременности проводили лечение клексаном 40 мг/сут. С марта 2018 г. наблюдается в Республиканском специализированном центре хирургической ангионеврологии.

В сентябре 2018 г. – благополучные преждевременные роды на сроке 36 нед с родоразрешением кесаревым сечением. После родов отмечалась артериодиния, по данным цветового доплеровского УЗИ присоединился протяженный стеноз левой внутренней СА до 50%. Признаки поражения брюшной аорты и ее ветвей отсутствовали. Назначен метилпреднизолон 20 мг/сут с плохой субъективной переносимостью, эпизодами повышения АД. МТ 10 мг после однократного введения отменен в связи с повышением уровней трансаминаз, тошнотой, диареей и назначен азатиоприн

(АЗА) 100 мг/сут, лечение которым в дальнейшем также осложнялось диспепсией. Клексан 60 мг/сут. Несмотря на проводимое лечение, нарастали УЗ-признаки протяженного стеноза левой внутренней СА до 80%, присоединилось утолщение стенки левой наружной СА в устье.

В марте 2019 г. был присоединен ТЦЗ 8 мг/кг с интервалом между первым и вторым введениями 2 нед., далее – 4 нед., последняя инфузия – в октябре 2019 г. Через месяц лечения ТЦЗ уровень СРБ – 1,8 мг/л, СОЭ – 11 мм/ч, тромбоциты – 349×10^9 /л.

В ноябре 2019 г. в Индии пациентке успешно выполнено подключично-общесонное протезирование с восстановлением магистрального кровотока по внутренней и наружной СА слева. В раннем послеоперационном периоде осложнений не отмечалось, СРБ – 18 мг/л, тромбоциты – 444×10^9 /л, прокальцитонин-тест отрицательный.

В феврале 2020 г. при плановом обследовании: уровень СРБ – 0,9 мг/л, СОЭ – 14 мм/ч, тромбоциты – 470×10^9 /л, по данным цветового доплеровского УЗИ, сосудистый протез проходим.

В представленном наблюдении с длительным естественным течением АТ (15 лет без иммуносупрессивной терапии) отсутствие поражения артерий другой локализации, улучшение самочувствия, нормализация уровня СРБ на фоне лечения ТЦЗ свидетельствуют об эффективном подавлении воспалительного процесса.

Вторая больная – **пациентка М.**, 20 лет, с апреля 2018 г. после респираторной инфекции сохранялся кашель, при обследовании в мае 2018 г. в Республиканском центре фтизиатрии и пульмонологии диагностирован очаговый туберкулез верхней доли правого легкого, назначено лечение пиразинамидом, рифампицином, этамбутолом. Вскоре присоединились общая слабость, повышение температуры тела до 38°C, боли в верхних конечностях, головные боли, однократно обморок. При обследовании АД справа – 100/70 мм рт. ст., слева – 70/40 мм рт. ст., уровень СРБ – 21,2 мг/л, при доплеровском УЗИ – картина двусторонних стенозов общих СА до 60-85%, подключичных артерий – до 65-80%. С июля 2018 г. наблюдается в Республиканском специализированном центре хирургической ангионеврологии. Диагностирован АТ. После совместного консилиума с фтизиатрами, в связи с резким ограничением возможностей применения ГК и потенциально более благоприятным профилем безопасности, присоединен ТЦЗ 8 мг/кг с интервалом 4 нед., всего 3 инфузий, до февраля 2019 г. В результате лечения отмечен по-

ложительный эффект с исчезновением лихорадки, значительным уменьшением боли в руках, отсутствием обмороков, нормализацией уровня СРБ.

С сентября 2019 г., через 7 мес. после последней инфузии ТЦЗ, – прогрессирующее ухудшение самочувствия в виде общей слабости, повышения температуры тела до 38°C, миалгий, одышки, сердцебиений, головных болей. При обследовании на компьютерной томографии (КТ) – картина плевроапикальных спаек и локального фиброза в верхней доле правого легкого, проба Манту отрицательная, констатировано излечение от туберкулеза.

При повторном обследовании: СРБ – 32,5 мг/мл, СОЭ – 38 мм/ч, тромбоциты – $354 \times 10^9/\text{л}$, при дуплексном УЗИ – признаки прогрессирования АТ (табл. 1) с прогрессированием стеноза брахиоцефального ствола, внутренних СА, правой наружной СА, прогрессированием стеноза общих СА, правой подключичной артерии, утолщение стенок брюшной аорты и ее основных висцеральных ветвей без признаков стеноза. Диагностирован рецидив АТ с прогрессированием стеноза и появлением новых участков поражения.

Индукционное лечение АТ продолжено суммарно ТЦЗ в дозе 8 мг/кг с интервалом 4 нед., всего 2 инфузии, в сочетании с клексаном 40 мг/сут, затем клопидогрель 75 мг/сут с положительным эффектом, улучшением самочувствия и небольшой положительной динамикой через 4 мес. по данным доплеровского УЗИ брахиоцефальных сосудов (см. табл. 1). В мае 2020 г. при амбулаторном наблюдении при диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (DWIBS MPT) получены свидетельства отсутствия активного вос-

паления в стенках СА с обеих сторон, брахиоцефального ствола, подключичных артерий с обеих сторон, всех отделов грудной аорты. Изменения в брюшном отделе аорты и ее ветвях отсутствовали. При доплеровском УЗИ отмечена дальнейшая положительная динамика с сохранением кровотока в подключичных артериях, отсутствием прогрессирования стеноза брахиоцефального ствола, общих, наружных и внутренних сонных артерий.

Несмотря на недостаточный эффект монотерапии ТЦЗ, несомненным доказательством его эффективности является, с одной стороны, сохранение измененного магистрального кровотока в правой подключичной артерии, что сопровождалось улучшением самочувствия с нормализацией температуры тела, исчезновением болей в руках и отсутствием обмороков, снижением СРБ, а с другой – отрицательная динамика вскоре после прекращения инфузий ТЦЗ. Недостатком наблюдения стало отсутствие данных об активности АТ на период отмены ТЦЗ, связанное с проживанием пациентки в отдаленном регионе. Контроль активности АТ с исключением ГК и цитостатиков на фоне терапии ТЦЗ позволил добиться излечения туберкулеза легких. Таким образом, общий эффект терапии в данном случае можно рассматривать как положительный, но определенно недостаточный.

Обсуждение

Представленные предварительные данные свидетельствуют, что ТЦЗ обладает потенциалом эффективности для индукционного лечения ТЦЗ при АТ, в том числе рефрактерного течения. Сле-

Таблица 1. Динамика изменений в брахиоцефальных артериях на фоне последовательного лечения ТЦЗ у пациентки М. (собственное наблюдение)

Локализация поражения	До лечения ТЦЗ (июль 2018 г.)	После 3 курсов ТЦЗ (февраль 2019 г.)	Через 7 мес. после лечения ТЦЗ (сентябрь 2019 г.)	После повторного курса ТЦЗ (май 2020 г.)
Брахиоцефальный ствол	Стеноз 55%	Стеноз 50-55%	Стеноз 65-75%	Стеноз 75%
Общая СА:				
справа	Стеноз 75-80%	Стеноз 75%	Стеноз 85%	Стеноз 77%
слева	Стеноз 60%	Стеноз 55%	Стеноз 70%	Стеноз 70%
Наружная СА:				
справа	Стеноз 40%	Стеноз 40%	Стеноз 70%	Стеноз 65%
слева	Стеноз 35%	Стеноз 35%	Стеноз 45%	Стеноз 45%
Подключичная артерия:				
справа	Стеноз 80%	Стеноз 85%	Стеноз 90%	Стеноз 85%
слева	Стеноз 65%	Стеноз 60%	Стеноз 65%	Стеноз 65%

дует отметить, что общепринятое определение рефрактерного АТ отсутствует: как правило, подразумевают повышение активности заболевания после снижения дозы ГК или персистенцию активности несмотря на использование по крайней мере одного цитостатика [2]. Турецкими исследователями [3] предложены критерии рефрактерного АТ: ангиографическое или клиническое прогрессирование, несмотря на проводимое лечение; доза преднизолона $>7,5$ мг/сут через 6 мес. лечения, несмотря на применение цитостатиков; новое оперативное вмешательство вследствие активности АТ; частые рецидивы (>3 в год); летальный исход, обусловленный активностью АТ.

Впечатление от высоких показателей общей эффективности лечения ТЦЗ при АТ (84,6%) усиливает факт успешного прекращения приема ГК у каждого десятого пациента и цитостатиков у каждого второго, в том числе при рефрактерном АТ. Возможность снижения дозы или отмены ГК и потенциал эффективности монотерапии ТЦЗ [17, 18, 23] открывают дополнительные перспективы у больных АТ, большинство которых составляют женщины молодого возраста. По данным крупного исследования S.Hong и соавт. [12], в ходе которого были проанализированы 240 беременностей у 96 пациенток с АТ, отмечено, что заболевание негативно влияет на исход беременности, активность АТ увеличивает риск акушерских и материнских осложнений, преимущественно вследствие артериальной гипертензии. В опубликованном анализе исходов беременности у женщин, получавших лечение ТЦЗ, отсутствуют свидетельства о повышенном риске аномалий плода, выявлено увеличение частоты преждевременных родов (31,2%), по сравнению с общей популяцией [12].

Важно отметить, что в результате лечения ТЦЗ окклюзия сосудов может быть обратима даже через несколько лет течения патологического процесса. Так, Y. Nakaoka и соавт. [23] и N. Nishimoto и соавт. [22] представили случаи АТ, при которых реканализация окклюзированных сосудов была достигнута после применения ТЦЗ через 4-5 лет персистенции активности заболевания.

В серии работ французской группы исследователей представлены сведения о трехлетней безрецидивной выживаемости при лечении ТЦЗ [24], которая составила 85,7%, превышая результаты стандартной иммуносупрессивной терапии (58,7%; $p=0,0025$). В двойном слепом РПКИ III фазы [23] на фоне поддерживающей терапии ТЦЗ безрецидивная выживаемость через 6 мес. состави-

ла 50,6% и была выше, чем в группе ПЛ (22,9%), но различия не были статистически достоверны ($p=0,0596$).

Обсуждая результаты РПКИ [23], следует учитывать особенности протокола с быстрым снижением ГК через месяц, не применяемым в клинической практике, что приближает схему лечения ТЦЗ к монотерапии. Также можно обсуждать влияние подкожного способа введения ТЦЗ, поскольку, по данным предварительного исследования, это оказывало негативный эффект [21], как и уменьшение дозы ТЦЗ. Кроме того, обсуждая результаты РПКИ, проведенного в Японии, нельзя не учитывать тот факт, что у больных АТ клиническое течение заболевания, включая распространенность поражения, варьирует в зависимости от географии и национальной принадлежности.

При оценке результатов лечения в предварительных исследованиях мы рассматривали общую эффективность, которая включала улучшение или достижение ремиссии, поскольку методы оценки активности АТ и формат представления сведений в источниках широко варьировали. Кроме того, адекватная оценка активности воспаления сосудистой стенки у больных АТ, получающих лечение ТЦЗ, действительно сложна. По данным Y.Seko и соавт. [15], несмотря на нормализацию уровней СРБ, СОЭ и исчезновение клинических признаков активности АТ на фоне лечения ТЦЗ, в одном из двух случаев результаты МРТ свидетельствовали о персистенции воспаления сосудов. По данным L.Pulsatelli и соавт. [21], назначавших по шесть инфузий ТЦЗ 10 больным АТ (9 из них – с рефрактерным течением), клиническая ремиссия была достигнута у 70% пациентов, в то время как сочетание положительной динамики индекса клинической активности, лабораторных маркеров (СОЭ, СРБ) и данных инструментальных методов отмечалось реже, в 60% случаев.

Значение инструментальных исследований для установления диагноза АТ, уточнения локализации поражений и мониторинга активности трудно переоценить, однако и эти методы не всегда надежны [8]. Несмотря на то, что золотым стандартом для диагностики АТ по-прежнему остается инвазивная рентгеноконтрастная ангиография, она имеет свои недостатки, такие как лучевая нагрузка и необходимость применения контрастного вещества, а также не может быть использована для рутинного обследования.

Таким образом, накопленные данные предварительных клинических исследований, собственный опыт и двойное слепое РПКИ III фазы свиде-

тельствуют о перспективности инновационного индукционного и поддерживающего лечения АТ, связанного с ингибированием ИЛ-6, что требует дальнейшего уточнения с проведением более масштабных рандомизированных клинических исследований. Поскольку в настоящее время не существует универсального способа визуализации, который мог бы предоставить исчерпывающую информацию о состоянии сосудов при АТ, отдельные методы имеют определенное и взаимодополняющее значение. Мониторинг активности АТ на фоне лечения ГИБП должен включать комплексную оценку клинических данных, лабораторных маркеров и инструментальных методов визуализации, в первую очередь неинвазивных.

Выводы

Применение ГИБП, действие которых направлено на ингибирование ИЛ-6, следует рассматривать как потенциально эффективный и относительно безопасный инновационный (off-label) метод лечения АТ, в первую очередь при рефрактерном течении, непереносимости ГК и цитостатиков, других ГИБП или наличии противопоказаний к стандартной терапии.

Согласно накопленным данным предварительных исследований, в результате лечения ТЦЗ ремиссия или улучшение наблюдаются у 85% больных АТ, включая рефрактерное заболевание. В соответствии с двойным слепым РПКИ III фазы безрецидивная выживаемость через 6 мес поддерживающего лечения ТЦЗ выше, чем в группе ПЛ (51 и 23% соответственно), но различия не достигли статистической достоверности ($p=0,0596$).

Для стандартизации последующих клинических испытаний необходимо совершенствование методов оценки эффективности лечения АТ, при этом мониторинг активности АТ на фоне лечения ГИБП должен включать комплексную оценку клинических данных, современных лабораторных биомаркеров и инструментальных методов визуализации, в первую очередь неинвазивных.

Литература

1. Jennette J, Falk R, Bacon P, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
2. Carmona F.D, Coit P, Saruhan-Direskeneli G, et al; Spanish GCA Study Group; Italian GCA Study Group; Turkish Takayasu Study Group; Vasculitis Clinical Research Consortium. Analysis

- of the common genetic component of large-vessel vasculitides through a meta-immunochip strategy. *Sci Rep.* 2019;7:439-53. doi: 10.1038/srep43953.
3. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *Am J Hum Genet.* 2018;93:298-305. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.026
4. Carmona FD, Mackie SL, Martin JE, et al. A large-scale genetic analysis reveals a strong contribution of the HLA class II region to giant cell arteritis susceptibility. *Am J Hum Genet.* 2020;96:565-80. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.02.009
5. Kitamura H, Kobayashi Y, Kimura A, Numano F. Association of clinical manifestations with HLA-B*46:01 in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 2008;66 Suppl 1:121-6. doi: 10.1016/s0167-5273(98)00159-4
6. Ohgashi H, Tamura N, Ebana Y, et al. Effects of immunosuppressive and biological agents on refractory Takayasu arteritis patients unresponsive to glucocorticoid treatment. *J Cardiol.* 2019;69(5):774-8. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.07.009
7. Moriwaki R, Noda M, Yajima M, et al. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan — new classification of angiographic findings. *Angiology.* 1997;48(5):369-79. doi: 10.1177/000331979704800501
8. Direskeneli H, Aydin S, Z, Merkel P. A. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;29 Suppl 64:86-91.
9. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on Takayasu's arteritis. *Presse Med.* 2020;44:259-65. doi: 10.1016/j.lpm.2015.01.015
10. Freitas D, Camargo C, Mariz H, et al. Takayasu arteritis: assessment of response to medical therapy based on clinical activity criteria and imaging techniques. *Rheumatol Int.* 2018;32:703-9. doi: 10.1007/s00296-010-1694-9
11. Fukui S, Ichinose K, Tsuji S, et al. Hypocholesterolemia predicts relapses in patients with Takayasu arteritis. *Mod Rheumatol.* 2019;26(3):415-20. doi: 10.3109/14397595.2015.1083148
12. Hong S, Bae S, Ahn S, et al. Outcome of Takayasu arteritis with inactive disease at diagnosis: the extent of vascular involvement as a predictor of activation. *J Rheumatol.* 2018;42(3):489-94. doi:

- 10.3899/jrheum.140981
13. Maksimowicz-McKinnon K, Clark T, Hoffman G. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum.* 2017;56(3):1000-9. doi: 10.1002/art.22404
 14. Isobe M. Takayasu arteritis revisited: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol.* 2019;168:3-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.022
 15. Seko Y, Sato O, Takagi A, et al. Restricted usage of T-cell receptor Va-Vp genes in infiltrating cells in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *Circulation.* 2016;93(10):1788-90. doi: 10.1161/01.cir.93.10.1788.
 16. Kong X, Sun Y, Ma L, et al. The critical role of IL-6 in the pathogenesis of Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019; 34(3 Suppl97):21-7. doi: 10.1007/s10067-016-3399-2
 17. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder G. Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 21(6 Suppl 32):23-8.
 18. Noris M, Daina E, Gamba S, et al. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions. *Circulation.* 2019; 100(1):55-60. doi: 10.1161/01.cir.100.1.55
 19. Park M, Lee S, Park Y, Lee S. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology.* 2018;45(5):545-8. doi: 10.1093/rheumatology/kei266
 20. Alibaz-Oner F, Yentur S P, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;33(2 Suppl 89):32-5.
 21. Pulsatelli L, Boiardi L, Assirelli E, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor are elevated in large-vessel vasculitis: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;35 Suppl 103(1):102-10.
 22. Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1197-200. doi: 10.1002/art.23373
 23. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan. *Arthritis Rheum.* 2016;68 Suppl 10. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211878
 24. Mekinian A, Comarmond C, Resche-Rigon M, et al. Efficacy of biological-targeted treatments in Takayasu arteritis: multicenter, retrospective study of 49 patients. *Circulation.* 2019;132(18):1693-700. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014321

НОСПЕЦИФИК АОРТОАРТЕРИИТНИ КОМПЛЕКС ДАВОЛАШДА ИНТЕРЛЕЙКИН 6 ИНГИБИТОРИ – ТОЦИЛИЗУМАБНИ ҚЎЛЛАШДА БИЗНИНГ ТАЖРИБА

Ш.И. Каримов¹, А.А. Ирناзаров², А.А. Юлбарисов¹, Х.К. Алиджанов¹, А.М. Ахматов¹, В.Э. Цай²,
А.А. Джалилов¹, Д.Х. Нурматов¹, Э.Р. Джураева², Ж.К. Матмуродов²

¹Республика хирургик ангионеврология ихтисослаштирилган маркази,

²Тошкент тиббиёт академияси

Хулоса:

Такаясу артериитини (ТА) даволаш усуллари янада такомиллаштириш зарурати, касаллик механизмлари ҳақидаги билимларни чуқурлаштириш ва генетик жиҳатдан яратилган биологик препаратларни ревматология амалиётига жорий этилиши интерлейкин 6 (ИЛ-6) ни ингибирланиши билан боғлиқ бўлган ТА ни фармакотерапиясида янги йўналишни ривожланиши учун зарур шарт-шароитларни яратди.

Ушбу мақолада ТА нинг асоратланган кечишида тоцилизумаб (ТЦЗ) препаратини қўллаш бўйича ўзимизнинг иккита кузатувимиз келтирилган. Биринчи кузатувимизда узоқ вақт давомида ТА нинг асоратланган кечиши билан хасталанган ҳамда глюкокортикостероидларга интолеранс ҳолати мавжуд бўлган бемор аёлда ТЦЗни қўллаш касаллигининг активлигини назорат қилишга ёрдам берди. Иккинчи ҳолатда, ТА ва ўпкаларнинг ўчоқли сили бирга кечганда, 6 ой давомида силга қарши дори воситалари фонида ТЦЗ монотерапияси ТА ни назорат қилиш ва сил касаллигини тўлиқ даволашга имкон берди.

ИЛ-6 ингибиторларини қўллашни анъанавий даволаш усулига чидамли ёки унга қарши кўрсатмалар мавжуд бўлган ТА ни даволашнинг потенциал самарали ва нисбатан хавфсиз инновацион усули сифатида кўриб чиқиш лозим, бу эса ўз навбатида қўшимча янги изланишларни талаб қилади.

Калит сўзлар: Такаясу артериити; носпецифик аортоартериит; интерлейкин 6; тоцилизумаб.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ОПЕРАЦИИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ОТКРЫТОЙ КОСТНО-СОСУДИСТОЙ ТРАВМЕ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ С НАРУШЕНИЕМ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Ш.М. Муминов, О.Н. Низов, Т.Р. Минаев, Д.А. Худайназаров, А.Б. Хакимов, И.Х. Махкамов, С.И. Шукуров

Республиканский Научный Центр экстренной медицинской помощи МЗ РУз

THE CASE OF A SUCCESSFUL RECONSTRUCTIVE OPERATION ON THE UPPER LIMB WITH SEVERE OPEN BONE-VASCULAR INJURY WITH CIRCULATORY IMPAIRMENT

Sh.M. Muminov, O.N. Nizov, T.R. Minaev, D.A. Khudainazarov, A.B. Khakimov, I.H. Makhkamov, S.I. Shukurov
Republican Research Center of Emergency

Резюме

В данной статье рассматривается случай из практики. Больная 35 лет, получила тракционную травму. Верхнюю конечность удалось спасти. Выполнены одномоментно остеосинтез и восстановление магистрального артериального кровотока. В последующем выполнено вторичное закрытие обширного кожно-мягко-тканного дефекта предплечья путем пересадки свободных расщепленных аутокожных трансплантатов, взятых с передней стенки живота и боковых поверхностей бедер. Результаты лечения признаны хорошими, несмотря на наличие выраженных функциональных нарушений кисти и пальцев с вероятностью развития в последующем контрактуры локтевого сустава.

Ключевые слова: открытая костно-сосудистая травма, нарушение магистрального кровообращения, некроз кожи и мягких тканей, свободная кожная пластика.

Abstract

This article discusses the case of practice when the patient of 35 years that has injured by tractional trauma, by performing simultaneously osteosynthesis and restoring the main blood flow, followed by the secondary closure of the extensive skin-defect of the forearm by transplanting free split auto-skin grafts taken from the front wall of the belly and the side surfaces of the hips, the upper limb was saved. The results of treatment are recognized as good, despite the presence of pronounced functional disorders of the hand and fingers with the probability of development in the subsequent contracture of the elbow joint.

Keywords: open bone-vascular injury, failure main blood circulation, skin and soft tissues necrosis, free skin plastic.

УДК: 617.572-089.873: 617-089.844

Актуальность проблемы.

В общей структуре травм верхних конечностей в мирное время, частота ранений сосудов варьирует от 0,3 до 1,3%, хотя, при открытых переломах костей повреждения крупных сосудов имеют место у 4 - 10% пострадавших, по причине травматизации их костными отломками. В мирное время приблизительно 30-40% повреждений сосудов происходят при тракционных травмах, чаще всего при попадании руки во вращающиеся механизмы. [6]. При таких травмах уровень повреждения сосудов зачастую находится за пределами раны, что вызывает определенные затруднения его точной локализации.

При наличии у больного травматического и геморрагического шока и отсутствии времени для проведения инструментального исследования (ЦДС, ангиографии) диагностика еще более затрудняется, особенно если имеет место обширное раздавление окружающих тканей, сопровождающееся массивной гематомой, на фоне нарастания ишемии конечности. И если в подобных случаях необходимость ревизии сосудов не вызывает сомнений, то вопрос о возможности выполнения реконструктивной операции решается исключительно интраоперационно. При наличии обширных кожно-мягко-тканых дефектов, возможность последующего одномоментного закрытия раны,

также решается индивидуально, с учетом общего состояния, возраста больного, а также перспективы сохранения конечности [3, 7, 8].

Пластическое закрытие обширных травматических кожно-мягко-тканых дефектов до сих пор является одной из важных проблем реконструктивной и пластической хирургии. Здесь необходимо учитывать, что:

- одновременно с дефектом кожных покровов, имеет место обильное загрязнение и размозжение подлежащих структур (мышц, сухожилий, нервов, сосудов, костей);

- четко определить границы нежизнеспособных тканей далеко не всегда представляется возможным;

- велика вероятность возникновения в послеоперационном периоде гнойно-некротических осложнений;

- в отдалённом периоде, уже после заживления ран, возможно развитие рубцовых, кожно-мышечно-сухожильных и суставных контрактур [1, 2, 4, 5, 9].

Практически все авторы справедливо полагают, что при лечении травм в условиях ишемии приоритетом является восстановление адекватного кровообращения [1, 3, 4, 6, 7]. Выполнение первичной кожной пластики, при отсутствии условий, иногда может быть отсрочено и проведено уже после очищения ран и появления грануляций [1, 5, 9]. Способ пластики при этом подбирается индивидуально, с учетом площади дефекта, характера и глубины поражения.

Таким образом, для обеспечения высокой вероятности удачного исхода, необходимо соблюдение обязательных условий - полноценной ревизии, прецизионно выполненной первичной хирургической обработки, тщательной санации с применением современных антисептиков, восстановления адекватного кровообращения. Правильно подобранный способ кожной пластики снижает

риск развития послеоперационных осложнений, сокращает время регенерации и таким образом уменьшает общий период нетрудоспособности.

Клинический пример.

Больная Б, 35 лет, доставлена самотеком в РНЦЭМП 19.12.2020 г. в 10.30 с жалобами на боль, наличие раны в области правого локтевого сустава, боль, отек, деформацию в правом плече, похолодание, онемение правой кисти, общую слабость. Со слов больной, за 1 час до поступления рука попала во вращающийся механизм станка. Общее состояние больной тяжелое. Положение вынужденное. Больная в ясном сознании. Адекватная, в контакт вступает, но вялая, гиподинамичная. О произошедшем помнит, но в деталях не рассказывает. Кожа и видимые слизистые бледной окраски. Пульс- 98 в мин., ослабленного наполнения. АД-80/40 мм.рт.ст. Доставлена без иммобилизирующей повязки.

ЛОКАЛЬНО: на уровне н/3 правого плеча отмечается деформация и отек. На уровне правого локтевого сгиба имеется поперечная умеренно кровоточащая рвано-ушибленная рана размерами 20х5см, с неровными краями и углами, дном которой являются поврежденные мышцы плеча. Имеются кровоподтеки и ссадины по передней поверхности правого плеча и правой подмышечной области. При пальпации определяются патологическая подвижность и костная крепитация на уровне с-н/з правого плеча, также боль в проекции с/з правой локтевой кости. Правое предплечье и кисть бледно-синюшной окраски, на ощупь холодные. Активные движения в кисти, пальцах и локтевом суставе невозможны, чувствительность пальцев кисти полностью отсутствует. Пульсация на лучевой и локтевой артериях не прощупывается. Сатурация - 0%.

Вид конечности больной Б. представлен на рис. 1-2.



Рис. 1 – 2. Вид правой верхней конечности больной Б. при поступлении.



Рис.3. Рентгенограмма правой в/конечности больной Б.

На рентгенограмме (рис.3) определяются оскольчатый перелом плечевой кости и перелом локтевой кости со смещением костных отломков.

Показатели крови при поступлении: Нв- 101г/л, Эр-3,4, ЦП-0,81, Л-8,5, пал.1, сегм.71, лимф.25, мон.4, ВСК 4.50-5.20.

ДИАГНОЗ: Множественная травма. Открытый двойной перелом (чрезмыщелковый и с/з) правой плечевой кости со смещением костных отломков. Рвано-ушибленная рана правого локтевого сгиба с повреждением сосудисто-нервного пучка. Открытый перелом средней трети правой локтевой кости со смещением костных отломков. Ишемия правой верхней конечности IIIA степени (по В.С. Савельеву). Травматический шок II ст.

После проведения противошоковых мероприятий и стабилизации состояния больной выполнена **ОПЕРАЦИЯ:** Первичная хирургическая обработка и ревизия раны. Открытая репозиция и остеосинтез

плечевой кости штифтом Еланского и проволоочный серкляж. Открытая репозиция и интрамедуллярный остеосинтез локтевой кости. Остеосинтез чрезмыщелкового перелома плеча спицами. Анастомоз плечевой артерии конец в конец. Передняя и задняя декомпрессивная фасциотомия на предплечье, с иссечением разможженных и ушиванием сохранившихся мышц плеча. Эпиперинеуральный шов срединного нерва. Дренаж раны.

Этапы операции представлены на рисунках 4 – 11.

С целью ревизии рана расширена проксимально по ходу артерии на 30 см, до уровня в-с/3 плеча. На уровне с/3 плеча – выявлен полный тракционный разрыв плечевой и двуглавой мышц. Концы плечевой артерии тромбированы, интима разорвана, диаметр артерии до 4 мм (концы артерии на сосудистых зажимах). Нежизнеспособные фрагменты разорванных мышц иссечены.

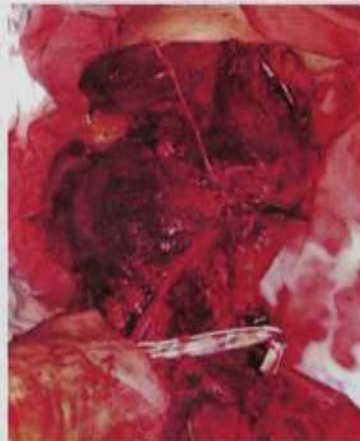


Рис. 4 – 5. Вид раны после расширения.



Рис.6. Остеосинтез плечевой кости штифтом и спицами под контролем ЭОП.



Рис. 7 - 8. Анастомоз плечевой артерии конец в конец (после дилатации катетером Фогарти) и шов нерва.

Кисть и пальцы в течение 10 минут по-
розовели, потеплели, отчетливая ка-
пиллярная реакция. Пульс на артериях
предплечья пальпаторно не отмечается.

Определен разрыв срединного нерва на
уровне $\frac{1}{3}$ плеча (концы нерва взяты пин-
цетами). Резекция концов нерва и восста-
новление его эпи-периневральными швами.



Рис. 9. Остеосинтез локтевой кости штифтом под контролем ЭОП – стояние костных отломков удовлетворительное.



Рис.10. Вид правой верхней конечности больной Б.



Рис. 11. Пульсоксиметрия

ДИАГНОЗ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ: Тяжелая открытая тракционная травма правой верхней конечности. Рвано-ушибленная рана правого локтевого сгиба. Открытый двойной перелом (с/з и чрезмыщелковый) правой плечевой кости со смещением костных отломков. Тракционный разрыв плечевой артерии на уровне в-с/З плеча, разрыв мышечно-кожного нерва, отрыв срединного нерва на уровне подмышечной области. Тракционные отрывы мышц – двуглавой и плечевой. Разрыв царской вены с дефектом и разрывы кожных нервов предплечья. Отрыв с размождением мышц поверхностного сгибателя пальцев и локтевого сгибателя кисти. Открытый перелом средней трети правой локтевой кости со смещением костных отломков. Ишемия правой верхней конечности IIIA степени (по В.С. Савельеву). Травматический шок II ст.

Общий объем кровопотери составил около 1,5 литра.

В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ проведено лечение: антибиотикотерапия, были назначены антикоагулянты и средства, улучшающие реологию, проводились гемотрансфузии, также были назначены железо-содержащие препараты. Состояние больной в динамике с улучшением, больная активизирована, боли в области п/о ран умеренные, сон и аппетит не нарушены. Однако в последующем течение раневого процесса осложнилось развитием выраженного отека верхней конечности, кожного некроза краев раны в области предплечья, лимфореей, а также постгеморрагической анемией III степени со снижением показателей красной крови: Hb - до 58 г/л, эритроцитов - до 2,4, что обусловлено исходной кровопотерей, плазмотерией и гемодилюцией. При этом периферическое кровообращение конечности компенсировано, кисть и пальцы теплые на ощупь, капиллярные пробы положительные, сатурация сохраняется на уровне 97-99% (рис.12). Отчетливый пульс на артериях предплечья.



Рис.12. Пульсоксиметрия (9-е сутки после операции)

Из-за выраженного отека швы на предплечье были полностью удалены на третьи сутки, рана раскрыта. Имелся некроз краев раны, мышцы предплечья выбухали в рану, но были розовые и кровоточили. В течение первых двух недель сохра-

нялся выраженный отек конечности с появлением множественных субэпидермальных фликтен, а также лимфорей в течение 7 – 10 дней. Кровообращение оставалось на уровне компенсации. (рис. 13 – 14).



Рис. 13 – 14. Вид верхней конечности больной Б. на 9-е сутки после операции

В последующем проводилась поэтапная некрэктомия на предплечье с применением протеолитических ферментов, растворов антисептиков. Рана на плече зажила первично, швы удалены на 16-е сутки. Рана передне-медиальной поверхно-

сти предплечья на фоне проводимого лечения очистилась от некротических масс и постепенно начала заполняться грануляциями (рис.15-16). Периферическое кровообращение конечности не нарушено. Отек постепенно уменьшился.



Рис. 15. 22-е сутки после операции.



Рис. 16. 36-е сутки после операции.

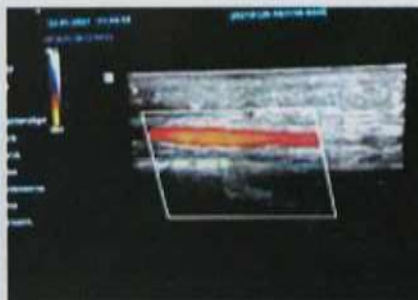
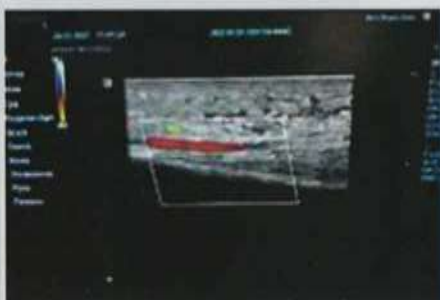
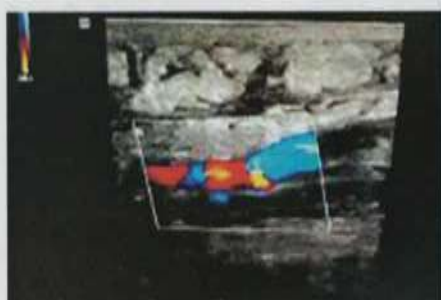


Рис. 17 – 19. ЦДС больной Б. на 33-и сутки после операции. Плечевая, лучевая и локтевая артерия проходимы.

На 38-е сутки после операции проведена аутодермопластика области правого локтевого сгиба и передней поверхности предплечья свободным расщепленным трансплантатом (рис. 20 – 22).

Течение послеоперационного периода гладкое. Отмечено приживление аутокожного трансплантата (рис. 23 – 27).



Рис. 20 – 21. Забор и перфорация свободного расщепленного аутокожного трансплантата.



Рис. 22. Вид раны после аутодермопластики.



Рис. 23 - 25. Вид на 7-е и 10-е сутки после аутодермопластики.



Рис. 26 – 27. Вид верхней конечности больной Б. на 34-е сутки после аутодермопластики.

На контрольном осмотре через 3 месяца – полное заживление всех ран правой верхней конечности. Но имеется резкое ограничение активных движений в локтевом суставе и суставах кисти и пальцев, атрофия мышц кисти, отсутствие чувствительность пальцев и кисти в автономной зоне иннервации срединного нерва, сухость кожных покровов кисти, умеренно выраженный лимфостаз. Больная получает реабилитационное лечение.

Обсуждение

В описанном случае имела место открытая тракционная травма правой верхней конечности – открытый многооскольчатый перелом плечевой кости на двух уровнях со смещением костных отломков, осложненный разрывом плечевой артерии с декомпенсацией кровообращения конечности – ишемией III А степени (по В.С.Савельеву), с обширным раздавлением и размозжением мышц и высоким тракционным повреждением срединного нерва, а также открытый перелом локтевой кости со смещением костных отломков. В ходе операции кровообращение конечности было восстановлено путем резекции поврежденного участка артерии и наложения артериального анастомоза «конец в конец». Был восстановлен срединный нерв. Поврежденные мышцы были радикально иссечены. В последующем проводилось лечение, направленное на восстановление кровообращения конечности и предупреждение гной-

но-септических осложнений, а также на восполнение кровопотери. В послеоперационном периоде развился обширный некроз кожи и мягких тканей в области раны предплечья, что потребовало выполнения поэтапной некрэктомии с последующим закрытием уже гранулирующей раны свободным расщепленным перфорированным аутокожным трансплантатом.

В результате длительного этапного лечения (52 койко-дня) нам удалось сохранить конечность, достигнуть полного заживления послеоперационных ран и стопроцентного приживления свободного аутокожного трансплантата. В настоящее время, ввиду характера и тяжести повреждения, предсказать дальнейший функциональный исход довольно затруднительно. Не исключено, что в последующем могут потребоваться дополнительные операции, направленные на улучшение функции локтевого сустава и кисти. Тем не менее, сама пациентка, достигнутый результат, а именно – сохранение верхней конечности как органа, оценивает как, несомненно, положительный.

Выводы

1. При тяжелых костно-сосудистых травмах конечностей особое внимание необходимо уделять этапам, которые никак нельзя исключить – это тщательная хирургическая обработка с иссечением всех нежизнеспособных тканей, надежный остеосинтез и восстановление адекватного кровообращения.

6. Тем не менее, сохранение пусть даже и не вполне работоспособной верхней конечности как органа, имеет для пациента не только функциональное, но и большое психологическое значение.

1. Белоусов А.Е. Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия. – СПб. – 1998. – 743 с.
2. Богданов С.Б. Современные способы выполнения свободной кожной пластики полнослойными аутоотрансплантатами. - Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. - Томск, Институт Микрохирургии. - № 1 (56) март, 2016. – С. 20 – 25.
3. Карим-заде Г.Д., Маликов М.Х., Неъматзода О., Давлатов А.А. Хайруллои Н., Махмадкулова Н.А. К вопросам диагностики и лечения

9. Flügel A, Heitmann C, Kehrner A, Germann G, Sauerbier M. Defect coverage of the hand with the free serratus fascial flap. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2005 Jun;37(3):186-92. DOI: 10.1055 / s-2005-837700

ФАКТОРЫ РИСКА КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Б.А. Аляви, Ш.К. Муминов

Ташкентский педиатрический медицинский институт

RISK FACTORS OF CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

B.A. Alyavi, Sh.K. Muminov

Tashkent pediatric medical institute

Резюме

Цель исследования: определить некоторые факторы риска развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН) у больных ИБС при проведении эндоваскулярных процедур.

Под наблюдением находились 320 больных ИБС, которым планировалось проведение реэндоваскулярных процедур (РЭП). Средний возраст больных составил 56.6 ± 1.27 лет. В исследование включались больные с рСКФ не менее 60 мл/мин, определенной по сывороточной концентрации креатинина. После чрескожного коронарного вмешательства (ЧЧКВ) проводилось динамическое определение сывороточной концентрации креатинина для выделения больных, у которых в послеоперационном периоде развилась КИН. По результатам этого исследования все больные были распределены на 2 группы – больные с неосложненным послеоперационным периодом реэндоваскулярных процедур (РЭП), и больные, у которых развилась контраст индуцированная нефропатия (группа КИН-, 246 больных, 76.87% и группа КИН+, 74 больных, 32.01%). Проводилось ретроспективное сравнение группы КИН+ и КИН- по исходным эхокардиографическим и другим параметрам.

Проведенное исследование показало, что риск развития КИН у больных ИБС после эндоваскулярных процедур ассоциируется с большим возрастом больных (с увеличением возраста старше 56 лет увеличивает риск развития КИН в 2,40 раза), наличием фонового СД (СД увеличивает риск развития КИН в 2,27 раз), исходным высоким уровнем креатинина крови (исходная концентрация креатинина выше 89 мкмоль/л увеличивает риск развития КИН в 12,06 раз) и более выраженным структурно-функциональным ремоделированием миокарда. ЭхоКГ предикторами КИН у больных ИБС являются дилатация полости ЛЖ, нарушение его регионарной сократимости и рестриктивный тип диастолической функции, а также увеличенное среднее давление в легочной артерии.

Ключевые слова: контраст-индуцированная нефропатия, реэндоваскулярные процедуры, ишемическая болезнь сердца, эхокардиография.

Absract

Purpose of the study: to determine some risk factors for the development of contrast-induced nephropathy (CIN) in patients with coronary heart disease during endovascular procedures.

The study included 320 patients with coronary heart disease who were planned to undergo re-endovascular procedures (RE). The average age of the patients was 56.6 ± 1.27 years. The study included patients with an GFR of at least 60 ml/min, determined by the serum creatinine concentration. After percutaneous coronary intervention (PCI), a dynamic determination of serum creatinine concentration was carried out to identify patients who developed CIN in the postoperative period. According to the results of this study, all patients were divided into 2 groups - patients with an uncomplicated postoperative period of reendovascular procedures (RE), and patients who developed contrast-induced nephropathy (CIN- group, 246 patients, 76.87% and CIN + group, 74 patients, 32.01%). A retrospective comparison of the CIN + and CIN- groups was carried out according to the baseline echocardiographic and other parameters.

The study showed that the risk of developing CIN in patients with IHD after endovascular procedures is associated with an older age of patients (with an increase in age over 56 years, the risk of developing CIN increases by 2.40 times), the presence of diabetes (DM increases the risk of developing CIN by 2.27 times), an initial high level of blood creatinine (an initial creatinine concentration above 89 $\mu\text{mol} / \text{l}$ increases the risk of CIN development by 12.06 times) and a more pronounced pathological structural and functional remodeling of the myocardium. Echocardiographic predictors of CIN in patients with IHD are dilatation of the LV cavity, impaired regional contractility and restrictive type of diastolic function, as well as increased mean pressure in the pulmonary artery.

Key words: contrast-induced nephropathy, reendovascular procedures, ischemic heart disease, echocardiography.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – самое распространенное неинфекционное заболевание у лиц старше 20 лет [1]. Хотя прогресс в интервенционной кардиологии движется семимильными шагами, включая баллонную ангиопластику, имплантацию стентов различного дизайна, применение ротаблаторов и внутрисосудистых лазеров [2], проблема безопасности резэндоваскулярных процедур (РЭП) остается весьма актуальной. До настоящего времени наиболее дискуссионными остаются вопросы, связанные с риском развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН) или острого повреждения почек (ОПП) у пациентов ИБС [4,5]

Системный обзор по проблеме моделей прогнозирования риска развития контраст-индуцированной нефропатии был представлен в 2015 году группой S.A. Silver [3], в который с учетом принципов доказательной медицины авторы включили 12 исследований из множества исследований. После всестороннего статистического анализа было предложено несколько моделей для выявления предикторов развития контраст-индуцированной нефропатии. Среди прочих показателей фигурировали возраст (восемь моделей); сахарный диабет (восемь моделей); сердечная недостаточность (восемь моделей) и объем введенного контраста (семь моделей), хронической болезни почек (одиннадцать моделей) [6,7]. В то же время связь процессов ишемического ремоделирования миокарда с риском развития КИН остается актуальной и требует дополнительного изучения.

Цель исследования: изучить структурно-функциональные показатели сердца у больных ИБС в зависимости от развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН) при проведении эндоваскулярных процедур.

Материал и методы

Под наблюдением находились 320 больных стабильными формами ИБС, госпитализированных в отделение интервенционной кардиологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации для проведения рентгенэндоваскулярных процедур (РЭП). Средний возраст больных составил 56.6 ± 1.27 лет, среди них мужчин было 222, женщин 98 человека, что составило соответственно 69,4 % и 30,6% от общего количества больных. В исследование включались больные с рСКФ не менее 60 мл/мин, определенной по сывороточной кон-

центрации креатинина. В среднем концентрация креатинина составляла $90,08 \pm 1,72$ мкмоль/л. Критериями исключения были также онкологические и аутоиммунные заболевания, гломерулонефриты, пиелонефриты и инфекции мочевыводящих путей в стадии обострения, неконтролируемая артериальная гипертензия, аллергические реакции на йод и йодсодержащие препараты, отказ больного от участия в исследовании. Все больные, включенные в исследование, принимали стандартную терапию ИБС в течение не менее 3-х месяцев на момент включения в исследование. В качестве контрольной группы обследовано 20 здоровых лиц без признаков заболеваний сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, в том числе и функционального характера.

При проведении коронароангиографии использовался контрастный препарат юнигексон. По результатам коронароангиографии был выбран метод реваскуляризации. 37 больным (11,56%) была показана и в течение 1 месяца после коронароангиографии выполнена хирургическая реваскуляризация (АКШ). Стентирование коронарных артерий было проведено у 283 больных (88,44%). При чрескожном коронарном вмешательстве (ЧЧКВ) проводилось динамическое определение сывороточной концентрации креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации для выделения больных, у которых РЭП в послеоперационном периоде осложнилась КИН. В настоящем исследовании КИН определялась как увеличение концентрации креатинина сыворотки на 25% через 24 и более часа после РЭП. В ходе ЧЧКВ у 74 больных (23,13%) на 2-3 сутки диагностирована контраст-индуцированная нефропатия. По результатам этого исследования все больные были распределены на 2 группы – больные с неосложненным послеоперационным периодом РЭП (группа КИН-), и больные, у которых развилась контраст индуцированная нефропатия (группа КИН+). Проводилось ретроспективное сравнение группы КИН+ и КИН- по исходным эхокардиографическим параметрам.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с помощью ультразвукового датчика с частотой 2,5-5 МГц и с использованием стандартных доступов и позиций. Регистрировались следующие параметры: конечный диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ) и конечный систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ) рассчитанные по модифицированному методу Симпсона; объем левого предсердия (ЛП); конечные систолический и диастолический размеры ЛЖ; толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки

левого желудочка в диастолу и систолу; диаметр базальной части полости ЛЖ и длина ЛЖ. После регистрации указанных показателей рассчитывались следующие показатели: масса миокарда ЛЖ, индексированная к площади поверхности тела (иММЛЖ); фракция выброса ЛЖ. Визуально с использованием 17-ти сегментной модели ЛЖ оценивалась региональная сократимость ЛЖ и ПЖ (каждый сегмент по 4-х бальной системе: 1 – нормокинез, 2- гипокинез, 3 – акинез, 4 – дискинез) и рассчитывался индекс нарушения региональной сократимости: $ИНРС = \sum \text{баллов по сегментам} / \text{количество оцененных сегментов}$. Была проведена спектральная тканевая доплерография латерального края фиброзного кольца митрального клапана, при которой регистрировались максимальные скорости диастолического смещения фиброзного кольца митрального клапана в фазу раннего и предсердного наполнения ЛЖ (Е и А) и их соотношение. Также определяли КДО правого желудочка (ПЖ), КДО ПЖ: планиметрический метод, апикальная позиция, 4-х камерная проекция. В последующем показатель индексировался к площади поверхности тела (иПЖ). Рассчитывалась фракция уменьшения площади ПЖ (ФУП ПЖ) по формуле: $ФУП \text{ ПЖ} = (\text{конечная диастолическая площадь ПЖ} - \text{конечная систолическая площадь ПЖ}) / \text{конечная диастолическая площадь ПЖ} * 100\%$.

Концентрация мозгового натрийуретического пептида (МНУП) оценивалась по концентрации N-концевого фрагмента пептида-предшественника МНУП количественным иммунологическим методом в гепаринизированной венозной крови. Использовался аппарат Cobas h 232 с соответствующими тест-полосками (Roche Diagnostic, измеряемый диапазон 60-3000 пг/мл).

Все полученные в исследовании показатели заносились в сводные таблицы редактора Excel для Windows 2007, группировались по исследуемым признакам и после проверки нормальности распределения обобщались с использованием средних арифметических величин и стандартного отклонения средних арифметических. Достоверность межгрупповых сравнений проводилась с использованием критерия Стьюдента для парных и непарных различий.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования при ЧЧКВ у 74 больных (23,13%) на 2-3 сутки диагностирована контраст-индуцированная нефропатия. По результатам этого исследования все больные были распределены на 2 группы – больные с неосложненным послеопе-

рационным периодом РЭП (группа КИН-, 246 больных, 76,87%) и больные, у которых развилась контраст индуцированная нефропатия (группа КИН+, 74 больных, 32,01%).

Сравнение больных КИН+ и КИН- выявило, что больные КИН+ были достоверно старше, чем больные КИН- ($p < 0,001$). Медиана возраста в когорте больных, включенных в исследование составила 56 лет. Среди лиц старше 56 лет риск развития КИН составил 34,03% (49 больных из 144), среди лиц 56 лет и младше – 14,20% (25 больных из 176, достоверность частотного различия между группами - хи квадрат=17,46, $p < 0,001$). Таким образом, с увеличением возраста старше 56 лет увеличивает риск развития КИН в 2,40 раза.

Также риск КИН был увеличен у больных с фоновым СД (в группе КИН+ СД был у 20 больных – 27,03%, в группе КИН- - у 39 больных – 15,85%, хи квадрат=4,50, $p < 0,05$). Риск развития КИН у больных ИБС с фоновым СД составляет 33,90% (20 больных из 59), у больных без СД – 14,94% (39 больных из 261, хи квадрат=11,03, $p < 0,001$). СД увеличивает риск развития КИН в 2,27 раз.

Риск развития КИН не зависел от потребности в хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации (хирургическая реваскуляризация требовалась 9 больным группы КИН+ - 12,16% и 28 больным группы КИН- - 11,38%, хи квадрат=0,05, нд).

Одним из факторов, увеличивающих риск развития КИН, является повышенный креатинин крови (различие концентрации креатинина крови между группами КИН+ и КИН- достоверно – $p < 0,001$). Медиана концентрации креатинина составила в настоящем исследовании 89 мкмоль/л. Риск развития КИН у лиц с исходным уровнем креатинина выше 89 мкмоль/л составляет 43,87% (68 больных из 155), риск КИН у больных с исходным уровнем креатинина 89 мкмоль/л и менее – 3,64% (6 больных из 165, хи квадрат=75,76, $p < 0,001$). Таким образом, исходная концентрация креатинина выше 89 мкмоль/л увеличивает риск развития КИН в 12,06 раз. (табл.1).

В ходе исследования изучались особенности структурно-функционального ремоделирования миокарда у больных ИБС. По сравнению с контрольной группой структурно-функциональное состояние левых отделов сердца демонстрировало процессы ремоделирования с тенденцией к формированию дилатационной кардиомиопатии ишемического генеза.

При анализе показателей ЭхоКГ было выявлено, что хотя больные, у которых в последствие развилась КИН не достоверно отличались по размерам

Таблица 1. Некоторые биохимические показатели крови у больных ИБС в зависимости от риска развития КИН

Показатель	КИН+ (n=74)	КИН- (n=246)	КГ(n=246)
Креатинин, мкмоль/л	110,97±2,01	83,79±1,04***	96,8±11,34
–МНУП, пг/мл	867,72±125,35	603,44±22,45*	125±19,35
мочевая кислота, ммоль/л	5,03±0,13	4,87±0,07	4,42±1,09

полостей камер сердца и толщине стенок ЛЖ, иММЛЖ в этой группе больных был достоверно выше, чем у больных с неосложненным течением послеоперационного периода эндоваскулярных вмешательств ($p<0,05$). Также они отличались выраженным геометрическим ремоделированием ЛЖ, что проявилось большей величиной индекса сферичности ($p<0,001$).

Развитие КИН ассоциировалось с исходно более выраженным нарушением систолической функции ЛЖ – сниженной ФВ ЛЖ и увеличенным баллом ИНРС (достоверность различия обоих показателей $p<0,001$). Кроме того, более выраженное нарушение эффективности функционирования миокарда ЛЖ у больных с последующим развитием КИН подтверждается более высоким показателем Tei – отношение продолжительности периода закрытых клапанов к времени изгнания ($p<0,01$).

Косвенным подтверждением более выраженных нарушений структурно-функционального состояния левых камер сердца у больных ИБС, у которых в последствие развилась КИН, служит увеличенное среднее давление в легочной артерии ($p<0,01$) и более высокая концентрация мозгового натрийуретического пептида МНУП ($p<0,05$).

Описанные результаты коррелируют с литературными данными о предрасположенности к развитию КИН у больных с признаками декомпенсации

сердечной недостаточности: повышенная концентрация мозгового натрийуретического пептида в периферической крови [8,9], фибрилляция предсердий [10], кардиогенный шок [11], осложнивших инфаркт миокарда.

Систолическая функция ПЖ и интегральный индекс функционирования миокарда ПЖ. Не отличались в обеих группах, выделенных в зависимости от различия КИН.

Изучение диастолической функции миокарда (рис.1) обнаружило, что в группе КИН+ достоверно чаще встречался 3-й тип диастолической дисфункции миокарда (рестриктивный) ЛЖ – 33,70% против 17,47% в группе КИН- (хи квадрат $2 \times 4 = 9,54$, $p<0,05$), а также достоверно реже нормальный тип диастолического наполнения ПЖ – 33,78% против 50,41% (хи квадрат $2 \times 4 = 9,07$, $p<0,05$).

Таким образом, настоящее исследование обнаружило, что риск развития КИН у больных ИБС после эндоваскулярных процедур ассоциируется с большим возрастом больных (с увеличением возраста старше 56 лет увеличивает риск развития КИН в 2,40 раза), наличием фонового СД (СД увеличивает риск развития КИН в 2,27 раз), исходным высоким уровнем креатинина крови (исходная концентрация креатинина выше 89мкмоль/л увеличивает риск развития КИН в 12,06 раз) и более выраженным патологическим структурно-функциональным



Рис. 1. Частота различных типов диастолической дисфункции ЛЖ и ПЖ в зависимости от развития КИН

ремоделированием миокарда. ЭхоКГ предикторами КИН у больных ИБС являются дилатация полости ЛЖ, нарушение его регионарной сократимости и рестриктивный тип диастолической функции, а также увеличенное среднее давление в легочной артерии.

Литература

1. The World Health Organization The top ten causes of death fact sheet. 2004. Available online: (April 15, 2013)
2. Dudek D1, Barbato E, Baumbach A, Windecker S, Haude M. Current trends in structural heart interventions: an overview of the EAPCI registries. //EuroIntervention. 2017 May 15;13(Z):Z11-Z13.
3. Silver SA, Shah PM, Chertow GM et al. Risk prediction models for contrast induced nephropathy: systematic review. BMJ 2015 Aug 27; 351:h4395
4. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Shilov E.M., Rumyantsev A.Sh. Ostroe povrezhdenie pochek. V Shilov EM, Smirnov AV, Kozlovskaya NL, red. Nefrologiia. Clinicheskie rekomendatsii. GE`OTAR-Media, M., 2016: 561-616]
5. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.Sh., Kaiukov I.G., red. Ostroe povrezhdenie pochek. Meditsinskoe informatsionnoe izdatel'stvo, M., 2015: 393-415
6. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2004;44:1780-1785
7. Victor SM, Gnanaraj A, S V et al. Risk scoring system to predict contrast induced nephropathy following percutaneous coronary intervention. Indian Heart J 2014;66:517-524
8. Wang K, Li HL, Chen LL, Bei WJ, Lin KY, Smyth B, Chen SQ, Guo XS, Guo W, Liu YH, Chen PY, Chen JY, Chen KH, Liu Y, Tan N. Association of N-terminal pro-brain natriuretic peptide with contrast-induced acute kidney injury and long-term mortality in patients with heart failure and mid-range ejection fraction: An observation study. // Medicine (Baltimore). 2017
9. Jarai R, Dangas G, Huber K, Xu K, Brodie BR, Witzeneichler B, Metzger DC, Radke PW, Yu J, Claessen BE, Genereux P, Mehran R, Stone GW. B-type natriuretic peptide and risk of contrast-induced acute kidney injury in acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a substudy from the HORIZONS-AMI trial. //Circ Cardiovasc Interv. 2012 Dec;5(6):813-20.
10. Balli M, Taşolar H, Çetin M, Hatem E, Çağlayan ÇE, Şeker T, Çaylı M. Is atrial fibrillation a risk factor for contrast-induced nephropathy in patients with ST-elevation myocardial infarction? //J Cardiol. 2016 Apr;67(4):327-30.
11. Shacham Y, Leshem-Rubinow E, Gal-Oz A, Arbel Y, Keren G, Roth A, Steinvil A. Acute Cardio-Renal Syndrome as a Cause for Renal Deterioration Among Myocardial Infarction Patients Treated With Primary Percutaneous Intervention. //Can J Cardiol. 2015 Oct;31(10):1240-4.

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИКЛАРИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА КОНТРАСТ-ИНДУЦИРЛАНГАН НЕФРОПАТИЯНИНГ ХАВФ ОМИЛЛАРИ

Б.А. Аляви, Ш.К. Муминов

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Хулоса

Тадқиқотнинг мақсади: эндоваскуляр муолажаларни даврида юракни ишемик касаллиги бор беморларда контраст-индуцирланган нефропатияни (КИН) хавф омилларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотда ЮИК билан оғриган ва реэндоваскуляр муолажаларни (РЭМ) ўтказилиши режалаштирилган 320 нафар бемор жалб этилоган. Беморларнинг ўртача ёши $56,6 \pm 1,27$ ёш эди. Тадқиқотда зардобдаги креатинин миқдори бўйича баҳоландган коптокчалар филтрацияси тезлиги 60 мл/мин бўлган беморлар киритилган. Тер ости коронал муолажаларидан сўнг, операциядан кейинги даврда КИН ривожланган беморларни ажратиш учун зардобдаги креатинин миқдорини динамик равишда аниқлаш амалга оширилган. Ушбу тадқиқот натижаларига кўра барча беморлар икки гуруҳга бўлинди – РЭМ жарроҳлик амалиётидан кейинги даврда асоратсиз кечган беморлар ва контраст-индуцирланган нефропатия ривожланган беморлар (КИН- гуруҳи, 204 бемор, 76,87% ва) (КИН+гуруҳи, 74 бемор, 32,01%). ажратилди. Ретроспектив равишда КИН+ ва КИН- гуруҳлар электрокардиографик ва бошқа параметр натижалари бўйича ўзаро таққосланди.

Калит сўзлар: контраст-индуцирланган нефропатия, реэндоваскуляр муолажалар, юрак ишемик касаллиги, эхокардиография.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ НА ФОНЕ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Ш.Т. Уроков, Т.Я. Мусоев¹, Л.Р. Кенжаев¹, Ш.М. Абдурахманов¹

Бухарский Государственный медицинский институт,

¹Бухарский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи

RESULTS OF THE TREATMENT OF THE SYNDROME OF MECHANICAL JAUNDICE ON THE BACKGROUND OF DIFFUSIONAL LIVER DISEASES

Sh.T. Urokov, T.Ya. Musoyev¹, L.R. Kenjayev¹, Sh.M. Abdurahmanov¹

Bukhara State Medical Institute,

¹Bukhara branch of the Republican Research Center of Emergency Medicine

Резюме

В статье изучено 74 пациента с механической желтухой на фоне диффузного поражения печени. Пациенты были разделены на 2 группы: 40 пациентов 1-й группы имели механическую желтуху на фоне диффузного заболевания печени и вирусного гепатита, 34 пациента 2-й группы имели только механическую желтуху. Лаборатория изучила анализ клинических данных. Неблагоприятные факторы, вызывающие диффузное поражение печени, часто увеличивают частоту таких осложнений, как геморрагический синдром, холангит, печеночная недостаточность, и приводят к смерти.

Ключевые слова: механическая желтуха, хронические диффузные заболевания печени

Abstract

The article studied 74 patients with mechanical jaundice against the background of diffuse liver disease. Patients were divided into 2 groups: 40 patients in group 1 had mechanical jaundice on the background of diffuse liver disease and viral hepatitis, 34 patients in group 2 had only mechanical jaundice. The laboratory studied the analysis of clinical data. Adverse factors that cause diffuse liver damage often increase the incidence of complications such as hemorrhagic syndrome, cholangitis, liver failure, and lead to death.

Key words: obstructive jaundice, chronic diffusion diseases of a liver.

УДК: 616.36-008.55: 616.36-002.2: 616.361-089.819.1

Актуальность и сложность лечения больных механической желтухой (МЖ) злокачественного генеза обусловлена ростом заболеваемости опухолями гепато-панкреатодуоденальной зоны [5,7,8] и поздней обращаемостью больных за помощью с уже распространенным опухолевым процессом к моменту поступления в стационар.

Развитие у больных со злокачественными новообразованиями обтурационной желтухи значительно отягощает течение основного заболевания и требует неотложных мер, направленных на декомпрессию желчевыводящей системы [2,6,9]. При оценке факторов, влияющих на исход заболевания, помимо синдрома МЖ, важная роль отводится и сопутствующей патологии. Так среди сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на течение и исход при операциях на желчных путях, особое место занимают диффуз-

ные заболевания печени [4,5]. В последние годы отмечается повсеместный рост заболеваемости вирусными гепатитами (ВГ), которые относятся к числу наиболее частых причин, вызывающих диффузное поражение печени, и нередко сочетаются с МЖ. В настоящее время ВГ «В» является одной из наиболее распространенных вирусных инфекций человека [1]. Не менее тревожна ситуация и с ВГ «С» [10]. В случаях сочетания ВГ с МЖ тяжесть состояния больных обусловлена наличием двух тяжелых конкурирующих заболеваний, протекающих с явлениями тяжелой эндогенной интоксикации и взаимоотягощающим прогрессивным ухудшением функционального состояния печени и гомеостаза в целом.

Цель. Выявление клинических особенностей синдрома механической желтухи на фоне диффузных заболеваний печени.

Материалы и методы

В основу работы положен анализ течения МЖ у 74 больных. Основную группу составили 40 больных с МЖ на фоне ВГ. В контрольную группу вошли 34 больных без сопутствующего ВГ. Для оценки прогноза заболевания анализировались клинические данные (сроки желтухи, наличие и характер сопутствующих заболеваний, возраст), данные лабораторных и инструментальных методов исследования, а также результаты лечения. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программного продукта «Statistica5.5». Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Больные исследуемых групп были сопоставимы по полу и возрасту. Так в основной группе мужчин было 21 (52,5%), женщин — 19 (47,5%). Средний возраст больных основной группы составил $(60,1 \pm 10,5)$ лет, а в контрольной — $(60,8 \pm 10,7)$ ($p > 0,05$). Основное количество больных с МЖ в обеих группах относилось к возрастным промежуткам 45-59 и 60-74 лет или по классификации ВОЗ к лицам среднего и пожилого возраста.

При изучении эпидемиологии ВГ установлено, что подавляющее большинство больных основной группы страдали ВГ В (67,5%) (табл. 1).

При этом в 30 (75%) наблюдениях больные поступали с уже установленным ранее диагнозом. В 10 (25%) наблюдениях гепатит был выявлен впервые. В ходе исследования, для удобства анализа полученных результатов мы использовали предложенную Э.И. Гальпериным и соавт. [3] классификацию уровней билиарной обструкции.

Наблюдалось преобладание частоты случаев низкой локализации опухолевых стриктур в обеих группах (74,5% в основной и 80,3% — в контрольной, при $p > 0,05$). Сроки МЖ у больных основной группы статистически значимо превышали сроки МЖ в контрольной и составляли: в основной группе медиана соответствовала 7-м суткам (25-й процентиль равнялся 3-м суткам;

75-й процентиль 14-м суткам), в контрольной — она была меньше и составляла 5 суток (25-й процентиль равнялся 3-м суткам; 75-й процентиль 7 суткам) ($p < 0,05$). К моменту операции сроки МЖ среди больных основной группы составляли: медиана 18 сут. (25-й процентиль 12,5 сут.; 75-й процентиль 28,5 сут.). В контрольной группе медиана составила 12 сут. (25-й квартиль 10 сут.; 75-й квартиль 16 сут.) ($p < 0,05$).

Более поздние сроки оперативного лечения в основной группе были связаны с трудностями дифференциальной диагностики желтух у больных с сочетанной патологией (МЖ и ВГ).

При изучении особенностей преджелтушного периода отмечено более раннее появление жалоб у больных МЖ на фоне ВГ в сравнении с больными контрольной группы. Так, срок от появления первых жалоб до проявления симптомов холестаза (иктеричность кожи и слизистых, потемнение мочи, осветление каловых масс) в основной группе составил: медиана равнялась 8 суткам (25-й процентиль равнялся 3-м сут.; 75-й процентиль — 14 сут.); в контрольной — медиана равнялась 3-м суткам (25-й процентиль равнялся 3-м сут.; 75-й процентиль — 14 сут.) ($p < 0,05$). При этом наиболее ранними проявлениями заболевания у больных основной группы были признаки астеновегетативного синдрома (28 наблюдений у больных основной группы и 15 случаев среди больных контрольной, при $p < 0,05$).

Жалобы на боли и дискомфорт в эпигастрии и правом подреберье наблюдались в 50% больных основной группы (20 наблюдений) и 38,2% контрольной (13 случаев) ($p < 0,05$). Эпизоды гипертермии на догоспитальном этапе отмечались среди больных основной группы в 27 случаях и в 22 наблюдениях в контрольной (при $p > 0,05$).

На момент поступления средняя температура тела у больных основной группы составляла $37,2 \pm 0,69^\circ\text{C}$, в контрольной — $36,8 \pm 0,55^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$). Озноб более часто наблюдался среди больных основной группы. Так, ознобы на догоспитальном этапе отмечали 14 (35% больных) основной группы

Таблица 1. Тип вирусного гепатита у больных основной группы

Тип вирусного гепатита	Основная группа (n=40)	
	Абс.	%
А	2	5
В	27	67,5
С	5	12,5
Не верифицированный вирусный гепатит	6	15

и лишь 6 (17,6%) контрольной, при статистической значимости полученных показателей ($p < 0,05$). Различия клинических данных обусловлены более тяжелыми явлениями холангита, которые более часто сопутствовали МЖ на фоне ВГ. Что подтверждается и данными лабораторных методов исследования. Так при поступлении в стационар у больных основной группы отмечены статистически значимые различия в показателях количества лейкоцитов крови ($9,9 \pm 4,2 \cdot 10^9/\text{л}$ в основной группе и $8,0 \pm 2,6 \cdot 10^9/\text{л}$ в контрольной, при $p < 0,05$) и относительного количества палочкоядерных форм нейтрофилов ($12,9 \pm 7,8\%$ в основной группе и $10,1 \pm 4,2\%$ в контрольной, при $p < 0,05$), что указывает на большую выраженность системной воспалительной реакции у больных основной группы.

При исследовании лабораторных показателей к моменту поступления выявлены следующие особенности: при отсутствии значимых различий в уровне билирубина крови среди больных основной и контрольной групп (в основной - $189,9 \pm 121$ и $196,5 \pm 143,8$ мкмоль/л - в контрольной, при $p > 0,05$), отмечается более низкое значение протромбинового индекса в основной группе ($70,5 \pm 14,5\%$), в сравнении с больными контрольной группы ($80,3 \pm 14,9\%$, при $p < 0,05$). Данные изменения обусловлены большей выраженностью недостаточности синтетической функции печени у больных с МЖ на фоне ВГ. Уровни тимоловой пробы оказались более высокими у больных основной группы ($5,3 \pm 4,0$ МЕ) в сравнении с показателями у больных контрольной ($2,7 \pm 2,3$ МЕ при $p < 0,05$), что указывает на активацию мезенхимально-воспалительного синдрома у больных с МЖ на фоне сопутствующего ВГ.

Желчеотводящие оперативные вмешательства

были выполнены у 40 (87,5%) больных основной группы и в 34 (88,2%) случаях в контрольной ($p > 0,05$). Характер и объем оперативных вмешательств, выполненных больным, представлены в табл. 2.

Малоинвазивные вмешательства (чрескожная чреспеченочная холангиография с дренированием желчных путей, и эндоскопическая папиллосфинктеротомия) были выполнены в основной группе в 32 (80%) случаях; в контрольной - в 19 (55,8%) (табл. 2). Оперативные вмешательства, направленные на ликвидацию желчестаза с использованием традиционного доступа, были выполнены в 8 (20%) случаях среди больных основной группы и в 15 (67,6%) - в контрольной. Необходимо отметить, что при выборе способа декомпрессии желчевыводящих путей у больных основной группы предпочтение отдавалось малоинвазивным вмешательствам, вследствие тяжести состояния данной категории больных. Наиболее частым осложнением послеоперационного периода являлась печеночная недостаточность (ПН). Степень тяжести ПН оценивалась в соответствии с классификацией В.Д. Федорова и соавт. [8]. Так в основной группе доля больных с тяжелой степенью ПН (22,4%) значительно превосходила долю больных с тяжелой степенью ПН контрольной (10,8%) ($p < 0,05$). Данные наблюдения обусловлены уже имеющимися к моменту развития МЖ функциональными и морфологическими изменениями печени. При этом с наступлением прекращения пассажа желчи закономерно наступало усугубление недостаточности функций печени. К другим частым осложнениям послеоперационного периода у больных МЖ злокачественного генеза на фоне ВГ относились холангит и проявления геморрагического синдрома. Так, холангит наблю-

Таблица 2. Типы декомпрессии желчевыводящей системы у больных механической желтухой

Желчеотводящие оперативные вмешательства	Группа больных				Всего
	основная (n=40)		Контрольная (n=34)		
	абс	%	абс	%	
Чрескожнаячреспеченочная холангиография с дренированием желчных путей	29	72,5	17	50	46
Лапаротомия. Холецистостомия.	2	5	3	8,8	5
Лапаротомия. Наружное дренирование желчных путей	4	10	11	32,3	15
Холедохоеюноанастомоз	2	5	1	2,9	3
Эндоскопическая папиллосфинктеротомия	3	7,5	2	6	5

дался значительно чаще среди больных основной группы - в 13 (32,5%) наблюдениях и в 7 (20,5%) случаях в контрольной ($p < 0,05$). У больных основной группы несколько чаще наблюдались клинические проявления геморрагического синдрома.

Так у 20% больных основной группы и у 13,4%, в контрольной – 5,8% (при $p < 0,05$).

При изучении особенностей преджелтушно-го периода отмечено более раннее появление жалоб у больных МЖ на фоне ВГ в сравнении с больными контрольной группы. Это свидетельствовало о более ранних нарушениях гомеостаза у больных с МЖ на фоне ВГ, который нередко активировался еще в тот период, когда полного прекращения пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку еще не наступило. При поступлении у больных основной группы достоверно чаще наблюдалась клиническая картина холангита, с такими характерными проявлениями, как боли в эпигастрии и правом подреберье в сочетании с ознобами, более высокими показателями температуры тела и лейкоцитозом. Более тяжелые проявления холангита у больных основной группы обусловлены уже имеющейся к моменту развития МЖ патологией желчевыводящих путей, которая возникает вследствие тесной анатомо-физиологической связи между паренхимой печени и билиарной системой и приводит к закономерному поражению последней при ВГ [1,11].

Послеоперационному периоду больных МЖ на фоне ВГ более часто сопутствовали такие грозные осложнения, как тяжелая степень печеночной недостаточности, геморрагический синдром, тяжелые формы холангита. Что объясняется взаимоотношением двух конкурирующих заболеваний у данной категории больных.

Таким образом, течение МЖ на фоне сопутствующего диффузных заболеваний печени имеет клинические особенности и характеризуется более частыми осложнениями, такими как: геморрагический синдром, печеночная недостаточность, холангит. Является прогностическим неблагоприятным фактором, способствующим более частому развитию осложнений и высокой летальности.

Литература

1. Алиджанов Ф.Б., Хашимов М.А., Ризаев К.С., Бойназаров И.Х. Роль эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии в диагностике синдрома Мириizzi, обусловленной холецисто-билиарным свищем // Анн. хир. гепатол. - 2006. - Т.11, №3. - С.63-64. - С.63-64.
2. Арипов У.А., Арипова Н.У. Обтурационный холецистит. Мат. Респ. Науч-прак. конф. с межд. нар.участ. «Холецистит и его осложнения» Бухара, 1997. - С.4.
3. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии желчных путей // М.: Издательский дом Видар – М. 2009 560 с.
4. Гальперин Э.И., Дюжевой Т.Г. \ \ Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии. Москва. 2011
5. Даценко Б.М., Борисенко В.Б., 2013., Механическая желтуха, острый холангит, билиарный сепсис: их патогенетическая взаимосвязь и принципы дифференциальной диагностики. Новости хирургии. Том 21.№5. 2013. Стр.31-39.
6. Девятков А.В. Пути оптимизации портосистемного шунтирования у больных циррозом печени с портальной гипертензией. Автореф. док.мед. наук. Ташкент-1999.
7. Ерамишанцев А.К., Гордеев П.С., Ахмеджанов К.К. Диагностика и лечение острого холецистита при циррозе печени // Хирургия. - 1992. - № 1. - С. 15-17.
8. Каримов Ш.И., Хакимов М.Ш., Адылходжаев А.А., Рахманов С.У., Хасанов В.Р. Лечение осложнений хронических эндобилиарных вмешательств при Механической желтухе, обусловленной периапулярными опухолями. // Анналы хирургической гепатологии. 2015. № 3. С 68-74.
9. Назыров Ф.Г., Акилов Х.А., Девятков А.В. Современные состояние реконструктивной хирургии портального кровообращения у больных циррозом печени с угрозой кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка //Анналы хирургической гепатологии.- 2000. - № 2.- С. 245.
10. Назыров Ф.Г., Акилов Х.А., Девятков А.В., Асабаев А.Ш. Прогноз выживаемости при циррозе печени и формирование групп реципиентов для трансплантации печени после портосистемного шунтирования //Анналы хирургической гепатологии.-2000. - № 2.- С. 7-10
11. Ураков Ш.Т. Особенности лечебно-диагностической тактики у больных циррозом печени, сочетанным с абдоминальной хирургической патологией. Автореф. дисс. док.мед. наук. - Ташкент-2005.

МЕХАНИК САРИҚЛИК СИНДРОМИНИНГ ЖИГАР ДИФФУЗ КАСАЛЛИКЛАРИ ФОНИДАГИ ДАВОЛАШ НАТИЖАЛАРИ

Ш.Т. Уроқов, Т.Я. Мусоев, Л.Р. Кенжаев, Ш.М. Абдурахмонов

Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро, Ўзбекистон
Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали,
Бухоро, Ўзбекистон

Хулоса

Мақолада 74 нафар механик сариқликнинг жигарнинг диффуз касалликлари фонидаги беморлар ўрганилган. Беморлар 2 гуруҳга бўлинган: 1-гуруҳдаги 40 беморда механик сариқликнинг жигарнинг диффуз касалликлари фонидаги ва вирусли гепатит билан касалланганлар, 2-гуруҳдаги 34 бемор фақат механик сариқлик билан касалланганлар.

Лаборатор, клиник маълумотлар таҳлиliga ўрганилган. Жигарнинг диффуз зарарланишини келтириб чиқарувчи салбий омиллар, геморрагик синдром, холангит, жигар етишмовчилиги каби асоратлари юзага келишини тез-тез ошириб боради ва ўлимга олиб келади.

Калит сўзлар: механик сариқлик, жигарнинг сурункали диффузия касалликлари.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ШЕЙНОЙ РАДИКУЛОПАТИЕЙ И МИЕЛОПАТИЕЙ

Р.М. Юлдашев, У.К. Курбанов

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

RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH NECK RADICULOPATHY AND MYELOPATHY

R.M. Yuldashev, U.K. Kurbanov

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

Резюме

Цель. Оценка клинических и рентгенологических результатов оперативного лечения осложненных форм остеохондроза шейного отдела позвоночника.

Материал и методы. Исследование представляет собой обследование 39 пациентов с дискогенными радикулопатиями и миелопатиями, которым производились передние и задние хирургические доступы в РСНПМЦН МЗ РУз в течение 2019г. Пациентов с радикулопатией было 10, из них 7 мужчин и 3 женщины. Пациентов с миелопатией было 29 (18 – мужчины, 11 – женщины).

Результаты. Из 10 пациентов с радикулопатией одноуровневые грыжи дисков отмечены у 7 пациентов. На 2-х уровнях грыжи диска отмечены у 3-х больных. РЕЕК- кейджи были установлены 5-м больным (из них 3 с двухуровневыми изменениями). БАК-кейджи были установлены также 5-м пациентам. Из 29 пациентов с шейной миелопатией одноуровневые грыжи дисков отмечены у 7 пациентов, двухуровневые – у 16 пациентов, трехуровневые – у 6. 23 пациентам был произведен переднебоковой доступ и установлены межтеловые кейджи (РЕЕК-кейджи – 15 больным, БАК-кейджи – 5).

Заключение. Реальная эффективность при использовании передних хирургических доступов в лечении шейной спондилолитической миелопатии заключается в том, что это в значительной степени улучшает качество жизни пациентов, обеспечивает их ранняя активизация, исключает развитие рецидивов заболевания.

Ключевые слова: миелопатия, радикулопатия, ACDF, дискэктомия, хирургические доступы.

Abstract

Aim. Evaluation of clinical and radiological results of surgical treatment of complicated forms of osteochondrosis of the cervical spine.

Material and methods. The study is a survey of 39 patients with discogenic radiculopathies and myelopathies who underwent anterior and posterior surgical approaches in the RSPMCN of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan during 2019. There were 10 patients with radiculopathy, including 7 men and 3 women. There were 29 patients with myelopathy (18-men, 11-women).

Results. Out of 10 patients with radiculopathy, single-level disc herniations were noted in 7 patients. At 2 levels, disc herniations were noted in 3 patients. PEEK cages were installed in 5 patients (3 of them with two-level changes). BAC-cages were also installed in 5 patients. Out of 29 patients with cervical myelopathy, single – level disc herniations were noted in 7 patients, two-level hernias - in 16 patients, three-level hernias in 6 cases. Anterolateral access was performed and interbody cages were installed in 23 patients (PEEK-cages – in 15 patients, BAC-cages – in 5 patients).

Conclusion. The real effectiveness of using anterior surgical approaches in the treatment of cervical spondylotic myelopathy is that it significantly improves the quality of life of patients, ensures their early activation, and eliminates the development of relapses of the disease.

Key words: myelopathy, radiculopathy, ACDF, discectomy, surgical approaches.

УДК: 616.711.1-018-002-073-08

Возрастные дегенеративные изменения в шейном отделе позвоночника включают грыжу диска, образование остеофитов, гипертрофию остео-

артритных фасеточных суставов и гипертрофию связок (3, 4, 6, 9). В 10-15% случаев это приводит к компрессии шейного отдела спинного мозга и

корешков, что выражается в виде миелопатии или радикулопатии (6, 7). Когда консервативное лечение неэффективно, предусматривается хирургическое лечение, целью которого является декомпрессия нервных корешков, восстановление шейного лордоза и стабилизация позвоночника. Передняя шейная дискэктомия и спондилодез (ACDF) имеют свои преимущества, а именно: 1) меньшую инвазивность по сравнению с ламинэктомией при заднем доступе, 2) непосредственно устраняют патологию диска, не затрагивая спинной мозг. Передняя шейная дискэктомия и спондилодез дает хорошие клинические результаты как при радикулопатии, так и при спондилотической миелопатии шейного отдела позвоночника (1, 2). Краткосрочные клинические результаты показывают хороший результат в 70-90% случаев (5, 8). Фиксация пластиной имеет дополнительные преимущества, такие как начальная стабильность, ранняя мобилизация пациента и сокращение койко-дней. Это предотвращает коллапс или миграцию костного трансплантата, улучшает сращение костей и поддерживает сагиттальный баланс (8, 9).

Целью данного исследования является оценка клинических и рентгенологических результатов оперативного лечения осложненных форм остеохондроза шейного отдела позвоночника.

Материалы и методы

Наше исследование представляет собой обследование 39 пациентов с дискогенными радикулопатиями и миелопатиями, которым производились передние и задние хирургические доступы в РСНПМЦН МЗ РУз в течение 2019г. Пациентов с радикулопатией было 10, из них 7 мужчин и 3 женщины. Пациентов с миелопатией было 29 (18 – мужчины, 11 – женщины). Средний возраст больных составил 41 ± 11 лет. Ламинэктомия произведена 6 больным с шейной миелопатией, переднебоковой доступ использовался у 33 больных.

Всем пациентам было проведено комплексное обследование. Неврологический дефицит оценивался по шкале JOA. Интенсивность боли оценивалась по шкале VAS. Всем пациентам проведена МРТ шейного отдела позвоночника, чтобы оценить и подтвердить компрессию шейных нервных корешков и/или спинного мозга, что объясняло клинические симптомы и признаки миелопатии. Рентгенография шейного отдела была произведена 26 больным. МСКТ также произведено всем пациентам с шейной миелопатией. Также в 29 случаях пациентам производилась электроней-

ромиография верхних и нижних конечностей для верификации компрессионных и компрессионно-ишемических нарушений.

При переднем доступе у всех пациентов использовался доступ, описанный Robinson and Smith. Мы использовали левосторонний подход по причинам, связанным с анатомией возвратного гортанного нерва. У всех пациентов микроскоп был использован для визуализации задней продольной связки и твердой мозговой оболочки. Во всех случаях задняя продольная связка была удалена, и окончательная декомпрессия нервных корешков была выполнена с помощью кусачек Керрисона. Полимерные РЕЕК-кейджи, или титановые БАК-кейджи использовали для межтелового спондилодеза, измеряя точный размер образованного после дискэктомии дефекта. Пациенты были мобилизованы в течение 24 часов после операции. Жесткий воротник был использован для комфорта. Все пациенты были обследованы через 6 недель, 3 месяца и 6 месяцев с клиническим обследованием и рентгенографией.

Задний доступ - ламинэктомия проводили, учитывая данные МРТ и МСКТ, до полной декомпрессии спинного мозга.

Оценивались уменьшение боли, увеличение объема движений в шейном отделе позвоночника, улучшение неврологических нарушений, рентгенологическое изменение лордоза и сращение.

Результаты

Из 10 пациентов с радикулопатией одноуровневые грыжи дисков отмечены у 7 пациентов: VC3-4 – у 1-го, VC4-5 – у 2-х, VC5-6 – у 3-х и VC6-7 – у 1-го. На 2-х уровнях грыжи диска отмечены у 3-х больных: VC4-5-VC5-6 – у 1-го, VC5-6 – VC6-7 – у 2-х. РЕЕК-кейджи были установлены 5-м больным (из них все 3-е с двухуровневыми изменениями). БАК-кейджи были установлены также 5-м пациентам. Регресс неврологических нарушений отмечен у всех пациентов с радикулопатией: у всех 10-х отмечался регресс боли (средний балл ВАШ в шее и руке значительно снизился от дооперационного значения от 7,1 до 1,8 после операции с дальнейшим снижением до 1,3 при контрольном осмотре). У 3 – больных с сегментарными парезами отмечен также регресс (средние показатели предоперационного и последнего наблюдения JOA показали значительное улучшение с 9,9 до 14,8 балла). Средний дооперационный угол лордоза шейного отдела позвоночника и средняя высота диска составляли $34,10^\circ$ и 4,4 мм соответственно,

которые после операции улучшились до 37,07° и 7,3 мм. Функциональный результат, оцененный по критериям Одома во время последнего наблюдения, показал отличные результаты у 6 (60%) пациентов и хороший у 4 (40%) пациентов.

Из 29 пациентов с шейной миелопатией одноуровневые грыжи дисков отмечены у 7 пациентов, двухуровневые – у 16 пациентов, трехуровневые – у 6. 23 пациентам был произведен переднебоковой доступ и установлены межтеловые кейджи (РЕЕК-кейджи – 15 больным, БАК-кейджи – 5). Декомпрессивная ламинэктомия произведена 6-м пациентам с трехуровневым стенозом. Лучший регресс неврологических нарушений отмечен у пациентов с одноуровневой миелопатией: у всех 7-х отмечался регресс боли (средний балл ВАШ в шее и руке значительно снизился от дооперационного значения от 6,7 до 1,5). У этих пациентов отмечен также регресс неврологических нарушений (средние показатели предоперационного и последнего наблюдения JOA показали значительное улучшение с 7,8 до 13,9 балла). У пациентов с грыжами дисков на 2-х уровнях и синдромом миелопатии также отмечалось улучшение (средний балл ВАШ снизился от дооперационного значения от 7,5 до 1,7 после операции; средний балл регресса неврологических нарушений от 6,6 до 13,1 балла). Средний дооперационный угол лордоза шейного отдела позвоночника и средняя высота диска составляли 34,10° и 4,4 мм соответственно, которые после операции улучшились до 37,07° и 7,3 мм. Функциональный результат, оцененный по критериям Одом во время последнего наблюдения, показал отличные результаты у 10 (43,5%) пациентов и хороший у 13 (56,5%) пациентов.

Пациентам с трехуровневым стенозом проводилась задняя декомпрессия спинного мозга. У этих больных не было болей в шее и руках. Основной жалобой была слабость в ногах, нарушение функции тазовых органов. После операции в этой группе также отмечен регресс неврологических нарушений, что проявлялось в улучшении чувствительных и в меньшей степени двигательных нарушений (средние показатели предоперационного и последнего наблюдения JOA показали значительное улучшение с 6,4 до 12,7 балла).

Послеоперационные осложнения наблюдались у 2-х пациентов: дисфагия у 1 и синдром Горнера у 1. Осложнения разрешились со временем.

Таким образом, анализ наших ранних и промежуточных результатов хирургического лечения пациентов с шейной радикулопатией и миелопатией

показал хорошие и удовлетворительные результаты лечения как при проведении переднебоковых доступов, так и при проведении задних доступов. Отмечены положительные результаты в динамике болевых, неврологических и рентгенологических показателей, причем при переднебоковых доступах ортопедические показатели (угол Лордоза, высота межпозвонкового диска) были лучше, чем при выполнении ламинэктомии. Однако, наша работа на данном этапе не дала нам ответы на некоторые вопросы: в каких случаях следует отдавать предпочтение задним доступам и насколько для этого информативны электронейрофизиологические обследования; имеют ли преимущества полимерные РЕЕК-кейджи над титановыми БАК-кейджами в устранении шейного кифоза и в формировании лордоза, необходимо ли использовать передние шейные пластины, насколько оправдана стабилизация шейного отдела позвоночника при задней декомпрессии. Для того, чтобы дать ответы на эти вопросы необходимо большее количество больных, изучение и оценка также и отдаленного результата хирургического лечения.

Выводы

1. При шейной компрессионной радикулопатии основным методом хирургического лечения является переднебоковой доступ с декомпрессией и спондилодезом (ACDF).
2. При компрессионных шейных миелопатиях возможны как передние, так и задние декомпрессивно-стабилизирующие операции.
3. Реальная эффективность при использовании передних хирургических доступов в лечении шейной спондилотической миелопатии заключается в том, что это в значительной степени улучшает качество жизни пациентов, обеспечивает их раннюю активизацию, исключает развитие рецидивов заболевания.

Литература

1. Барыш А.Е. Ошибки и осложнения при использовании заполненных аутокостью цилиндрических имплантов в хирургии шейного отдела позвоночника / А. Е. Барыш, Р. И. Бузницкий // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2011. – № 4. – С. 29–33.
2. Белецкий А.В. Рентгенометрия шейного отдела позвоночника / А. В. Белецкий, В. Т. Пустовойтенко, С. В. Макаревич [и др.]. – Минск: Беларусь, 2010. – 132 с.
3. Глухих Д.Л. Результаты хирургического лече-

- ния шейного остеохондроза методами спондилодеза и артропластики / Д. Л. Глухих // Хирургия позвоночника. – 2011. – № 4. – С. 58–66.
4. Гуца А.О. Дифференцированное хирургическое лечение шейной спондилогенной миелопатии / А. О. Гуца, С. О. Арестов, М. А. Хить // Нервные болезни. – 2012. – № 1. – С. 39–43.
 5. Гуца А.О. Хирургическое лечение шейной спондилогенной миелопатии методом ламинопластики: обзор литературы / А. О. Гуца, М. Д. Древаль // Хирургия позвоночника. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 44–50.
 6. Захматова Т.В. Дегенеративные заболевания и повреждения шейного отдела позвоночника: значение результатов лучевой диагностики при планировании хирургического лечения / Т. В. Захматова, В. В. Щедренко, О. В. Могучая // Радиология-практика. – 2015. – № 6. – С. 25–34.
 7. C. M. Bono, G. Ghiselli, T. J. Gilbert et al. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of cervical radiculopathy from degenerative disorders. Spine Journal 2011;11; 1:64–72.
 8. Kyung-Jin Song, Byeong-Yeol Choi. Current Concepts of Anterior Cervical Discectomy and Fusion: A Review of Literature. Asian Spine J 2014;8(4):531-539.
 9. J.-I. Park, D.-C. Cho, K.-T. Kim, and J.-K. Sung. Anterior cervical discectomy and fusion using a stand alone polyetheretherketone cage packed with local autobone: assessment of bone fusion and subsidence. Journal of Korean Neurosurgical Society 2013; 54;3:189–193.

БЎЙИН РАДИКУЛОПАТИЯСИ ВА МИЕЛОПАТИЯСИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ЖАРРОХЛИК ДАВОЛАШ НАТИЖАЛАРИ

Р.М. Юлдашев, У.К. Курбанов

Республика ихтисослаштирилган нейрохирургия илмий-амалий тиббиёт маркази
Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги

Хулоса:

Мақсад. Бўйин остеохондрозини асоратланган, мураккаб шакллари жаррохлик даволашни, клиник ва рентгенологик натижаларини баҳолаш.

Материал ва услублар. Тадқиқот 2019 йил давомида Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган нейрохирургия илмий-амалий тиббиёт марказида умуртқа поғонасида олд ва орқа жаррохлик ёндашувларини ўтказган дискоген радикулопатиялар ва миелопатиялар билан 39 беморнинг тахлили ўтказилди. Радикулопатия билан 10 бемор, шу жумладан, 7 эркак ва 3 аёл бўлди. Миелопатия билан оғриган 29 бемор (18 эркак, 11 аёл) бўлди.

Натижалар. 10 нафар радикулопатияли беморда 1 сатхли диск чурраси бор беморлар сони 7 та. 2 сатхли диск чурраси 3 беморда қайд этилди. РЕЕК-кейдж 5 нафар беморга ўрнатилган (шулардан 3 тасида 2 сатхли ўзгаришлар). БАК – кейдж 5 та беморга ўрнатилган. Бўйин миелопатияси билан 29 бемордан, бир сатхли диск чурраси 7 та беморда аниқланган, икки сатхли беморлар 16 та, уч сатхли 6 та. 23 та беморда антеролатерал кириш амалга оширилди ва умуртқа таналараро кейдж ўрнатилди (РЕЕК-кейджлар-15 беморда, БАК-кейджлар-5 та).

Хулоса. Бўйин спондилотик миелопатиясини даволашда олд жаррохлик ёндашувларни қўллашнинг ҳақиқий самарадорлиги шундаки, у беморларнинг ҳаёт сифатини сезиларли даражада яхшилади, уларнинг эрта фаоллашувини таъминлайди ва касалликнинг қайталанишини бартараф этади.

Калит сўзлар: миелопатия, радикулопатия, ACDF, дискэктомия, жаррохлик ёндашуви.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ИММУННОГО МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТА

Х.Я. Каримов, Д.С. Маткаримова, К.Т. Бобоев

Республиканский специализированный Научно-практический Медицинский Центр
Гематологии (РСНПМЦГ) МЗ РУз

PROGNOSTIC VALUE OF POLYMORPHISMS OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES GENES IN THE DEVELOPMENT OF SEVERE COURSE OF IMMUNE MICROTHROMBOVASCULITIS

H.Ya. Karimov, D.S. Matkarimova, K.T. Boboev

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology MoH RUz

Резюме

Цель. Изучение возможных ассоциаций между носительством неблагоприятных генотипов полиморфных вариантов генов провоспалительных цитокинов и тяжестью клинического течения ИМТВ.

Материал и методы. В исследование включено 75 пациентов с ИМТВ (в возрасте от 16 до 80 лет) и 73 условно здоровых лиц без патологии системы гемостаза сопоставимого возраста. Детекция полиморфизмов генов TNF- α (rs1800629), IL-1 β (rs1143627), IL-6 (rs1800795), VEGFA (rs2010963) проводилась методом SNP-ПЦР.

Результаты и их обсуждение. Установлено отсутствие ассоциации генотипа G/A гена TNF- α (rs1800629) и генотипа C/G гена VEGFA (rs2010963) с высоким риском развития тяжелого течения ИМТВ. Вместе с тем определена значимая зависимость мутантного генотипа G/G гена VEGFA (rs2010963) с высоким риском развития тяжелого течения ИМТВ.

Ключевые слова: иммунный микротромбоваскулит, клиника, генотип, ассоциация, риск развития, тяжелое течение.

Abstract

Aim. Study of possible associations between the carriage of adverse genotypes of polymorphic variants of proinflammatory cytokine genes and the severity of the clinical course of IMTV.

Material and methods. The study included 75 patients with IMTV (between the ages of 16 and 80) and 73 conditionally healthy individuals without a pathology of the hemostasis system of a comparable age. The polymorphisms of the TNF- α (rs1800629), IL-1 β (rs1143627), IL-6 (rs1800795), and VEGFA (rs2010963) genes were detected by SNP-PCR.

Results and its discussion. The absence of the association of the G / A genotype of the TNF- α gene (rs1800629) and the C / G genotype of the VEGFA gene (rs2010963) with a high risk of the development of a severe course of the IMTV has been found. At the same time, a significant dependence of the mutant G / G genotype of the VEGFA gene (rs2010963) with a high risk of developing a severe course of IMTV was determined.

Key words: immune microthrombovasculitis, clinic, genotype, association, development risk.

УДК:616.151-056.4:577.21-074

Клинические проявления иммунного микротромбоваскулита (ИМТВ), характеризуются их полиморфностью, выраженность которых зависит от характера и тяжести течения заболевания [5]. Вместе с тем, известно, что в реализации тяжести патологического процесса важное значение имеют генетические полиморфизмы [1, 2]. Доказательством этого являются результаты исследований ряда зарубежных авторов по оценке связи генетических полиморфизмов с развитием тяжелого течения ИМТВ [4, 7]. В частности, зарубежными

исследователями установлено, что полиморфизмы генов сосудистого фактора роста, ренин-ангиотензиновой системы (ACE-I/D, M235T и T174M) значимо ассоциируются с тяжестью течения ИМТВ ($p=0,045$ и $p=0,026$) [3, 9, 10]. Mahsa M. Amoli et al. (2014) и López-Mejías R. et al. определили, что полиморфизм гена IL 1 β (rs16944) имеет важное значение в развитии тяжелых почечных проявлений при ИМТВ [6,8].

В этой связи, анализ распределения аллельных и генотипических вариантов генов провос-

палительных цитокинов у больных с иммунным микротромбозом, определение роли носительства неблагоприятных генотипов полиморфизмов этих генов в формировании тяжести течения, ассоциации их с выраженностью клинических проявлений ИМТБ имеет особое значение.

Цель исследования. Изучение возможных ассоциаций между носительством неблагоприятных генотипов полиморфных вариантов генов провоспалительных цитокинов и тяжестью клинического течения ИМТБ.

Материал и методы

Материалом для исследования послужило 75 пациентов с ИМТБ (в возрасте от 16 до 80 лет) находившихся на наблюдении в консультативной поликлинике научно-исследовательского института гематологии и переливания крови МЗ РУз в период с 2017 по 2018 г.г. В группу контроля вошло 73 условно здоровых лиц без патологии системы гемостаза, сопоставимого возраста. Все обследованные распределены на 2 группы: 1-я основная (n=75), пациенты с ИМТБ и 2 – я контрольная группа (n=73), условно здоровые лица. Основная группа в зависимости от стадии заболевания подразделена на две подгруппы: «А»-пациенты ИМТБ в стадии разгара (n=41) и «Б»-пациенты ИМТБ в стадии ремиссии (n=34). Диагноз ИМТБ верифицирован согласно современным классификационным критериям EULAR, PRINTO и PreS (2010).

Детекция полиморфизмов генов TNF- α (rs1800629), IL-1 β (rs1143627), IL-6 (rs1800795), VEGFA (rs2010963) проводилась методом SNP-ПЦР на программируемом термоциклере фирмы «Applied Biosystems» 2720 (США), с использованием

тест-систем компании «Литех» (Россия), согласно инструкции производителя. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «Open Epi, Version 9.3».

Результаты и обсуждение

Комплексное обследование больных ИМТБ (n=75) позволило определить степени тяжести заболевания. В частности, количество пациентов с легкой степенью тяжести составило 29,3%, со средней степенью тяжести – 37,4% и с тяжелой степенью – 33,3% (смотрите рис. 1).

В основной группе больных ИМТБ (n=75) и в контрольной группе (n=73) нами проведен анализ сочетанного носительства неблагоприятных генотипов полиморфных вариантов генов TNF- α (rs1800629), IL-1 β (rs1143627), IL-6 (rs1800795), VEGFA (rs2010963).

Сравнительный анализ в основной группе больных ИМТБ по отношению к контролю показал наличие некоторых различий в носительстве неблагоприятных генотипов изученных генов, а именно носительство одного полиморфного гена установлено в 18,7%, двух полиморфизмов генов в 22,7%, трех в 30,7%. Сочетанное носительство неблагоприятных генотипов всех четырех изученных генов в наших наблюдениях выявлено в 12,0% случаях, в то же время отсутствие носительства гетерозиготного и / или мутантного генотипов генов наблюдалось в 6,6% случаях. Вместе с этим различие имело статистически незначимый характер (смотрите рис. 1).

С учетом выявления значимости генов TNF- α (rs1800629) и VEGFA (rs2010963) в риске развития ИМТБ мы изучили распределение частоты их генотипов в зависимости от степени тяжести заболевания.

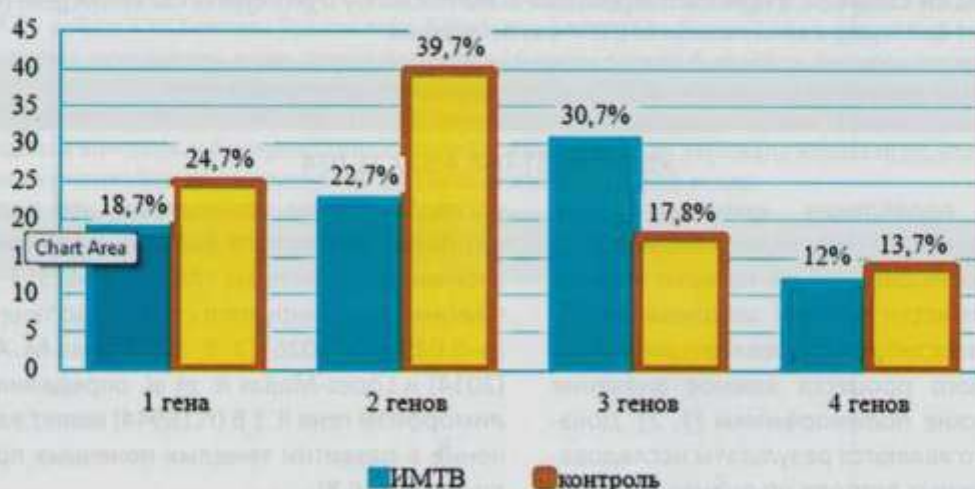


Рис. 1. Распределение сочетаний генетических полиморфных вариантов генов в группе пациентов ИМТБ и контроля ($\chi^2 < 3,85$; $P > 0,05$)

По нашим данным, носительство генотипов G/G и G/A полиморфного варианта гена TNF- α (rs1800629) у больных ИМТБ с легкой степенью тяжести заболевания составило 77,3% и 22,7%, соответственно, со средней степенью тяжести – 75,0% и 25,0%, соответственно, тогда как при тяжелой степени тяжести их доля составила 64,0% и 36,0%.

Приведенные данные показывают наличие различий между носительством генотипов полиморфизма гена TNF- α (rs1800629) в зависимости от тяжести заболевания. Однако, статистический анализ показал отсутствие значимого различия в доле генотипов G/G и G/A между пациентами с легкой и средней степенью тяжести (для генотипа G/G: $\chi^2=0,03$; P=0,8; OR=0,9; 95% CI: 0,2372-3,282; для генотипа G/A: $\chi^2=0,03$; P=0,8; OR=1,1; 95% CI: 0,3047- 4,216) (табл. 1).

Несмотря на то, что доля носительства неблагоприятного гетерозиготного генотипа G/A гена TNF- α (rs1800629) у пациентов ИМТБ с тяжелой степенью тяжести почти в 2 раза превышала его долю у пациентов с легкой степенью, все же при этом различие не имело статистической значимости ($\chi^2=1,0$; P=0,3; OR=1,9; 95% CI: 0,5271- 6,93) (табл. 2).

Таким образом, изучение ассоциации между носительством неблагоприятных генотипов полиморфизма гена TNF- α (rs1800629) и степенью тя-

жести ИМТБ не выявило наличие статистически значимых различий, что не позволяет определять полиморфный вариант гена TNF- α (rs1800629) в качестве прогностического генетического маркера тяжести течения ИМТБ у лиц узбекской национальности.

Анализ носительства генотипов полиморфного варианта гена VEGFA (rs2010963) у больных ИМТБ в зависимости от степени тяжести показал следующее: при легкой степени тяжести заболевания носительство C/C и C/G генотипов выявлялось в 54,5% и 45,5% случаях, соответственно, при средней степени тяжести их значения составили – 53,6% и 46,4%, соответственно, а при тяжелой степени тяжести – 24,0% и 56,0%. Кроме того, необходимо отметить, что лишь у пациентов с тяжелой степенью тяжести регистрировалось носительство мутантного генотипа G/G, которое составило 20,0%.

Статистический анализ наблюдаемых различий между носительством генотипов полиморфизма гена VEGFA (rs2010963) в зависимости от тяжести ИМТБ позволил установить отсутствие достоверных различий в доле генотипов C/C и C/G между пациентами с легкой и средней степенью тяжести ($\chi^2<3,8$; P>0,05) (табл. 3).

Достоверно различие в частоте генотипов C/C и G/G гена VEGFA (rs2010963) установлено между пациентами с легкой и тяжелой степенью тяжести

Таблица 1. Различие в распределении частот генотипов полиморфизма гена TNF- α (rs1800629) у пациентов ИМТБ с легкой и средней степенями тяжести

Генотипы	Количество обследованных генотипов				χ^2	P	RR	OR	95% CI
	Легкая		Средняя						
	Abs	%	Abs	%					
G/G	17	7,3	21	75,0	0,03	0,8	0,9	0,9	0,2372- 3,282
G/A	5	22,7	7	25,9	0,03	0,8	1,0	1,1	0,3047- 4,216
A/A	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Таблица 2. Различие в распределении частот генотипов полиморфизма гена TNF- α (rs1800629) у пациентов ИМТБ с легкой и тяжелой степенями тяжести

Генотипы	Количество обследованных генотипов				χ^2	P	RR	OR	95% CI
	Легкая		Средняя						
	Abs	%	Abs	%					
G/G	17	7,3	21	75,0	1,0	0,3	1,6	1,9	0,5271- 6,93
G/A	5	22,7	7	25,9					
A/A	-	-	-	-	-	-	-	-	-

сти ИМТВ (для генотипа C/C: $\chi^2=4,6$; $P=0,03$; $OR=3,8$; 95% CI: 1,096- 13,18; для генотипа G/G: $\chi^2=4,9$; $P=0,02$), тогда как в доле гетерозиготного генотипа C/G значимого различия не выявлено ($\chi^2=0,4$; $P=0,5$; $OR=0,6$; 95% CI: 0,2069- 2,07) (табл. 4).

Частота генотипов C/C и C/G гена VEGFA (rs2010963) у пациентов ИМТВ со средней и тяжелой степенью тяжести не отличалась между собой статистической значимостью (для генотипа C/C: $\chi^2=4,8$; $P=0,03$; $OR=0,3$; 95% CI: 0,084-0,8912; для генотипа C/G: $\chi^2=0,5$; $P=0,5$; $OR=1,5$; 95% CI: 0,496- 4,34). Достоверное различие установлено в отношении доли мутантного генотипа G/G ($\chi^2=6,2$; $P=0,01$) (табл. 5).

Таким образом, изучение корреляции между носительством неблагоприятных генотипов полиморфизма гена VEGFA (rs2010963) и степенью тяжести ИМТВ не выявило наличие статистически значимых различий в отношении гетерозиготного генотипа C/G ($\chi^2<3,8$; $P>0,05$). Однако в отноше-

нии мутантного генотипа G/G ($\chi^2>3,8$; $P<0,05$) установлена ассоциация с риском развития тяжелого течения ИМТВ. Следовательно генотип G/G полиморфизма гена VEGFA (rs2010963) является прогностическим маркером тяжести течения ИМТВ у лиц узбекской этнической группы.

Обобщая вышеприведенное, можно заключить, что наряду со стандартными клинико-лабораторными исследованиями весьма важным и необходимым является проведение молекулярно-генетических исследований с целью выявления генетических маркеров, повышающих риск развития ИМТВ (TNF- α (rs1800629) и VEGFA (rs2010963)). Кроме того, важным моментом при обследовании пациентов с ИМТВ является исследование на наличие носительства мутантного генотипа G/G полиморфного варианта гена VEGFA (rs2010963), что позволяет прогнозировать тяжелое течение заболевания и определять группы риска больных на начальном этапе диагностики. В свою очередь это способствует правильному выбору

Таблица 3. Различие в распределении частот генотипов полиморфизма гена VEGFA (rs2010963) у пациентов ИМТВ с легкой и средней степенями тяжести

Генотипы	Количество обследованных генотипов				χ ²	P
	Легкая		Средняя			
	Abs	%	Abs	%		
C/C	12	54,5	15	53,6	<3,8	>0,05
C/G	10	45,5	13	46,4	<3,8	>0,05
G/G	-	-	-	-	-	-

Таблица 4. Различие в распределении частот генотипов полиморфизма гена VEGFA (rs2010963) у пациентов ИМТВ с легкой и тяжелой степенями тяжести

Генотипы	Количество обследованных генотипов				χ^2	P	RR	OR	95% CI
	Легкая		Тяжелая						
	Abs	%	Abs	%					
C/C	12	54,5	6	24,0	4,6	0,03	2,3	3,8	1,096- 13,18
C/G	10	45,5	14	56,0	0,4	0,5	0,8	0,6	0,2069- 2,07
G/G	-	-	5	20,0	4,9	0,02	-	-	-

Таблица 5. Различие в распределении частот генотипов полиморфизма гена VEGFA (rs2010963) у пациентов ИМТВ со средней и тяжелой степенями тяжести

Генотипы	Количество обследованных генотипов				χ2	P	RR	OR	95% CI
	Средняя		Тяжелая						
	Abs	%	Abs	%					
C/C	15	53,6	6	24,0	4,8	0,03	0,4	0,3	0,084-0,8912
C/G	13	46,4	14	56,0	0,5	0,5	1,2	1,5	0,496- 4,34
G/G	-	-	5	20,0	6,2	0,01	-	-	-

тактики ведения больных, предупреждению развития тяжелых осложнений заболеваний, и тем самым повысить качество жизни пациентов с ИМТВ.

Выводы

1. Установлено отсутствие ассоциации генотипа G/A гена TNF- α (rs1800629) и генотипа C/G гена VEGFA (rs2010963) с высоким риском развития тяжелого течения иммунного микротромбоваскулита.
2. Определена значимая зависимость мутантного генотипа G/G гена VEGFA (rs2010963) с высоким риском развития тяжелого течения иммунного микротромбоваскулита.
3. При обследовании пациентов с ИМТВ важным и необходимым является исследование на наличие носительства мутантного генотипа G/G полиморфного варианта гена VEGFA (rs2010963), что позволяет определять группы риска больных тяжелого течения на доклиническом этапе.

Литература

1. Берман Ю.О., Давыдкин И.Л., Кривова С.П., Хайретдинов Р.К. Влияние мутаций системы гемостаза на течение геморрагического васкулита. Гематология и трансфузиология, 2014; 1(59): 33-34.
2. Кудряшова М.А. Прогностические факторы течения и исхода болезни Шенлейна-Геноха у детей. Автореф. дис., Москва, 2015: 24.
3. Bonyadi M., Mahnaz E. N., Shabestari S., Rafeey M., Mortazavi F. Association of 5'-Untranslated Region Polymorphism of VEGF Gene with Henoch-Schönlein in North West of Iran. Molecular and Biochemical Diagnosis (MBD), 2014; 1(2): 89-94.
4. Brogan P., Eleftheriou D. Vasculitis update: pathogenesis and biomarkers. Pediatric Nephrology.

- February 2018, Volume 33; Issue 2: P 187-198.
5. Calvo-Río V., Loricera J., Ortiz-Sanjuán F. et al. Revisiting clinical differences between hypersensitivity vasculitis and Henoch-Schönlein purpura in adults from a defined population. Clin Exp Rheumatol 2014; 32 suppl 82: S34-S40.
6. López-Mejías R., Genre F., Remuzgo-Martínez S., Sevilla Pérez B., Castañeda S., Llorca J. et al. Interleukin 1 beta (IL1 β) rs16944 genetic variant as a genetic marker of severe renal manifestations and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. Clin Exp Rheumatol 2016; 34: S84-S88.
7. López-Mejías R., Sevilla Pérez B., Genre F., Castañeda S., Ortego-Centeno N., Llorca J. et al. No evidence of association between functional polymorphisms located within IL6R and IL6ST genes and Henoch-Schönlein purpura. Tissue Antigens, 2013; 82: 416-419.
8. Mahsa M. Amoli, Maria C. Calviño, Carlos Garcia-Porrúa, Javier Llorca, William E. R. Ollier, Miguel A. Gonzalez-Gay. Interleukin 1beta gene polymorphism association with severe renal manifestations and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. The Journal of Rheumatology February, 2014; 31(2): 295-298.
9. Mao S., Huang S. Association of AGT M235T gene polymorphism with HSP/HSPN risk. Ren Fail, 2015; 37: 16-21.
10. Mohammadian T., Bonyadi M., Nabat E., Rafeey M. Association of ACE, VEGF and CCL2 gene polymorphisms with Henoch-Schönlein purpura and an evaluation of the possible interaction effects of these loci in HSP patients. Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University 01 Jul, 2017; 26(4): 661-664.

ИММУН МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТНИНГ ОҒИР КЕЧИШИНИ РИВОЖЛАНИШИДА ЯЛЛИҒЛАНИШ ОЛДИ СИТОКИН ГЕНЛАРНИНГ ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ

Х.Я. Каримов, Д.С. Маткаримова, К.Т. Бобоев

ЎзР ССВ Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказий

Хулоса

Мақсад. Яллиғланиш олди ситокин генларининг полиморф вариантларининг нохуш генотиплари ташувчанлиги ва ИМТВ клиник кечишининг оғирлиги ўртасидаги боғлиқлигини ўрганиш.

Материал ва усуллар. Тадқиқотлар 75 нафар ИМТВ билан оғирган бемор (16 дан 80 ёш оралиғида) ва гемостаз тизимининг патологияси бўлмаган 73 нафар шартли соғлом шахсларда ўтказилган. TNF- α (rs1800629), IL-1 β (rs1143627), IL-6 (rs1800795), VEGFA (rs2010963) генлар полиморфизми детекцияси SNP-ПЦР усули билан ўтказилган.

Натижалар. TNF- α (rs1800629) генининг G/A генотипи ва VEGFA (rs2010963) генининг C/G генотипи билан ИМТВнинг оғир кечишининг ривожланиш хавфи билан боғлиқлик аниқланмади. Шу билан бирга, ИМТВ оғир кечиши юқори бўлган ривожланиш хавфи VEGFA (rs2010963) генининг мутант G/G генотипи ташувчанлиги билан аҳамиятли боғлиқлиги аниқланди.

Калит сўзлар: иммун микротромбоваскулит, клиника, генотип, боғлиқлик, ривожланиш хавфи, оғир кечиши.

ВОЗМОЖНОСТИ СПЕКЛ-ТРЕКИНГ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ДЕФОРМАЦИОННЫХ СВОЙСТВ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Х.Г. Фозилов, Ф.М. Бекметова, Ш.Н. Дониёров, Р.Б. Алиева, М.Г. Мухамедова,
Л.Т. Илхомова, С.И. Бекметова, М.Н. Хотамова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии.
Ташкент, Узбекистан

THE CAPABILITIES OF THE SPECKLE-TRACKING OF ECHOCARDIOGRAPHY IN ASSESSING THE DEFORMATION PROPERTIES OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

H.G. Fozilov, F.M. Bekmetova, Sh.N. Doniyorov, R.B. Alieva, M.G. Muhamedova,
L.T. Ilkhomova, S.I. Bekmetova, M.N. Khotamova

Republican specialized scientific and practical medical center of Cardiology. Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Полученные результаты в определённой степени свидетельствуют о диагностической ценности методики STE с определением глобальной продольной деформации (GLS) и скорости деформации (SR) в комплексной оценке степени тяжести стенокардии, их взаимосвязь с клиническим течением заболевания (перенесенный инфаркт в анамнезе), показателями ремоделирования миокарда и диастолической функции левого желудочка. Наряду с величиной ФВ и КДО, показатели деформации левого желудочка имеют важное значение в диагностике тяжести ИБС и коронарного атеросклероза. Одновременная оценка деформации (GLS) и скорости деформации (SR) при двухмерной трансторакальной эхокардиографии у больных ИБС повышает информативность методики в оценке степени структурно-функциональных изменений коронарных сосудов и отчётливо демонстрирует взаимосвязь этих изменений как маркеров прогрессирования атеросклероза у больных ИБС.

Ключевые слова: *Speckle tracking эхокардиография, глобальная продольная деформация ЛЖ, скорость деформации, фракция выброса левого желудочка, конечно-диастолический объём, коронарный атеросклероз*

Abstract

The obtained results to a certain extent indicate the diagnostic value of the STE method with the determination of global longitudinal strain (GLS) and strain rate (SR) in the comprehensive assessment of the severity of angina, their relationship with the clinical course of the disease (a history of a heart attack), indicators of myocardial remodeling and diastolic function of the left ventricle. Along with the value of Ejection Fraction and End diastolic Volume, the indicators of left ventricular deformity are important in the diagnosis of the severity of coronary artery disease and coronary atherosclerosis. Simultaneous assessment of strain (GLS) and strain rate (SR) with two-dimensional transthoracic echocardiography in patients with coronary heart disease increases the informative value of the technique in assessing the degree of structural and functional changes in coronary vessels and clearly demonstrates the relationship of these changes as markers of atherosclerosis progression in patients with coronary heart disease.

Keywords: *Speckle-tracking Echocardiography; global longitudinal deformation of LV, strain rate, ejection fraction LV, End diastolic volume, coronary atherosclerosis*

УДК: 616.12-008.4: 616.12-008.3: 616.13.002.2-004.6

Цель исследования: оценить роль глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка как предиктора атеросклероза у больных с различной степенью поражения коронарного русла.

Аббревиатура:

STE - Speckle tracking echocardiography -

Спекл-трекинг эхокардиография

ESC - European Society of Cardiology - Европейское общество кардиологов

EACVI - European Association of Cardiovascular Imaging - Европейская ассоциация кардиоваскулярной визуализации

ASE – American Society of Echocardiography - Американское общество эхокардиографии

GLS – Global Longitudinal Strain - глобальная продольная деформация ЛЖ

SR – Strain Rate – скорость деформации миокарда.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), являясь основным клиническим проявлением атеросклероза, в течение многих лет остаётся одной из основных причин смерти населения в экономически развитых странах. Так по данным ВОЗ, ежегодно от болезней сердца умирают около 17 миллионов человек, при этом 7,2 миллионов человек умирают от ИБС.

Исследование функциональной способности миокарда при ишемическом поражении сердца является важной задачей с прогностической точки зрения, а ведущим методом ее исследования стала эхокардиография. Такие параметры, как объемы и фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) не позволяют диагностировать раннее нарушение функции миокарда. Визуальная оценка региональной сократимости стенок сердца требует длительного обучения и остается достаточно субъективной [1], поэтому продолжается поиск технологий, позволяющих объективно проводить раннюю оценку дисфункции миокарда.

Speckle tracking эхокардиография (STE) – перспективная современная методика для оценки структурно-функциональных изменений миокарда. Диагностические возможности speckle tracking эхокардиографии нашли отражение в клинических рекомендациях и согласительных документах Европейского общества кардиологов (ESC), Европейской ассоциации специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (EACVI) и Американского общества эхокардиографии (ASE) [2]. Так, наряду с ФВ ЛЖ рекомендовано использовать показатель глобальной продольной

систолической деформации (GLS) [3,4].

J. Lacalzada с соавт. определили, что глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка предсказывает неблагоприятное ремоделирование и последующие сердечные события у пациентов с острым инфарктом миокарда после первичного чрескожного коронарного вмешательства [5].

Общепринятая характеристика функции миокарда, как фракция выброса, в ряде случаев может быть недостаточно информативна и может не коррелировать с тяжестью клинического состояния, особенно на начальных стадиях сердечной недостаточности [6]. ФВ ЛЖ, отражая эффективность систолической функции ЛЖ, лежит в основе выделения основных форм хронической сердечной недостаточности и имеет самостоятельное прогностическое значение.

Анализ литературных данных показал, что оценка продольной деформации является более чувствительным маркером тяжести поражения коронарного русла, чем визуальная оценка глобальной и регионарной сократимости в покое. Выдвигается необходимость поиска новых неинвазивных и доступных в практической медицине маркеров атеросклероза коронарных сосудов.

В связи с чем целью настоящего исследования явилось оценить роль глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка как предиктора атеросклероза у больных с различной степенью поражения коронарного русла.

Материал и методы

В исследование было включено 74 пациента со стабильной стенокардией напряжения (СЧН) II–IV ФК (по классификации Канадского общества кардиологов), в возрасте от 40 до 70 лет, среди них 49 (66,2%) мужчин и 25 (33,8%) женщин. Больные на

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых больных (M±SD, n (%))

Показатели	I группа n=21	II группа n=28	III группа n=25	χ^2 , P
Средний возраст, годы	59,3±9,4	60,0±8,1	61,6±6,2	=0,674
Пол (муж/жен)	8/13 (38%/62%)	18/10 (64%/36%)	23/2 (92%/8%)	$\chi^2=14,9$; p=0,00058
Артериальная гипертензия, n (%)	12 (57%)	23 (82%)	21 (84%)	$\chi^2=5,496$; p=0,064
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	1 (4,8%)	11 (39%)	23 (92%)	$\chi^2=36,005$; p=2e-8
Сахарный диабет 2 типа	1 (4,8%)	7 (25%)	4 (16%)	$\chi^2=3,619$; p=0,164

Примечание: χ^2 , P - достоверность различий между I, II и III группами пациентов.

основании результатов коронароангиографии (КАГ) и подсчета баллов по шкале Syntax Score были разделены на 3 группы: I группу низкого риска составили n=21(28,4%) пациент, без гемодинамически значимых стенозов (по шкале Syntax Score 0-22 балла), которым была рекомендована стандартная медикаментозная терапия; II группу промежуточного риска составили n=28 (37,8%) пациентов (по шкале Syntax Score 23-32 балла), которым было рекомендовано ЧКВ со стентированием; III группу высокого риска составили n=25 (33,8%) пациентов (по шкале Syntax Score >32 балла), которым в дальнейшем было проведено АКШ. Исходная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов, представлена в таблице 1.

Верификация диагноза стабильной стенокардии проводилась на основании жалоб, анамнеза, динамики на ЭКГ (преходящая ST-депрессия более 1 мм, отсутствие элевации ST), отсутствия повышения АЛТ, АСТ, КФК, в сомнительных случаях – определения тропонина I, результатов суточного ХМЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ и Speckle-tracking ЭХОКГ с технологией VVI.

Из исследования исключали пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), перенесенным в предшествующие 3 месяца, больных с СД 2-го типа, требующих лечения инсулином, с артериальной гипертензией II-III степени (АД>159/99 мм.рт.ст.), гипотонией (АД < 100/60 мм рт. ст.), мерцательной аритмией и жизнеопасными желудочковыми нарушениями ритма сердца, хроническими obstructивными заболеваниями лёгких, пороками сердца, до поступления длительно принимающих

гиполипидемические препараты и ИАПФ, с хронической сердечной недостаточностью выше I ФК (NYHA), с тяжелой хронической почечной и печеночной недостаточностью.

Всем пациентам назначалась стандартная базисная терапии: с антитромбоцитарной целью ацетилсалициловая кислота (АСК), в случае непереносимости АСК – только клопидогрель, при непереносимости клопидогреля – только АСК; бета-адреноблокаторы, в индивидуально подобранных дозах; статины и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Электрокардиографическое исследование. Электрокардиографическое исследование в 12 стандартных отведениях с анализом смещения сегмента ST (депрессия или элевация в мм), изменения зубца Т в динамике проводилось стандартным методом с помощью аппарата «Cardiolab» (Украина).

Ультразвуковое исследование сердца -ЭхоКГ: выполнялось на эхокардиографе «ACUSON X 700» PV 2.0 производства SIEMENS (Германия). По стандартной методике, согласно рекомендациям ASE и EACVI (2017 г.) по количественной оценке структур сердца определяли: конечно-диастолический, конечно-систолический размеры ЛЖ (КСР ЛЖ), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу. Все измерения проводили не менее, чем в 5 сердечных циклах, затем результаты усреднялись. Определяли следующие параметры: конечно-систолический и конечно-диастолический объемы ЛЖ (КСО и КДО) рассчитывали в двумерном В-режиме методом дисков в бипланметрическом режиме по

Таблица 2. Результаты эхокардиографического обследования (M±SD)

Показатели	I группа n=21	II группа n=28	III группа n=25	Kruskal-Wallis ANOVA	
				H	p
Аорта, мм	28,5±6,4	27,3±6,1	31,7±7,8	7,75	0,021
ЛП, мм	34,8±3,7	33,1±3,4	35,3±5,7	2,09	0,353
ТМЖП, мм	11,0±1,6	11,8±1,6	11,4±1,9	2,11	0,348
ТЗЛЖ, мм	10,4±1,5	10,5±1,3	10,3±1,2	0,28	0,870
КДР, мм	47,0±4,8	48,1±5	54,0±9,6	9,83	0,007
КСР, мм	31,3±4,5	32,3±5,2	40,3±10,6	16,46	0,000
ФВ, %	61,1±9,9	56,1±11,0	48,0±12,5	13,02	0,002
По Симпсону КДО, мл	107,4±26,3	111,3±29,6	141,1±75,1	1,79	0,408
По Симпсону КСО, мл	42,1±18,1	50,4±21,4	78,0±58,0	7,28	0,026
По Симпсону ФВ, %	61,3±9,1	55,9±9,9	48,4±12,2	13,36	0,001

Примечание: H, P - достоверность различий между I, II и III группами пациентов.

Симпсону; ударный объем (УО) ЛЖ: $УО = КДО - КСО$, мл; фракция выброса (ФВ) ЛЖ по формуле: $ФВ = УО/КДО \times 100,0\%$.

Оценку глобальной сократительной способности миокарда производили по фракции изгнания (ФВ) ЛЖ (метод Симпсона). Выделяли следующие градации величины ФВ: $\geq 55\%$ - норма; 40-54% - незначительно сниженная; 30-39% - умеренно сниженная; $\leq 30\%$ - значительно сниженная. Производили расчет размеров камер сердца и объемных характеристик ЛЖ - конечного диастолического (КДО) и конечного систолического (КСО) объемов.

Speckle-tracking ЭхоКГ выполнялась с целью получить объективную и количественную оценку глобальной и регионарной функции миокарда при обычной 2-х-мерной ЭХОКГ по технологии векторного анализа движения миокарда (VVI) «ACUSON x 700» PV 2.0 производства SIEMENS.

Анализ деформационных свойств миокарда ЛЖ проводился в режиме постобработки с помощью системы System TOMTEC-ARENA Software (TTA2.40.00). Среди многочисленных параметров оценки продольной деформации ЛЖ нами были выбраны: Global Longitudinal Strain- GLS (%) – степень деформации сегмента миокарда в систолу; Strain Rate-SR (с-1) – скорость деформации сегмента миокарда в систолу. Для исследования сегментарной сократимости ЛЖ анализировали апикальные 4-камерное, 3-камерное и 2-камерное сечение, сечение ЛЖ по короткой оси на уровне створок митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки.

Суточное холтеровское мониторирование ЭКГ выполнялось с целью верификации диагноза у больных нестабильной стенокардией: по стандартной методике на аппарате «Cardiolab» (ХАИ, Украина).

Коронарография (КАГ) выполнялась на установке AlluraCV-20 (Philips, Голландия). Для оценки степени сужения сосуда, использовалась визуальная оценка со следующей характеристикой: нормальная коронарная артерия, измененный контур артерии без определения степени стеноза, сужение $<50\%$, сужение на 51-75%, 76-95%, 95-99% (субтотальное), 100% (окклюзия). Существенным рассматривают сужение артерии $> 50\%$. Гемодинамически незначимым считалось сужение просвета сосуда $<50\%$. КАГ проводили по методике M. Judkins (1967) с интерпретацией коронарограмм на комплексе DLX (General Electric, США).

По данным КАГ определяли тип кровоснабжения сердца, степень и объем поражения КА, состояние их дистального русла. Гемодинамически

значимым считали сужение просвета КА на 70% и более. Различали локальное и диффузное поражение КА. Нами был использован калькулятор SYNTAX Score как независимый предиктор отдаленных больших коронарных и цереброваскулярных событий в группе пациентов, подвергшихся ЧКВ, но не АКШ. Калькулятор SYNTAX Score позволил разделить пациентов на 3 группы риска:

- группу низкого риска с SYNTAX Score=0-22 баллов,
- группу промежуточного риска SYNTAX Score=23-32 баллов,
- группу высокого риска SYNTAX Score >32 баллов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Основные характеристики представлены в виде средней (М) и стандартного отклонения (SD). При нормальном распределении, для оценки различий между сравниваемыми средними значениями независимых переменных использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с вычислением критерия Н (более 2 групп). Оценка частоты встречаемости признаков в изучаемой группе проводилась методом χ^2 Пирсона. Статистическая значимость присваивалась при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ гендерных различий показал значительное преобладание мужчин в III группе пациентов ($p=0,00058$). В этой же группе больных было больше пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе относительно I и II групп ($\chi^2=36,005$; $p=2e-8$). Среди обследованных пациентов во II и III группах гипертоников было выявлено несколько больше в сравнении с I группой без достоверной разницы ($\chi^2=5,496$; $p=0,064$). Количество пациентов с сахарным диабетом 2 типа почти в 5 раз превышало во II группе и почти в 3 раза в III группе по сравнению с I группой, тем не менее разница не носила достоверный характер ($\chi^2=3,619$; $p=0,164$).

Сравнительный анализ параметров центральной гемодинамики (табл. 2) выявил достоверные различия по сократительной способности миокарда ЛЖ в изучаемых группах пациентов. Так, показатель ФВ ЛЖ был достоверно ниже в группе пациентов с множественным поражением коронарных артерий (III группа), чем среди пациентов I и II групп ($p=0,002$). При этом было отмечено значительное увеличение размеров ЛЖ также у пациентов III группы в сравнении с пациентами, выделенными в группы низкого и промежуточного риска. В част-

ности, КДР был достоверно больше в группе пациентов с множественным поражением коронарных артерий (III группе) в сравнении с пациентами I и II групп ($p=0,007$). Аналогичная картина была отмечена в отношении КСР ($p=0,000$). Следует отметить, что в III группе пациентов ширина аорты была достоверно больше, чем в I и II группе ($p=0,021$). При этом в I и II группе пациентов этот показатель был в пределах нормативных значений. Оценку глобальной сократительной способности миокарда проводили по ФВ ЛЖ (метод Симпсона). Анализ показал, что КСО по Симпсону был достоверно больше в группе пациентов с множественным поражением коронарных артерий (III группа) в сравнении с пациентами I и II групп ($p=0,026$), при этом был выше нормативных значений (> 70 мл). Фракция выброса ЛЖ по Симпсону была достоверно ниже в группе пациентов высокого риска, чем в группах пациентов, выделенных в группы низкого и промежуточного риска ($p=0,001$). Следует отметить, что в группах пациентов, выделенных в группы низкого и промежуточного риска этот показатель был в пределах нормативных значений, а в группе пациентов высокого риска ФВ ЛЖ по Симпсону относилась к градации незначительно сниженной.

Более объективная количественная оценка сократительной функции миокарда ЛЖ была получена с помощью оценки глобальной продольной деформации миокарда (GLS) и скорости деформации (SR) (табл.3).

Объемные показатели ЛЖ достоверно различались между I и III группами ($p < 0,05$). Показатели ФВ ЛЖ достоверно различались между I и III группами ($p < 0,02$), и между II и III группами ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ деформационных свойств миокарда ЛЖ в трех изучаемых группах показал, что у пациентов высокого риска, показатели продольной глобальной деформации (GLS) и

скорость деформации (SR) миокарда значительно ниже, чем в группах больных низкого и промежуточного риска ($p=0,000$). Аналогичная картина отмечена по показателю скорости деформации миокарда SR ($p=0,001$).

Таким образом, в группе пациентов высокого риска выявлены значимые нарушения деформационных свойств левого желудочка в сравнении с группой низкого риска на медикаментозной терапии.

В I группе показатели деформации были достоверно выше, чем в группе высокого ($p<0,001$) и промежуточного риска ($p<0,05$). Так, группа низкого риска на медикаментозной терапии продемонстрировала более высокие показатели систолической деформации ЛЖ в сравнении с группами, отобранными на реваскуляризацию коронарных артерий.

Следует отметить, что показатели объема и систолической функции ЛЖ (КДО и ФВ) при сравнении методик стандартной трасторакальной ЭхоКГ и speckle-tracking ЭхоКГ практически не различаются. Выявлено преимущество методики speckle-tracking с применением векторного анализа движения миокарда в выявлении маркера поражения коронарного русла.

У больных ИБС наблюдалась положительная корреляционная связь между величинами деформации конечно-диастолическим и конечно-систолическими размерами, также с ранним диастолическим пиком наполнения, наличием ПИКС в анамнезе у больных нестабильной стенокардией. Отрицательная корреляционная связь выявлена у SR с ТМЖП, GLS и SR с поздним пиком диастолического наполнения ЛЖ.

Обсуждение

Ранее в ряде исследований было показано, что значительный стеноз коронарной артерии может

Таблица 3. Количественные показатели технологии Velocity Vector Imaging (VVI)

Показатели	I группа n=21	II группа n=28	III группа n=25	Kruskal-Wallis ANOVA	
				H	p
КДО, мл	106,2±26,8*	113,9±33,3 ^	145,0±71,6* ^	3,51	0,173
ФВ, %	61,1±9,9**	56,1±11,0 ^	48,0±12,5** ^	13,02	0,002
GLS, %	-18,1±4,4*** ∅∅	-11,8±5,9 ∅∅	-10,3±3,6***	28,27	0,000
SR, с-1	-1,5±0,6*** ∅	-1,1±0,5 ∅	-1,0±0,3***	14,64	0,001

Примечание: 1. GLS – продольная глобальная деформация миокарда, Strain rate (SR) – скорость деформации миокарда. 2. H, P – достоверность различий между I, II и III группами пациентов. 3. * - $p<0,05$; ** $p < 0,02$; *** $p < 0,001$ - достоверность различий между I и III группами пациентов. 4. ∅ - $p < 0,05$, ∅∅ $p < 0,02$ - достоверность различий между I и II группами больных. 5. ^ - $p<0,05$ - достоверность различий между группами больных промежуточного и высокого риска. 6. H, P – достоверность различий между I, II и III группами пациентов.

вызвать нарушение продольной функции ЛЖ в состоянии покоя, которая может остаться незамеченной при визуальной оценке сократимости в В-режиме, но может быть выявлена при проведении спекл трекинг-эхокардиографии [8].

Скорости движения миокарда при исследовании в верхушечном срезе в норме снижаются от основания к верхушке. Программа VVI позволяет оценить продольные и радиальные скорости из апикальной четырехкамерной позиции.

Современное комплексное ЭхоКГ-исследование с использованием новых технологий включает себя не только оценку скоростей движения стенок ЛЖ, но и оценку деформации. Ее значения в стандартных сегментах позволяют судить об их сократимости, количественно оценить степень нарушений. В норме стрейн систолического волокна составляет в среднем около -20% [16, 18, 19]. В akinетических сегментах, по данным ЭхоКГ, величина стрейн S достоверно меньше по модулю, чем в гипокинетических. Критерий $S < -13,0$ по данным отечественной и зарубежной литературы, имеет высокую чувствительность (86%) и специфичность (85%) в плане выявления зон нарушения сократимости при ишемии миокарда [15-17].

В нескольких исследованиях подтверждено наличие корреляции между глобальным продольным систолическим стрейном левого желудочка и развитием ремоделирования [10-14]. Примечательно, что в этих исследованиях получены сходные критические значения общего продольного систолического стрейна, являющиеся предиктором ремоделирования.

Вдовенко Д.В. и Либис Р.И. [9] изучали показатели деформации миокарда левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса (ХСН-сФВ), возникшей на фоне ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии с помощью технологии спеклтрекинг эхокардиографии (ЭхоКГ) и состояние левого предсердия у данной категории больных. Было выявлено снижение глобальной систолической продольной деформации ($-16,56 \pm 2,61\%$) и скорости деформации ($-0,75 \pm 0,11$ с-1) ЛЖ, снижение этих показателей в базальном переднеперегородочном ($-14,72 \pm 2,54\%$ и $-0,76 \pm 0,05$ с-1) и базальном переднебоковом ($-14,27 \pm 3,29\%$ и $-0,79 \pm 0,12$ с-1) сегментах.

По данным метаанализа, общепринятые показатели нормы продольной деформации по speckle-tracking -19,7% (95% доверительный интервал, ДИ – (20,4-18,9) %) [Yingchoncharoen T.,

et. al., 2013]. Нормальные значения для скорости деформации по speckle-tracking в продольном направлении $-1,05 \pm 0,13$ с-1 (95% ДИ – (1,09-1,11) с-1) [Marwick T.H., et. al., 2009; Dalen H., et. al., 2010]. «В исследовании HUNT, включавшем 1266 здоровых лиц, средние значения продольной деформации и скорости деформации, соответственно, составили: -17,4%, -1,05 с-1 у женщин и -15,9%, -1,01 с-1 у мужчин» [Marwick T.H., et. al., 2009; Dalen H., et. al., 2010]. Вследствие особенностей специализированного программного обеспечения 25 различных фирм производителей, параметры оценки не являются взаимозаменяемыми, в связи с чем, в рекомендациях представлен диапазон средних значений [Lang, R.M., et.al., 2015]. В качестве примерного ориентира в рекомендациях указана величина глобальной продольной деформации -20%, абсолютные значения выше которой свидетельствуют о норме [Lang, R.M., et. al., 2015]. Доказано, что у женщин наблюдаются более высокие значения деформации миокарда, с возрастом глобальная деформация уменьшается [Dalen H., et. al., 2010; Mondillo S., et. al., 2011].

В представленной работе при изучении параметров, характеризующих деформационные свойства левого желудочка были определены средние значения глобальной продольной деформации во взаимосвязи со степенью поражения коронарных артерий. Разработаны высокотехнологические методы диагностики, позволяющие улучшить качество отбора больных на реваскуляризацию, в последующих исследованиях оценки эффективности реваскуляризации у больных ИБС. Проведенные исследования перспективны в плане улучшения ранней диагностики и риск-стратификации больных ИБС, а также персонализированного подхода при определении тактики хирургического вмешательства

Заключение

Полученные результаты в определенной степени свидетельствуют о диагностической ценности высокотехнологической методики STE с определением продольной глобальной деформации (GLS) и скорости деформации (SR) в комплексной оценке степени тяжести стенокардии, их взаимосвязь с клиническим течением заболевания (перенесенный инфаркт в анамнезе), показателями ремоделирования миокарда и диастолической функции левого желудочка. Одновременная оценка деформации (GLS) и скорости деформации (SR) повышает их информативность в оценке степени структурно-функциональных изменений коронарных

сосудов и отчётливо демонстрирует взаимосвязь этих изменений как маркеров прогрессирования атеросклероза у больных ИБС. Наряду с величиной ФВ и КДО, показатели деформации левого желудочка имеют важное значение в диагностике тяжести ИБС и коронарного атеросклероза.

Результаты работы продемонстрировали прогностическую роль неинвазивной и высокотехнологической, но в тоже время доступной методики speckle-tracking ЭхоКГ для выявления новых маркеров поражения коронарного русла у пациентов стабильной стенокардией.

Литература

1. Teske A.J., De Boeck B.W.L., Melman P.G. et al. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc. Ultrasound*. 2007; 5: 27.
2. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart. // J. Cardiovasc. Imaging*. 2015; 16 (3): 233-270
3. Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16 (1):1-11. 5.
4. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart. // J. Cardiovasc. Imaging*. 2015; 16 (3): 233-270
5. Lacalzada J., de la Rosa A., Izquierdo M.M. et al. Left ventricular global longitudinal systolic strain predicts adverse remodeling and subsequent cardiac events in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2015; 31(3): 575-584.
6. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC// *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 37(27). — P. 2129-200
7. Holly Geyer, Giuseppe Caracciolo, Haruhiko Abe., et al. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Applications. // *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23(4):369-19.
8. Smedsrud M.R., Sarvari S., Haugaa K.H. et al. Duration of myocardial early systolic lengthening predicts the presence of significant coronary artery disease. *J Am. Coll. Cardiol*. 2012 Sep 18; 60(12): 1086-93.
9. Вдовенко Д.В., Либис Р.А. Оценка функционального состояния левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса Российский кардиологический журнал 2019; 24 (2).
10. Bochenek T., Wita K., Tabor Z. et al. Value of speckle-tracking echocardiography for prediction of left ventricular remodeling in patients with ST-elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2011; 24(12): 1342-1348.
11. Cong T., Sun Y., Shang Z. et al. Prognostic Value of Speckle Tracking Echocardiography in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Treated with Late Percutaneous Intervention. *Echocardiography*. 2015; 32(9): 1384-1391.
12. D'Andrea A., Cocchia R., Caso P. et al. Global longitudinal speckletracking strain is predictive of left ventricular remodeling after coronary angioplasty in patients with recent non-ST elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol*. 2011; 153(2): 185-191.
13. Joyce E., Hoogslag G.E., Leong D.P. et al. Association between left ventricular global longitudinal strain and adverse left ventricular dilatation after ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2014; 7(1): 74-81.
14. Lacalzada J., de la Rosa A., Izquierdo M.M. et al. Left ventricular global longitudinal systolic strain predicts adverse remodeling and subsequent cardiac events in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2015; 31(3): 575-584.
15. Функциональная диагностика в кардиологии: клиническая интерпретация. Под ред. Васюка Ю.А. М: Практическая медицина, 2009; 312 с
16. Ткаченко С.Б., Берестень Н.Ф. Тканевое доплеровское исследование миокарда. М: «Реал

Тайм», 2006; 176 с

17. Garot J., Derumeaux G.A., Monin J.L., et al. Quantitative systolic and diastolic transmyocardial velocity gradients assessed by M-mode colour Doppler tissue imaging as reliable indicators of regional left ventricular function after myocardial infarction. Eur Heart J 1999 Apr; 20(8): 593–603.
18. Carasso Sh., Biaggi P., Rakowski H., et al. Velocity

vector imaging: standard tissue — tracking results acquired in normals — the VVI — strain study. Am Soc Echocardiography 2012; 25(5): 543–552

19. Алехин М.Н. Возможности практического использования тканевого доплера. Лекция 1. Тканевой доплер, принципы работы и его особенности. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2002; 3: 90–98.

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ЧАП ҚОРИНЧА ДЕФОРМАЦИЯ ХУСУСИЯТЛАРИНИ БАХОЛАШДА SPECKLE-TRACKING ЭХОКАРДИОГРАФИЯНИНГ ИМКОНИАТЛАРИ

Х.Г. Фозилов, Ф.М. Бекметова, Ш.Н. Дониёров, Р.Б. Алиева, М.Г. Мухамедова,
Л.Т. Илхомова, С.И. Бекметова, М.Н. Хотамова

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази. Тошкент, Ўзбекистон.

Хулоса

Олинган натижалар маълум миқдорда, глобал бўйлама деформация (GLS) ва деформация тезлигини (SR) стенокардия оғирлик даражасини баҳолашда, бу кўрсаткичларнинг касалликни клиник кечишини (анамнезда миокард инфаркти ўтказган беморларда), миокард ремоделинг кўрсаткичлари ва чап қоринчанинг диастолик функцияси боғлиқлигини аниқлашда диагностик кўрсаткич бўлиб хизмат қилади. Қон отиш фракцияси (ҚОФ) ва охириги диастолик ҳажм (ОДХ) қийматлари билан бир қаторда, юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ва коронар атеросклерознинг оғирлигини тахсислашда, чап қоринча деформациясининг кўрсаткичлари муҳим аҳамиятга эга. ЮИК билан оғирган беморларда икки ўлчамли трансторакал эхокардиография ёрдамида глобал бўйлама стрейн ва стрейн тезлигини аниқлаш, бу методканинг коронар томирларда структур-функционал ўзгаришларни баҳолаш ва бу кўрсаткичларнинг ЮИК беморларда коронар атеросклероз ривожланишининг маркерлари сифатида демонстрациялаш мумкин.

Калит сўзлар: Speckle tracking эхокардиография, чап қоринчанинг глобал бўйлама стрейни, деформация тезлиги, чап қоринча қон отиш фракцияси, охириги диастолик ҳажм, коронар атеросклероз.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 ПРИ ТЯЖЕЛЫХ И КРАЙНЕ ТЯЖЕЛЫХ СОСТОЯНИЯХ

Р.А. Ибадов¹, Г.Ш. Хамраева²

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В.Вахидова, Республика Узбекистан, г. Ташкент

²Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ANTIBIOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH COVID -19 IN SEVERE AND EXTREMELY SEVERE CONDITIONS

R.A. Ibadov¹, G.Sh. Khamraeva²

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after Academician V. Vakhidov, Republic of Uzbekistan, Tashkent

²Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Republic of Uzbekistan, Tashkent

Резюме

Цель. Разработать алгоритм антибактериальной терапии пациентов с COVID-19 в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов бактериологических исследований посевов из трахеи, плевральной жидкости, промывных вод бронхов, мокроты 300 пациентов с COVID-19 в клинике Зангиатинского медицинского центра №1. Изучались результаты с положительными бактериологическими посевами с развитием вторичной бактериальной пневмонии. Все больные были разделены на три группы: I-ая - тяжелые - 180, II-ая - тяжелые с сопутствующей патологией - 75 и III-я - в крайне тяжелом состоянии - 45 человек. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам: цефалоспорины, аминогликозиды, тетрациклины, фторхинолоны, карбапенемы, гликопептиды, полимиксин и т.д., а также к противогрибковым препаратам - определяли методом диффузии в агар из дисков.

Результаты. Было исследовано 418 проб клинического материала из положительных анализов от 300 больных, из которых были выделены различные виды микроорганизмов. Из 418 проб выделено 531 культура микроорганизмов (грамотрицательная флора - 64,7%, грамположительная флора - 14,3%, Candida spp. - 21%).

Заключение. Комплексная оценка результатов бактериологических исследований, проведенных в многопрофильной специализированной клинике в период вспышек COVID-19, показало увеличение частоты обнаружения инфицирования агрессивными патогенами и микробными ассоциациями *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* и целесообразность назначения антибиотиков широкого спектра на первом этапе терапии в условиях отделений реанимации. Высокая частота выделения грибов рода *Candida* требует применения антимикотиков с первых часов поступления больных в ОРИТ.

Ключевые слова: пандемия COVID-19, бактериологические исследования, антибактериальная терапия, интенсивная терапия

Abstract

Aim: To develop an algorithm of antibiotic therapy in patients with COVID -19 in an intensive care unit.

Material and methods: performed analysis of the results of bacteriological examination of the trachea, pleural effusion, bronchial lavage, sputum of 300 patients with COVID-19 in the clinic of Zangiata Medical Center No. 1. The results were obtained with positive bacteriological cultures with the development of secondary bacterial pneumonia. All patients were divided into three groups: I - severe - 180, II - severe with concomitant pathology - 75 and III - in an extremely severe condition - 45 people. The sensitivity of microorganisms to antibiotics: cephalosporins, aminoglycosides, tetracyclines, fluoroquinolones, carbapenems, glycopeptides, polymyxin, etc., as well as to antifungal drugs - was determined by diffusion into agar from discs.

Results. 418 samples of clinical material were examined from positive analyzes from 300 patients, from which various types of microorganisms were isolated. 531 cultures of microorganisms were isolated from 418 samples (gram-negative flora - 64.7%, gram-positive flora - 14.3%, Candida spp. - 21%).

Conclusion. A comprehensive assessment of the results of bacteriological studies conducted in a multidisciplinary specialized clinic during the period of COVID-19 outbreaks showed an increase of the detection rate of infection with

aggressive pathogens and microbial associations of *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* and the advisability of prescribing broad-spectrum antibiotics at the first stage of therapy in intensive care units. The high frequency of isolation of fungi of the genus *Candida* requires the use of antimycotics from the first hours of admission to the ICU.

Keywords: COVID-19 pandemic, bacteriological research, antibiotic therapy, intensive care

УДК: 616.98-083.98(048.8)616.24:612.521.2:615.37

С первых дней вспышки нового коронавируса COVID-19 правительством Республики Узбекистан ведется постоянный мониторинг ситуации и принимаются своевременные меры реагирования. Министерство Здравоохранения поддерживает тесное взаимодействие с международными экспертами и партнерами для быстрого получения научных данных, отслеживания его распространения, оценки вирулентности и предоставления населению рекомендаций о мерах по защите здоровья и предупреждению распространения вспышки.

Пандемия COVID-19 привела не только к перегруженности систем здравоохранения, но также создала многочисленные вызовы и сложные задачи в понимании патогенеза различных проявлений COVID-19, решение которых имеет первостепенное значение в разработке диагностических и лечебных алгоритмов. На сегодняшний момент нет конкретного критерия, который разграничивает вирус-ассоциированное повреждение легких и вторичную бактериальную пневмонию, и определяет необходимость назначения антибактериальной терапии, поэтому целесообразно комплексно оценивать результаты клинических, лабораторных и инструментальных обследований. В статье приведен анализ результатов бактериологических исследований посевов из трахеи, плевральной жидкости, мокроты и т.д. Разработанные алгоритмы антибактериальной терапии пациентов с COVID-19 в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии позволяют существенно повысить эффективность проводимой оптимальной, этиотропной и патогенетической терапии.

Введение

В настоящее время существует принципиальная позиция в необходимости разграничения вирус-ассоциированного повреждения легких («вирусная пневмония») и вторичной бактериальной пневмонии. Основываясь на этой концепции, «вирусная пневмония» может быть разной степени тяжести, вплоть до ОРДС, но при этом не будет нуждаться в массивной антибактериальной терапии. В то же

время, присоединение вторичной бактериальной пневмонии требует немедленного назначения антибактериальной терапии с учетом наиболее вероятных возбудителей (*Staphylococcus aureus* (MSSA, MRSA), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*) и т.д. По данным предыдущих эпидемий гриппа (2009-2010 гг.) и вспышек коронавирусной инфекции (2004 г., 2012 г.) было показано увеличение частоты обнаружения инфицирования *Staphylococcus aureus*, в том числе MRSA [Проект клинических рекомендаций «Внебольничная пневмония» 2018]. На сегодняшний момент нет конкретного критерия, который разграничивает вирус-ассоциированное повреждение легких и вторичную бактериальную пневмонию, и определяет необходимость назначения антибактериальной терапии, поэтому целесообразно комплексно оценивать результаты клинических, лабораторных и инструментальных обследований [Алгоритм назначения антибактериальной терапии 2020].

Цель. Разработать алгоритм антибактериальной терапии пациентов с COVID-19 в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов бактериологических исследований посевов из трахеи, плевральной жидкости, промывных вод бронхов, мокроты 300 пациентов с COVID-19 в клинике Зангиатинского медицинского центра №1. У всех больных диагноз был подтвержден вирусологически (ПЦР). Изучались результаты с положительными бактериологическими посевами с развитием вторичной бактериальной пневмонии. Все больные были разделены на три группы: I-ая - тяжелые - 180, II-ая - тяжелые с сопутствующей патологией - 75 и III-ая - в крайне тяжелом состоянии - 45 человек.

Идентификация выделенных микроорганизмов выполнялась с помощью тест-наборов фирмы «Hi-Media», Индия, определение чувствительности к антимикробным препаратам производилось диско-диффузионным методом в соответствии с рекомендациями NCCLS.

Таблица 1. Частота проб с микробным ростом

Биоматериал	всего	мокрота	промывные воды бронхов	плевральная жидкость	отделяемое из трахеи
исследовано проб	501*	105*	149*	37*	210*
частота проб с микробным ростом	418* (83,4%)	18,9%	30,6%	17,0%	33,2%
выделено штаммов	531*	116*	168*	37*	210*

Условные обозначения: * – абсолютные данные

Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам: цефалоспорины, аминогликозиды, тетрациклины, фторхинолоны, карбапенемы, гликопептиды, полимиксин и т.д., а также к противогрибковым препаратам – определяли методом диффузии в агар из дисков.

Результаты

Было исследовано 418 проб клинического материала из положительных анализов от 300 больных, из которых были выделены различные виды микроорганизмов. Из 418 проб выделено 531 культура микроорганизмов (грамотрицательная флора – 64,7%, грамположительная флора-14,3%, Candidaspp. – 21%).

Анализ исследования различных видов биоматериалов выявил высеваемость: положительного роста микроорганизмов – 83,4%. Частота выделения патогенов из мокроты составила – 18,9%, промывные воды бронхов – 30,6%, из плевральной полости – 17,0%, из трахеи – 33,2%. В 27% случаев

патогенны выделялись ассоциировано (табл. 1).

Патогены, выделенные в исследуемых группах, распределились: в первой группе (из 188 положительных проб) – 196 штаммов возбудителей, во второй группе (из 124 положительных проб) – 187 штаммов возбудителей, в третьей группе (из 106 положительных проб) – 148 штаммов возбудителей.

Из выделенных штаммов превалировала грамотрицательная флора (64,7%) была представлена *Klebsiella pneumoniae* - 27,0%, *Klebsiella* spp. – 12,0%, *Escherichia coli* – 7,8%, *Pseudomonas aeruginosa* – 4,0%, *Enterobacter* spp. – 2,8%, *Stenotrophomonas maltophilia* – 1,1%. Грамположительная флора (14,3%): *Staphylococcus aureus* - 6,3%, *Staphylococcus* spp. – 6,1%, *Streptococcus* spp. – 4,7%, *Streptococcus pneumoniae* - 2,8%, *Enterococcus* spp. – 1,5%, *Staphylococcus epidermidis* - 1,3%, *Haemophilus influenzae* – 0,7%, грибы рода *Candida* spp. встречались в 21,0% случаев (рис.1).

Анализ антибиотикограмм выделенных куль-

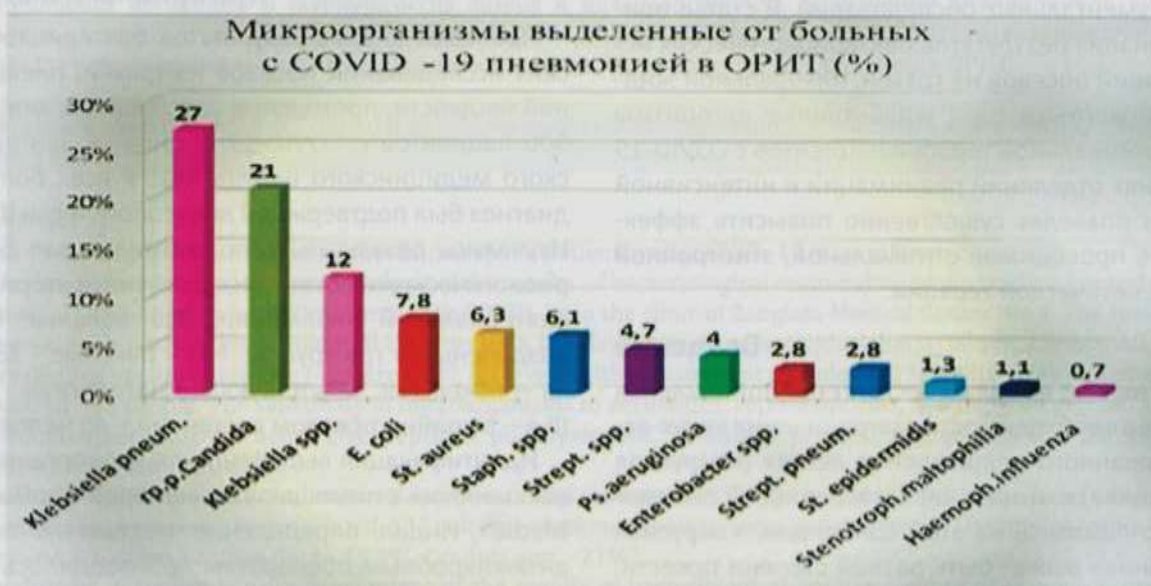


Рис. 1. Микроорганизмы выделенные от больных с COVID-19 пневмонией в ОПИТ

тур у больных с тяжелыми пневмониями, показывает высокую резистентность к широкому ряду антибиотиков, а именно: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, имели высокую резистентность ко всем антибиотикам, кроме имипенема (7% R штаммов), полимиксина (2% R штаммов), резистентность к меропенему составила 37% резистентных штаммов, цефоперазону / сульбактам и пиперациллину/тазобактам - 67-75%, к цефалоспорином III поколения – 87-95%, цiproфлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину - 79-94%, амикацину – 67%, доксициклину – 92%. *Staphylococcus aureus* в 34% случаев был чувствителен к цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон), цефоперазон/сульбактаму в 27% случаев, к тетрациклином – 36,3% резистентных штаммов. К ванкомицину резистентных штаммов не было.

Staphylococcus spp. проявлял высокую резистентность к группе пенициллинов, цефалоспорином I-II поколения и некоторым представителям III поколения. хорошую чувствительность проявлял к гликопептидам (ванкомицину) и линезолиду. *Streptococcus spp.* и *Streptococcus pneumoniae* была устойчива к большинству групп антибиотиков. *Enterococcus spp.* был устойчив ко всем антибиотикам кроме линезолида и ванкомицина.

Анализ чувствительности грибов *p.Candida* к антимикотикам показал: нитроксолину – 11,4% резистентных штаммов, амфотерицину и флуконазолу – 48,5% резистентных штаммов, тербинафину – 51,4% резистентных штаммов.

Клинико-биохимические анализы крови выполнялись на автоматическом аппарате. Исследование общеклинического анализа крови выполнялось на автоматическом аппарате Mindray (Китай)

по действующим стандартам. Забор венозной крови для анализа производился из локтевой вены неоднократно: в первые часы от момента поступления пациента в лечебное учреждение, в динамике – при необходимости.

Микробиологический контроль в динамике проводился каждые 3 дня, и при необходимости, во всех группах.

Всем больным проводилась ПЦР диагностика, что помогло оперативно диагностировать вирус-ассоциированные пневмонии.

Таким образом, выявлено, в I группе исследуемых пациентов мониторинг патогенов показал частоту *gp.p.Candida*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* и *Staphylococcus aureus*. Эта группа представила собой 34% от общей высеваемости. Антибиотикотерапия была назначена в соответствии с международными протоколами эмпирической антибиотикотерапии, а в последующем корректировалась в соответствии с результатами антибиотикограммы выделенного возбудителя. Также при подборе антибиотикотерапии учитывался уровень СРБ и РСТ. Во II группе выделение патогенов составило 58% от общей высеваемости. Наиболее частыми и грозными возбудителями этой группы были *Klebsiella pneumoniae* – 49,0% внутри этой группы, *gp.p.Candida* – 39,0%, *Klebsiella spp.* – 19,0%, *Staphylococcus aureus* – 11,3%, *Escherichia coli* – 10,4%, *Pseudomonas aeruginosa* – 8,8%. Такой спектр выделенных патогенов свидетельствует о неблагоприятной этиологической структуре тяжелой пневмонии. Уровни СРБ и РСТ в этой группе были высокими при поступлении в стационар, и составляли в среднем СРБ – 73-128 мг/л, РСТ – 2,0 – 4,0 нг/мл и выше.

Группы/Показатели	CRP (N=0-6мг/л)	PCT (<0,1 нг/мл)	Кровь на стерильность
I группа	30 - 70	0,5 - 2,0	+/-
II группа	70 - 120	2,0 - 4,0	+/-
III группа	90 - 200	4,0 и выше	+

Рис. 2. Лабораторные показатели больных с COVID-19 пневмонией в ОПИТ

Выбор антибиотиков и способ их введения осуществлялся на основании тяжести состояния пациента, анализе факторов риска встречи с резистентными микроорганизмами (наличие сопутствующих заболеваний, предшествующий прием антибиотиков, передислокация с другого стационара и др.), результатов микробиологической диагностики и других диагностических методов (СРБ и РСТ и др.) (рис.2).

III группа составляла крайне тяжелых пациентов, спектр выделенных микроорганизмов представлял собой 73,6%, *Klebsiellapneumoniae*, 39,6% *gr.p.Candida*, 26,4% *Klebsiellaspp.*, 11,3% *Esherichia coli*, 5,6% *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* – 3,8%, *Staphylococcus aureus* – 1,3%.

Количественные уровни показателей СРБ составляли 90-130 мг/л, РСТ – 4,0 нг/мл и выше. Эмпирическая антибиотикотерапия была назначена из группы «резервных» антибиотиков – карбапенемы в комбинации с ингибитор защищенными цефалоспорины или пиперациллином/тазо-бактам и/или линезолидом или ванкомицином, а также назначались противогрибковые препараты с учетом высокого выделения *gr.p.Candida* изначально.

Во II и III-ей группе патогены выделялись в 27% случаев в ассоциации: *Klebsiella pneumoniae* + *gr.p. Candida*, *Klebsiella pneumoniae* + *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.* + *Esherichia coli*, или *Pseudomonas aeruginosa* + *Staphylococcus spp.*, *Esherichia coli* + *gr.p.Candida* + *Enterobacter spp.* и др.

Спектр микроорганизмов у больных II и III-ей группы требовал более усиленной антибиотикотерапии учитывая имеющиеся факторы риска (пульс-терапия ГКС, длительная терапия системными ГКС, тяжелые сопутствующие заболевания, неэффективное применение системных антибиотиков в предыдущих стационарах, послеоперационные больные и др.).

Таким образом, частота выделения агрессивных патогенов, выделения в трети случаев микробных ассоциаций требует назначение на первом этапе терапии больным с тяжелыми вирусно-бактериальными или вторичными пневмониями (более 70% поражения легочной ткани, высокий уровень СРБ и РСТ, наличие сопутствующих заболеваний и др.) антибиотиков активных в отношении *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, и антимикотиков в *gr.p.Candida*. Даже при ранней и адекватной антибиотикотерапии летальность при дан-

ных формах пневмоний достигает 50%.

Эмпирическая антибиотикотерапия всем группам больных была назначена в соответствии с международными протоколами антиинфекционной химиотерапии и рекомендациями ВОЗ, а также на основании результатов многолетних (более 12 лет) исследований инфекционного контроля в РСНПМЦХ имени академика В.Вахидова.

Другим важным результатом нашего исследования является описание особенностей клинической, лабораторной, и патогенетической картины заболевания у пациентов с вирусно-бактериальной и вторичной бактериальной пневмонией. Результаты исследования подчеркивают важность и диктует необходимость проведения тщательной этиологической расшифровки каждого случая данных пневмоний, что позволит обеспечить проведение оптимальной, этиотропной и патогенетической терапии, что отражено в разработанном алгоритме антибактериальной терапии.

Антибиотикотерапию необходимо начинать эмпирически в первые 4 часа поступления пациента в стационар. В зависимости от тяжести состояния больного и дополнительных методов диагностики назначаются современные антибиотики с широким спектром действия, коррекция проводится последующие 48-72 часа на основании результатов бактериологического посева биоматериала от больного и/или методов мониторинга эффективности антибактериальной терапии (возможно при отрицательных результатах, например).

Также каждые 3-4 дня нахождения больного в ОРИТ необходимо проводить микробиологические исследования для выявления возможной смены возбудителя и своевременной адекватной антибиотикотерапии. В случаях тяжелых (вторичных) пневмоний рекомендовано использовать оригинальные антибактериальные препараты с доказанной активностью и эффективностью, так как показывает практический опыт использование неэффективных дженериков может привести к прогрессированию основного заболевания или его затяжному лечению [Зайцев А.А. 2016].

Активация вирусом всей системы протеолиза и повреждение клеток эндотелия капилляров приводит к повышенной проницаемости сосудов, проявляется повышением проницаемости сосудов, ломкостью их стенок, нарушением микроциркуляции. Вирус, попадая в кровь, также вызывает угнетение кроветворения и иммунной системы. Развивается вторичный иммунодефи-

цит, в результате которого развиваются различные бактериальные осложнения. Вирус гриппа, размножаясь в респираторном тракте, вызывает метаплазию реснитчатого эпителия, физиологической функцией которого является очищение дыхательных путей от пыли, бактерий и т.д. Если мерцательный эпителий разрушается, он уже не может в полной мере выполнять свои защитные функции, и бактерии с большей легкостью проникают в легкие. Таким образом, появляется опасность развития бактериальной суперинфекции.

Выводы

Разработан алгоритм антибактериальной терапии с учетом этиологической расшифровки каждого случая пневмонии COVID-19, позволяющий обеспечить проведение оптимальной, этиотропной и патогенетической терапии. Комплексная оценка результатов бактериологических исследований, проведенных в многопрофильной специализированной клинике в период вспышек COVID-19, показало увеличение частоты обнаружения инфицирования агрессивными патогенами и микробными ассоциациями *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* и целесообразность назначения антибиотиков широкого спектра на первом этапе терапии в условиях отделений реанимации. Высокая частота выделения грибов рода *Candida* требует применения антимикотиков с первых часов поступления больных в ОРИТ.

Литература

1. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. JAMA. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4031>.
2. Goh KJ, Wong J, Tien JC, et al. Preparing your intensive care unit for the COVID-19 pandemic: practical considerations and strategies. Crit Care 24, 215 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02916-4>
3. Coronavirus: how contact tracers track down the people at risk of infection. In: The straits times. 2020. Available: <https://www.straitstimes.com/singapore/health/howcontact-tracers-track-down-the-people-at-risk-of-infection> . [cited 15 Mar 2020].
4. Franki R. Survey: Hydroxychloroquine Use Fairly Common in COVID-19. <https://www.mdedge.com/infectiousdisease/article/221494/coronavirus-updates/survey-hydroxychloroquine-use-fairly-common>.
5. Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. Crit Care 2019; 23: 258.
6. Kim D, Quinn J, Pinsky B, et al. Rates of coinfection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. JAMA 2020; 323: 2085–6.
7. Maves RC, Jamros CM, Smith AG. Intensive care unit preparedness during pandemics and other biological threats. Crit Care Clin. 2019;609-18. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.06.001>.
8. Cheng VCC, Chan JFW, KKW T, Yuen KY. Clinical management and infection control of SARS: lessons learned. Antivir Res. 2013;100:407-19.
9. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020.
10. Zhou Y, Qin Y, Lu Y, et al. Effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with severe novel coronavirus pneumonia: protocol of a randomized controlled trial. Chin Med J (Engl). March 2020
11. Постановление Президента Республики Узбекистан № ПП-4790 от 27 июля 2020 года «О мерах по организации деятельности службы санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан»;
12. Постановление Кабинета Министров РУз № 446 от 20 июля 2020 года «О мерах по широкому охвату населения службой скорой медицинской помощи в период борьбы с коронавирусной инфекцией».
13. Проект клинических рекомендаций «Внебольничная пневмония». Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной терапии. 2018г. 98с.
14. Интернет источник <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
15. Интернет источник <https://www.vedomosti.ru/society/articles/2020/05/19/830604-rossiya-vihodit>

COVID-19 БИЛАН ОҒИР ВА ЎТА ОҒИР ХОЛАТДАГИ БЕМОРЛАРДА АНТИБАКТЕРИАЛ ТЕРАПИЯ

Р.А. Ибадов¹, Г.Ш. Хамраева²

¹Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази

²Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази

Хулоса

Мақсад. Реанимация ва интенсив терапия бўлимида COVID-19 билан оғриган беморларда антибактериал терапия алгоритмини ишлаб чиқиш.

Материаллар ва усуллар. 1-сонли Зангиата тиббиёт марказининг клиникасида 300 та COVID-19 билан зарарланган беморларнинг трахеясидан суртма, плеврал бўшлиқ суюқлиги, бронхиал суюқлик, балғамнинг бактериологик текшируви натижалари таҳлил қилинди. Иккиламчи бактериал пневмониянинг ривожланиши билан бактериологик экишнинг ижобий натижалари ўрганиб чиқилди.

Барча беморлар уч гуруҳга бўлинган: I – оғир ҳолатда - 180, II – оғир ва ҳамроҳ патологияси билан - 75 ва III – ўта оғир аҳволда - 45 киши. Микроорганизмларнинг антибиотикларга сезгирлиги: цефалоспоринлар, аминокгликозидлар, тетрациклинлар, фторхинолонлар, карбапенемлар, гликопептидлар, полимиксин ва бошқалар, шунингдек антифунгал дориларга - дисклардан агарга диффузия орқали аниқланган.

Натижалар. Ҳар хил турдаги микроорганизмлар ажратилган 300 та беморнинг ижобий таҳлилидан 418 та клиник материал намуналари ўрганилди. 418 та намунадан 531 та микроорганизмлар тури ажратилган (граммафий флора - 64,7%, граммусбат флора - 14,3%, *Candida spp.* - 21%).

Хулоса. ОВІД-19 тарқалиши даврида кўп тармоқли ихтисослашган клиникада ўтказилган бактериологик тадқиқотлар натижаларини ҳар томонлама баҳолаш, агрессив патогенлар ва *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ва *Staphylococcus aureus* микробнал бирлашмалари билан инфекцияни аниқлаш тезлигининг ошганлигини кўрсатди. Реанимация бўлимларида терапиянинг биринчи босқичида кенг спектрли антибиотикларни буюриш, *Candida* турининг юқори даражада аниқланиши беморларни шифохонага қабул қилинган биринчи соатдан бошлаб антимикотиклардан фойдаланишни талаб қилади.

Калит сўзлар: COVID-19 пандемияси, бактериологик тадқиқотлар, антибактериал терапия, интенсив терапия

ЯНГИ КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИГА ҚАРШИ ЭМЛАШ ТАДБИРЛАРИНИ ТАШКИЛЛАШТИРИШ

Б.Ж. Курбанов

Ўзбекистон Республикаси Санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги хизмати

ORGANIZATIONAL MEASURES FOR IMMUNIZATION AGAINST NEW CORONAVIRUS INFECTION

B.J. Kurbanov

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

Хулоса

COVID-19 га қарши эмлашни ўтказишнинг асосий мақсади коронавирус инфекцияси билан касалланишни олдини олишдир. COVID-19 га қарши эмлаш тадбирлари, ушбу инфекциянинг юқиш хавфи жуда юқори, юқори гуруҳларига бўлиб, эмланадиган аҳолининг ҳудудлар бўйича рўйхатини шакллантириб, эмлаш қондаларига риоя қилган ҳолда иммунизацияни ўтказишда хавфсизлик чоралари, эмлашга монелик қилувчи ҳолатларни, эмлашдан сўнг юз бериши мумкин бўлган нохуш белгиларни, вакциналарни сақлаш, сарфлаш ва ҳисоботига бўлган талаблар асосида амалга ошириш зарур.

Калит сўзлар: *коронавирус, COVID-19, вакцина, профилактика*

Abstract

The main goal of immunization against COVID-19 is to prevent infection with coronavirus infection. Vaccination measures against COVID-19 should be carried out by assigning people who are vaccinated to groups with a very high and high risk of infection, compiling a list of the population by territory, observing the rules and safety of vaccinations, incidents that interfere with vaccination, unpleasant symptoms that may occur after vaccination, storage of vaccines, their costs and reporting requirements.

Keywords: *coronavirus, COVID-19, vaccines*

УДК:616.9:579.5

Ҳозирда жаҳондаги аксарият етакчи илмий марказларнинг эътибори учта муаммога йўналтирилган:

- 1) пандемия тарқалиши кўламини башорат қилиш
- 2) коронавирусга чалинган беморларда касаллик кечишини башорат қилиш
- 3) вирусга қарши вакцина ишлаб чиқиш [4,5,6].

Юқумли касалликларнинг тарқалишини олдини олиш бўйича энг самарали йўл — соғлом одамларни ушбу касалликга қарши эмлашдир [1,7].

Касалликнинг одамлар орасида жуда тез тарқалиши, ҳатто ўлим билан якунланишини инобатга олган ҳолда эмлаш тадбирларини ўтказиш ўта муҳим саналади [2,3,8].

Ўзбекистон Республикасида COVID-19 га қарши эмлаш ихтиёрий равишда амалга оширилади.

COVID-19 га қарши эмлашни амалиётга кириштириш ва эмлаш жараёни босқичма-босқич амалга оширилади. Вакцинага бўлган эҳтиёжни эътиборга олиб, COVID-19 ни юқтириб олиш хавфи ва асоратлар бериш эҳтимоли юқори бўлган аҳолини би-

ринчи навбатда эмлаш режалаштирилган, кейинги босқичда республикадаги 18 ва ундан катта ёшдаги аҳолини эмлаш белгилаб олинган.

Эмлаш қондалари

1. Эмлаш тадбирлари соғлом шахсларга фақат шифокор кўригидан сўнг амалга оширилади. COVID-19 га қарши эмлашда, биринчи навбатда, эмланадиган одамнинг умумий аҳволи, соғлиғининг ҳолати, эмлаш учун монелик қилувчи ҳолатлар ва аллергия реакциялар мавжудлиги баҳоланади.

2. ОИВ юқтирган кишилар ва 18 ёшга тўлмаган шахсларни эмлаш ушбу контингент учун вакцинанинг хавфсизлиги тўғрисида ишончли маълумот йўқлиги сабабли амалга оширилмайди.

3. Эмлашлар орасидаги муддатлар: эмлашлар оралиғи вакциналар ишлаб чиқарувчи томонидан берилган кўрсатмаларга мувофиқ амалга оширилади. Агар бирон сабабга кўра, биринчи эмлашдан кейин кўпроқ кун ўтган бўлса, фақат иккинчи дозани бериш керак (биринчи дозадан бошлашнинг ҳолати йўқ).

Жадвал. Эмланадиган контингентлар ва эмлашга масъул даволаш профилактика муассасалари тўғрисидаги маълумотлар

Эмланадиган контингентлар	COVID-19нинг юқиш хавфи	Эмлаш жараёнининг ўтказилиши
65 ёш ва ундан катталар	Жуда юқори	ДПМларда ташкил этилган эмлаш пунктларида, кўчма бригадалар
COVID-19 ни юқтириш хавфи юқори бўлган тиббиёт ходимлари. COVID-19 билан касалланган беморларни тақсимлаш ва даволаш билан шуғулланадиган ихтисослаштирилган тиббиёт муассасалари ходимлари (юқумли касалликлар, қабул бўлимлари, шошилиш тиббий ёрдам марказлари, тез тиббий ёрдам хизмати ходимлари, амбулатория ва тиббиёт муассасалари, ТТБ ва СЗО ва ЖСХ нинг ҳудудий бўлимлари ходимлари)	Жуда юқори	ДПМларда ва шифохоналарда ташкил этилган эмлаш пунктларида, кўчма бригадалар
Сурункали касалликлари (қандли диабет, юқори нафас йўллари, ўпка, юрак-қон томир тизими, сийдик йўли ва бошқа сурункали касалликлар) мавжуд бўлган шахслар	Жуда юқори	ДПМларда ташкил этилган эмлаш пунктларида, кўчма бригадалар
Мактабгача таълим муассасалари ва умумтаълим мактаблари ўқитувчилари	Юқори	Идоравий тиббий хизматда ташкил этилган эмлаш пунктлари, кўчма бригадалар
Қуrolли кучлар ва ҳуқуқни муҳофаза қилиш органлари (ДХХ, Мудофаа вазирлиги, ИИБ, Миллий гвардия, ФВВ, Божхона қўмитаси ва б.қ.)	Юқори	Идоравий тиббий хизматда ташкил этилган эмлаш пунктлари, кўчма бригадалар
Журналистлар, блогерлар, ОАВ ходимлари	Юқори	Идоравий тиббий хизматда ташкил этилган эмлаш пунктлари, кўчма бригадалар
Транспорт ходимлари (метро, темир йўллар, аэропорт).	Юқори	Идоравий тиббий хизматда ташкил этилган эмлаш пунктлари, кўчма бригадалар
Мактабгача таълим ташкилотлари ва мактабларда хизмат қилаётган ходимлар.	Юқори	Идоравий тиббий хизматда ташкил этилган эмлаш пунктлари, кўчма бригадалар
Чет давлатларда таҳсил олувчи ўзбекистонлик талабалар	Юқори	Идоравий тиббий хизматда ташкил этилган эмлаш пунктлари, кўчма бригадалар
Меҳнат мигрантлари	Юқори	Хусусий эмлаш марказлари

4. Эмланадиган шахсга қон ва унинг компонентлари - эритроцитар ёки лейкоцитар масса қўйилган тақдирда COVID-19 га қарши эмлаш
6 ойдан кейин, тромбоцитар масса ёки плазма қўйилганда 7 ойдан кейин, иммуноглобулин юборилганидан 3 ойдан сўнг, гриппга қарши эмланган бўлса -1,5 ойдан кейин ва бошқа турдаги вакцина, иммуноглобулин юборилганидан 3 ойдан кейин, зардоб ва анатоксинлар билан эмланган тақдирда 1 ойдан кейин амалга оширилиши керак.

COVID-19га қарши эмлашга мониторинг қилувчи ҳолатлар:

- Вакцинанинг компонентларига юқори сезгирлиги мавжуд шахслар;
- Анамнезида оғир аллергия реакциялари бўлган шахслар;

- Ўткир юқумли ва соматик касалликлар билан касалланганлар;

- Ҳомиладор ва эмизикли аёллар (вакцинанинг ушбу контингентга хавфсизлиги тўғрисида маълумот етарли эмаслиги сабабли);

- 18 ёшгача бўлган болалар;

- ОИВ инфекциясига чалинган шахслар (вакцинанинг ушбу контингентга хавфсизлиги тўғрисидаги маълумот етарли бўлмагани сабабли);

COVID-19 нинг ўткир шакли симптомлари бўлган беморлар, лабораторияда COVID-19 мусбат натижа берган, бироқ клиник белгилари кузатилмаётган шахслар ва коронавирусга чалинган беморлар билан мулоқотда бўлган шахслар, карантин муддати тугаганидан сўнг эмланадилар. Эмлашга бўлган барча турдаги мониторинглар, эмлаш пунктларида рўйхатга олинади. Бир ойгача ва ундан кўп муддатга берилган

тиббий чекловлар иммунологик комиссия аъзолари томонидан кўриб чиқилади ва шунга асосан якуний ҳулоса қилинади. Эмлашга монеелиги бўлган шахсларни даволаш, соғломлаштириш режалари тузилади ва ҳар бир шахсга алоҳида индивидуал эмлаш режаси тузилади. Эмланишга монеелиги бўлган шахсларнинг амбулатория карталарида ва тиббий чекловларни рўйхатга олиш журналида тиббий чекловлар тўғрисидаги маълумотлар қайд этилади.

Профилактик эмлашларни режалаштириш

Эмлаш 18 ва ундан катта ёшдагилар учун режалаштирилади. Эмланидиган аҳолининг рўйхати ёши кўрсатилган ҳолда ҳудудлар бўйича тузилади. Сўнгра COVID-19 га қарши эмланидиган аҳолининг рўйхати шакллантирилади ва унга мувофиқ эмлаш режаси ишлаб чиқилади.

Биринчи навбатда янги коронавирус инфекцияси (COVID-19) ни олдини олиш учун эмлаш билан шугулланидиган шахсларнинг рўйхати тузилиши керак.

Соғлиқни сақлаш муассасаларида 063, 064 шакллари аҳолининг ёши қайд этилган журналлар билан таққосланади.

Эмлаш картотекалари 063 ва 064 шакллари аҳоли ва катта ёшдаги аҳоли учун ҳудудларга бўлиниб марказлаштирилади.

Аҳолини рўйхатга олиш ва уларнинг ёшларини таққослаш натижаларига кўра, ҳар бир ёш нуқтаи назардан аҳолининг алоҳида рўйхатлари шакллантирилади.

Эмланидиган аҳоли (хавф гурӯҳи) учун, шунингдек, қолган аҳоли учун эмлаш режаси тузилади.

COVID-19 билан касалланиб ўтганларни эмлашни режалаштириш албатта оилавий шифокор билан келишилган ҳолда амалга оширилади.

Даволаш-профилактика муассасаларида COVID-19 га қарши эмлаш ишлари 0239-07-сонли Санитария қоида ва меъёрлари талабларига жавоб берадиган эмлаш хоналарида амалга оширилади.

Эмлашдан сўнг ҳар бир эмланган одам 30 дақиқа давомида эмлаш ўтказилган тиббий муассасадаги махсус ажратилган хонада қўлатувда бўлади, кейин 3 кун давомида шифокор ва патронаж ҳамшира томонидан қўлатув остига олинади. (Эмлашдан сўнг сауна, ҳаммом қабул қилиш ва инъекция соҳасига муолажалар ўтказиш тақиқланади).

Эмлаш ҳолатини таҳлил қилиш ҳар ойда ўтказилади. Эмланидиган аҳоли гурӯҳи аниқланиб олинганидан сўнг, эмлаш режаси тузилади.

Профилактик эмлашлар режаси 063, 064 шакллари асосида УАШ (педиатр) ва тиббиёт муассасаси ҳамшираси, таълим муассасалари шифокори ва ҳамшираси томонидан тузилади.

Барча ҳудудлар бўйича эмлаш режалари туман (шаҳар) тиббиёт бирлашмаларининг бошлиқлари, бош кардиолог, эндокринолог, невропатолог ва иммунолог

томонидан умумлаштирилади.

Профилактик эмлашлар режаси санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги хизматининг ҳудудий бўлинмалари ва соғлиқни сақлаш бошқармаси билан келишилгандан сўнг, вилоятлар, Тошкент шаҳар соғлиқни сақлаш бошқармаси ва Қорақалпоғистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг бош мутахассисларига тақдим этилади.

Эмлаш жараёнини сифатли ўтказиш учун эмлаш учун мўлжалланган ҳар бир эмлаш ҳудудида ишлайдиган эмлаш жараёнини ва вакцинациядан кейинги ножўя таъсирларни электрон қўзатиш учун махсус электрон платформа яратилди.

Эмлаш амалга ошириладиган ҳар бир тиббиёт муассасасида маълумотларни сифатли ва ўз вақтида тўлдириш учун махсус ишчилар тайинланади. Ҳар қандай қўтилмаган вазиятларда тезкор жавоб бериш учун барча маълумотларнинг электрон базаси яратилади ва шу асосда мониторинг ҳамда зарурат бўлганда тезкор тадбирлар амалга оширилади.

Иммунизацияни ўтказишдаги чора-тадбирлар

- Ходимлар томонидан шахсий ҳимоя воситаларидан фойдаланиш зарур.

- Эмлаш тадбирлари ҳаво яхши айлананидиган хоналарда ўтказилиши керак.

- Эмлаш хоналарида ҳаво айланишини таъминлаш учун вентиляторлар ва кондиционерлардан фойдаланиш мумкин эмас.

- Эмлаш хонасига бошқа даволаш хизматларидан киришни таъминлаш керак (турли соатларда, алоҳида кириш жойи);

- Эмлашга келган шахсларнинг эмлашни қўтиш вақтларини иложи борида қисқартириш;

- Қўтиш залларида гавжум бўлишни олдини олиш. Эмлашни кичик ва тез-тез такрорланганидан сессиялар орқали олиб бориш (эмлаш жадвали);

- Эмлашга келганларга ҳамроҳ бўлган оила аъзолари ва бошқаларни сонини чеклаш;

- Ташриф буюрувчилар ўртасида 1 метр масофани сақлашни таъминлаш.

COVID-19га қарши эмлашдан сўнг юз бериши мумкин бўлган ноҳуш белгилар:

Вакцина-бу бегона оқсил ҳисобланади, шунинг учун ҳам уларни қўллаганда қуйидагилар қўзатилиши мумкин:

- маҳаллий реакциялар: оғриқ, қизариш, қичишиш ва шиш;

- умумий реакциялар: тана ҳароратининг кўтарилиши ва қалтираш;

- психоген реакциялар (қўрқув, ҳаяжон), бош айланиши;

- коллапс, ҳушдан кетиш ва анафилактик шок.

Барча турдаги эмлашларни амалга оширишдан аввал, шифокор эмланувчи шахсда аллергия реакциялар бор

ёки йўқлигига аниқлик киритади ва олдинги эмлашлардан сўнг оғир аллергия реакциялар кузатилган бўлса, у ҳолда эмлашдан тиббий чеклов берилади.

Барча даволаш-профилактика муассасаларининг тиббий ходимлари, уларнинг давлат ёки хусусий секторга қарашли бўлишидан қатъий назар, эмлашдан кейинги нојўя белгилар билан мурожаат қилган шахсларда эмлашдан кейинги реакция ёки эмлашдан кейинги асорат борлигини аниқлаш ва уларни рўйхатга олишга масъулдир.

Эмлашдан сўнг ноҳуш белгилар аниқланганда:

Тиббий ходим, зудлик билан эмланувчига тезкор ёрдам кўрсатиши ва зарурат бўлганда ҳудудий белгиланган тиббий муассасага олиб келиниб, муолажаларни давом эттириши шарт;

дарҳол профилактик эмлаш ишлари олиб борилган ҳудуддаги тиббий муассаса раҳбариятига ва Санитария-эпидемиология хизматининг ҳудудий бошқармаларига телефон орқали хабар беришни ташкиллаштириш зарур;

шошилиш хабарнома бериши ва 63, 64-х шакллар бўйича маълумотларни белгилаб қўйиши лозим.

Ўз навбатида ноҳуш белгилар тўғрисидаги маълумот туман, вилоят ССБга ҳамда санэпидхизматга ва Соғлиқни сақлаш вазирлигига етказилади.

Барча эмлашдан кейинги реакция ҳолатлари Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 27-январдаги 36-сонли буйруғининг 6-иловасига мувофиқ ҳисобга олинади.

Вакциналарни сақлаш, сарфлаш ва ҳисоботига бўлган талаблар.

- COVID-19 га қарши вакциналар қайси давлат томонидан ишлаб чиқилганлигидан қатъий назар Ўзбекистон Республикаси ҳудудида фақатгина Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Фармацевтика тармоғини ривожлантириш Агентлигининг Дори

воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази томонидан фойдаланиш учун рухсат берилгандан кейингина амалда қўллаш мумкин.

- ДПМ (даволаш-профилактика муассасаси) эмлаш жараёнида ҳосил бўлган чиқиндиларни йиғиш, сақлаш ва йўқотишни тўғри ташкил этиш учун ХЙҚ (хавфсиз йўқотиш қутилари) ни ўз вақтида ва тўлиқ таъминлаш учун жавобгардир;

- COVID-19 га қарши вакциналарнинг ҳисобини олиб бориш учун жавобгарлик ДПМ нинг бош шифокори томонидан тайинланган катта ҳамширага юклатилади;

- Шунингдек, ДПМда совутиш ўсқуналарини тўғри сақлаш, ташиш, сифатини назорат қилиш, шунингдек эмлашдан сўнг чиқиндиларни тўғри йўқотиш масъулияти ДПМ нинг махсус белгиланган масъул ходимига юклатилади;

- Вилоят санитария-эпидемиология осойишталиги ва жамоат саломатлиги хизматининг ҳудудий бошқармасидан (СЭО ва ЖСХ) вакциналарни эмлаш ўтказиладиган ДПМ (кўп тармоқли поликлиника, оилавий поликлиника)га етказиб бериш учун улар етарли миқдорда термосумкалар ва термоэлементлар билан таъминланган бўлиши керак;

- ДПМларда иммунобиологик воситаларни сақлашга қўйиладиган талаблар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2006 йил 11 апрелдаги 148-сон буйруғига мувофиқ бажарилиши шарт;

- Вакциналар Цельсий бўйича +2 дан +8 даражага ҳароратда (Спутник V -18°C (вектор вакцина)) сақланиши ва ташилиши керак.

- Ҳар қандай босқичда вакциналарни музлатиш қатъиян ман этилади. Вакциналар эмлаш хонасида, совутишларда 1 ойгача муддатда сақланиши мумкин.

- COVID-19га қарши эмлаш жараёнини электрон кузатувини олиб бориш.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ МЕРЫ ИММУНИЗАЦИИ ПРОТИВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Б.Ж. Курбанов

Служба санитарно-эпидемиологического спокойствия и общественного здравоохранения Республики Узбекистан

Резюме

Основная цель проведения иммунизации против COVID-19 является профилактика инфицирования коронавирусной инфекцией. Меры проведения вакцинации против COVID-19 должны проводиться путем распределения лиц, получающих прививку на группы с очень высоким и высоким риском инфицирования данной инфекцией, формирования списка населения по территориям, соблюдения правил и безопасности прививок, случаи противопоказания вакцинации, побочные реакции которые могут возникнуть после вакцинации, хранения вакцин, их расходы и требования отчетности.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, вакцина, профилактика

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ МИКОЗОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ СОЧЕТАННЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Н.Н. Парпиева¹, М.Х. Джурабаева¹, Е.В. Анварова², С.А. Султанов², К.С. Мухамедов², М.С. Утешев¹

¹Республиканский специализированный Научно-практический медицинский центр
Фтизиатрии и пульмонологии, Ташкент, Узбекистан

²Ташкентская Медицинская Академия

EPIDEMIOLOGY, ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF VISCERAL MYCOSES IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS ASSOCIATED WITH HIV-INFECTION

N.N. Parpieva¹, M.Kh. Jurabaeva¹, E.V. Anvarova², S.A. Sultanov², K.S. Mukhamedov², M.S. Uteshev¹

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Phthisiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

²Tashkent Medical Academy

Резюме

В статье приводится обзор эпидемиологических данных о заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, а также распространенности сопутствующей инфекции, провоцируемой основной патологией. Подробно рассмотрены методы диагностики данных заболеваний, в том числе, экспресс-диагностики. По данным авторов, для адекватного лечения и повышения эффективности противотуберкулезной терапии необходимо проводить изучение видового состава и уровней чувствительности к противогрибковым препаратам штаммов дрожжевых грибов, выделенных при диагностике микозов различной локализации у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез; ВИЧ-инфекция; ко-инфекция ВИЧ/ТБ; висцеральные микозы

Abstract

The article provides an overview of epidemiological data, data on the incidence of tuberculosis and HIV infection, as well as the prevalence of concomitant infection provoked by the underlying pathology. Methods for diagnosing these diseases, including express diagnostics, are discussed in detail. According to the authors, for adequate treatment and increasing the effectiveness of anti-tuberculosis therapy, it is necessary to study the species composition and levels of sensitivity to antifungal drugs of yeast strains isolated in the diagnosis of mycoses of various localization in HIV-infected patients with tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, HIV-infection; co-infection with HIV / TB; visceral mycoses.

УДК: 616-002.52: 616.981.21: 616-002.828

1.1. Эпидемиологические данные о заболеваемости туберкулеза и ВИЧ-инфекции

По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), среди 10,4 млн заболевших туберкулезом в 2015 г в мире 1,2 млн – лица, живущие с ВИЧ-инфекцией. К 1,4 млн смертей от туберкулеза, произошедших в мире в том же году, согласно оценке ВОЗ, добавляется 400 тыс. смертей больных ВИЧ-инфекцией, связанных с туберкулезом [12-17].

Развивающаяся эпидемия ВИЧ-инфекции начинает играть отрицательную решающую роль на развитие эпидемиологического процесса при туберкулезе. Показатель «распространенность туберкуле-

за» уменьшается не столько вследствие излечения туберкулеза, сколько вследствие смерти пациентов с туберкулезом от разных причин, прежде всего от ВИЧ-инфекции. В 2015 г. впервые смертность от ВИЧ-инфекции превысила показатель смертности от туберкулеза. К 2020 г. ВИЧ-инфекцию будут иметь 25% и более впервые выявленных пациентов с туберкулезом; в структуре смертности от ВИЧ-инфекции причиной смерти будет туберкулез до 60% случаев; среди умерших пациентов с туберкулезом причиной смерти будет регистрироваться смерть от ВИЧ-инфекции в 1,5 раза чаще, чем смерть от туберкулеза.

По данным ВОЗ, ВИЧ-инфекция и туберкулез относятся к наиболее опасным инфекционным заболеваниям. Эти две инфекции взаимосвязаны друг с другом. Развитию туберкулеза, являющегося главной причиной смертности человечества в течение тысячелетия, способствует эпидемия ВИЧ-инфекции, и в глобальном масштабе туберкулез — одна из главных причин смертности у ВИЧ-инфицированных лиц и больных ВИЧ/СПИДом.

По данным официальной статистики, в Республике Узбекистан по состоянию на 01.01.2014 г. Зарегистрировано 28 250 лиц с ВИЧ-инфекцией. Доля парентерального пути передачи составила— 40,6%, на долю полового пути пришлось— 41,8%, а вертикального пути— 3,4%. Случаи ВИЧ зарегистрированы во всех административных территориях Республики. За отчетный период всего по республике обследовано на ВИЧ 2564463 лиц, из них число вновь зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции составило 4247 (интенсивный показатель на 100 тыс. населения— 14,1). Остается стабильно высокой доля женщин в общей структуре ЛЖВ. В 2013 году среди ЛЖВ женщин было 46,3%, мужчин— 53,6% от числа вновь зарегистрированных случаев. В 2013 году из числа новых зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции 65,2% приходится на население в возрасте 25–49 лет. По географическому распределению, распространенность ВИЧ-инфекции выше в крупных городах республики и в областях, где плотность населения выше. Так, 40% зарегистрированных случаев относятся к г. Ташкент и Ташкентской области (столице и окружающему региону) [3].

1.2. Этиологические предпосылки развития микотических осложнений у больных туберкулезом сочетанных с ВИЧ инфекцией

Оппортунистические микозы за последнее десятилетие стали важной проблемой здравоохранения как в нашей стране, так и во многих странах мира. Рост числа случаев ВИЧ-инфекции, широкое применение иммуносупрессантов, цитостатиков, кортикостероидов, антибиотиков широкого спектра действия, инвазивных диагностических и лечебных процедур — только часть причин, вследствие которых число грибковых инфекций значительно увеличивается [11].

Факторами риска возникновения инвазивных микозов у ВИЧ-инфицированных пациентов являются выраженный иммунодефицит (CD4 меньше 200 кл/мкл), отсутствие антиретровирусной терапии и наличие очагов поверхностного кандидоза [10].

Инвазивные грибковые поражения (микозы) относятся к числу наиболее часто регистрируемых за-

болеваний, как на ранних, так и на поздних стадиях у людей, страдающих ВИЧ-инфекцией. В начале эпидемии ВИЧ-инфекции они обуславливали даже летальные исходы. В 64% случаев грибковые заболевания у ВИЧ-инфицированных представлены монокультурой *C.albicans* с другими видами грибов — 33% [2].

Висцеральные микозы и микогенная аллергия, вызываемые условно патогенными грибами, до середины XX века описывались как спорадические наблюдения. Только с начала пятидесятых годов в связи с применением антибактериальных антибиотиков, цитостатиков и стероидных гормональных препаратов микотически обусловленная заболеваемость стала резко возрастать.

Одним из таких фонов для развития микозов хронических инфекционных заболеваний является туберкулез органов дыхания. Микотическая инфекция может осложнить туберкулез легких в любой его форме и фазе. Можно считать, что микоз — патогенетический и экологический спутник туберкулеза. Как и туберкулез, микоз возникает на фоне иммунодефицита, ему способствует дальнейшее медикаментозное подавление иммунитета у больного [6,9].

Симбиотическое существование микобактерий и колоний грибов создают значительные препятствия для проникновения противотуберкулезных специфических препаратов в инфекционный очаг. Грибковые колонии создают как механические преграды, так и путем ферментативной активности иннактивируют действие противотуберкулезных препаратов [5].

Таким образом, комплексное изучение сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ, в этиологии которых одним из компонентов выступают грибы, безусловно, представляет большой научно-практический интерес. Накопленные к настоящему времени клинко-эпидемиологические данные позволяют говорить о способности грибов, занимающих разное таксономическое положение, образовывать сочетанные формы инфекции с возбудителями многих инфекционных и паразитарных болезней. Особое значение феномен сочетанности имеет в случаях с ВИЧ-инфекцией и СПИД. [1,7].

Вследствие выраженного иммунодефицита, у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и СПИД вероятно развитие тяжелых системных и диссеминированных форм вторичной грибковой инфекции, вызванных представителями родов *Candida*, *Cryptococcus* и другими болезнетворными грибами. (1,4,8,13)

Сложность и значимость проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, важно учитывать вра-

чам, оказывающим помощь больным микозами, поскольку микозы у пациентов с этой сочетанной патологией регистрируются все чаще. (5,14)

Оппортунистические глубокие микозы — группа инфекций, вызванных условно-патогенными (оппортунистическими) грибами, как правило, на фоне иммунодефицита. Распространенные повсеместно оппортунистические грибы обитают во внешней среде, разлагая отмерший органический субстрат или паразитируя на растениях. Грибы-оппортунисты способны также сохраняться в тканях в организме человека и при определенных условиях проявлять патогенные свойства, вызывая различные по локализации и клиническим формам микозы.

Значительная часть различных видов грибов способна заселять легочные и плевральные полости, сформировавшиеся ранее у больных туберкулезом. Так, в содержимом деструктивных полостных образований (каверны, туберкулемы, кисты, аспергиллемы) были обнаружены не только возбудители аспергиллеза (выделено 6 видов), но и грибы родов *Candida* (4 вида), *Penicillium* (2 вида), а также *Alternaria alter-nata*, *Aureobasidium pullulans*, *Cladosporium cladosporioides*, *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium oxysporum*, *Geotrichum candidum*, *Paecilomyces variotii*, *Rhizopus oryzae*. (17)

Кандидоз — антропонозный микоз с контактным механизмом передачи возбудителя, характеризующийся поражением кожи, слизистых оболочек и внутренних органов. Из числа условно-патогенных дрожжевых аспорогенных грибов *Candida* spp. преобладающее значение в патологии человека имеют *Candida albicans*, реже *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis*, *C. stellatoidea* и некоторые другие виды. Кандида — аэробы; они часто являются сапрофитами слизистых оболочек рта, кишечника, влажных, кожи. (11,15)

Риск развития вторичного (оппортунистического) аспергиллеза бронхов и легких у больных туберкулезом органов дыхания определяется как течением самого первичного заболевания легких, вызванного *Mycobacterium tuberculosis*, так и присутствием ряда предрасполагающих факторов. К факторам риска следует отнести: наличие у пациента полостных изменений и бронхоэктазов в легких, различные иммуносупрессивные состояния, длительное применение антибиотиков широкого спектра действия, инвазивные процедуры, а также колонизацию слизистых оболочек дыхательных путей грибами рода *Aspergillus*. (6,13)

К настоящему времени известно уже около 50 видов грибов рода *Aspergillus*, описанных в качестве

этиологических агентов поражений бронхов и легких человека. (16)

Так, колонизация грибами дыхательных путей среди впервые выявленных больных туберкулезом легких высока и достигает 66,7%, в основном это грибы рода *Candida* в титре более 1×10^3 КОЕ/мл, но из них в 14,3% случаев имеется сочетание с другими грибами, в том числе рода *Aspergillus*. (10)

Таким образом, современная прижизненная диагностика оппортунистических инфекций небактериальной природы у больных туберкулезом на фоне ВИЧ/СПИД инфекции в отечественных стационарах не сориентирована на выявление факторов и критериев риска летальных исходов и, как правило, не учитывает происходящих в настоящее время изменений видового состава возбудителей. В условиях глубокого иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией туберкулез нередко сочетается с микозами и чаще протекает без характерных проявлений, изменения на рентгенограмме могут отсутствовать.

1.3. Диагностические особенности выявления микозов у больных туберкулезом сочетанных с ВИЧ инфекцией.

К числу наиболее частых висцеральных микозов у больных с ВИЧ-инфекцией относится пневмоцистная пневмония (ПЦП) вызываемая *Pneumocystis Jiroverci*, одна из самых тяжелых заболеваний, которое при отсутствии своевременного лечения неминуемо приводит к гибели больного. Диагностика ПЦП представляет большие трудности вследствие отсутствия патогномичных клинических симптомов, четких критериев и эффективных лабораторных методов. Проблемы роста числа заболеваний, вызванных микозами рода *Candida* приобретает всё большее значение. Кандидозные поражения у ВИЧ-инфицированных людей встречаются чаще, чем любая другая микозная инфекция. Клинические проявления *Cryptococcus neoformans* могут быть представлены в широком диапазоне - от бессимптомных инфильтратов до тяжелых острых нарушений дыхательной функции. Диагностика *Cryptococcus neoformans* с помощью только клинических методов не возможна ввиду того, его клинические проявления и признаки не имеют абсолютной специфичности.

К вышесказанному можно добавить что, диагноз микозных заболеваний не может основываться исключительно на данных лабораторного исследования, так как многие возбудители могут обнаруживаться у здоровых лиц. Поэтому при висцеральных микозах для постановки диагноза используется комплекс клинико-лабораторного обследования пациента, включающий:

1. Анамнез (применение антибиотиков, иммунодефицитные состояния).

2. Клинические проявления микотической инфекции.

3. Выделение возбудителя с подтвержденным его участием в данном инфекционном процессе:

а) микроскопическое исследование в нативных или окрашенных мазках;

б) выделение возбудителя на питательных средах;

в) серологические методы;

Сравнительная редкость распространенных глубоких микозных поражений, недостаток объективных клиничко-лабораторных данных, позволяющих своевременно заподозрить и подтвердить диссеминированный микоз, также ведут к ошибкам в диагностике и лечении данной патологии.

Анализ мировых данных по оказанию лечебно-профилактической помощи ВИЧ-инфицированным больным с клиническими проявлениями висцеральных микозов показывает целесообразность внедрения и проведения научных исследований с учетом специфики региона (J.Mann, D. Tarautola, 1996, Акбаров А.С., 2004). Кроме того, целесообразно уделение внимания на эффективность фунгицидной терапии, её сочетания с антиретровирусными препаратами и возможности формирования резистентности, что имеет в настоящее время важное значение для Узбекистана.

Анализ литературных данных показал, что в клинической диагностике висцеральных микозов имеются определенные трудности, поскольку грибы, поражая любые органы и ткани человека, придают клиническим проявлениям данного заболевания чрезвычайное многообразие.

Криптококкоз наиболее частый жизнеугрожающий микоз, которому подвержены люди с недостаточностью клеточного иммунитета, в частности, ВИЧ-инфицированные. Заболевание обычно носит генерализованный характер с поражением центральной нервной системы (Кибер Ленинка).

Криптококкоз (Бластомикоз Буссе-Бушке, Сахаромикоз, Торулёз) - заболевание, вызываемое представителем дрожжеподобных грибов рода *Cryptococcus*, относящееся к оппортунистическим инфекциям. У иммунокомпетентных лиц возбудитель локализуется в легких, при иммунодефицитных состояниях происходит генерализация процесса с вовлечением мозговых оболочек, почек, кожи, костного аппарата. Криптококкоз относится к СПИД-маркерным заболеваниям (А.М. Константинова, Чарушина И.П. 2015).

Возбудитель - *Cryptococcus neoformans*. В патологическом материале имеет вид дрожжевых клеток

округлой формы диаметром 3-10 мкм, окруженных прозрачной желатинообразной капсулой шириной до 50 мкм. устойчив во внешней среде.

Криптококк широко распространен в природе, его обнаруживают в помете голубей, воробьев и других птиц, при этом сами птицы не болеют. В высушенном состоянии криптококк может сохраняться в течение многих месяцев. Криптококк обнаруживали на слизистых оболочках здоровых людей в качестве сапрофита. Инфицирование человека происходит воздушно-пылевым путем. Существует две разновидности *C. neoformans*. В Европе и Северной Америке распространен *C. neoformans* var. *neoformans*, а в тропической и субтропической зонах - *C. neoformans* var. *gatti*. Оба варианта патогенны для человека. У больных СПИДом преобладает *C. neoformans* var. *neoformans* (даже в тропических районах, где ранее был распространен только *C. neoformans* var. *gatti*, теперь у ВИЧ-инфицированных встречается преимущественно *C. neoformans* var. *neoformans*). (Портнов А.А. 2000).

Входными воротами инфекции является дыхательный тракт. Аэрозоль, содержащий возбудителя (пыль, отделяемое со слизистых больного или носителя), попав в респираторный тракт, приводит к формированию в легких первичного очага, который у иммуносупрессивных лиц может явиться источником дальнейшей гематогенной диссеминации в органы и ткани. Считается, что инфицирующими являются мелкие, бескапсульные, дрожжеподобные клетки диаметром менее 2 мкм, способные с током воздуха достигнуть альвеол. Предполагается, что базидиоспоры вследствие их малого размера также могут считаться патогенными. В организм человека криптококки могут попасть также через поврежденную кожу, слизистые оболочки, ЖКТ. У иммунокомпетентных лиц болезнь протекает стерто, локально и спонтанно заканчивается санацией организма. Фактором, способствующим развитию криптококковой инфекции, является врожденный или приобретенный иммунодефицит, в основном его клеточного звена. У лиц с сохраненным иммунным статусом возбудитель криптококка, попав в легкие, персистирует там месяцами или годами и лишь при изменившихся условиях (иммуносупрессия) начинает размножаться и диссеминировать в организме, поражая различные ткани и органы. Косвенным доказательством данного положения служит высокая пораженность криптококкозом больных СПИДом (Чарушина И.П., Н.Ф. Филатова 2001).

У ВИЧ-инфицированных криптококкоз протекает почти исключительно в виде тяжелого ме-

нингита и менингоэнцефалита. Криптококковый менингит (80% случаев наблюдают у ВИЧ - инфицированных больных (Дж. Беннетт. КРИПТОКОККОЗ. From Harrison's Principles of Internal Medicine. 14-th edition.))

1.3.1. Методы диагностики микозов

Однако диагностика инвазивных микозов нелегка. Это объясняется не только трудностями в получении культуры грибов, но и в интерпретации результатов исследований, поскольку грибами, как дрожжевыми, так и мицелиальными, возможны колонизация слизистых оболочек, контаминация исследуемых образцов. В связи с этим диагностика инвазивных микозов базируется на комплексном подходе, включающем не только результаты микологических (культуральных) и серологических (определение антигена грибов) исследований, но и клинические симптомы грибковой инфекции, данные вспомогательных методов исследований (компьютерная или магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование). (17)

Для видовой идентификации штаммов дрожжевых грибов наиболее часто используется комплекс общепринятых методик: хромогенные среды «CandiSelect 4», Bio-Rad и «Brilliance Candida Agar», OXOID, Агар Сабуро с глюкозой и хлорамфениколом, среда Никкерсона, агар Чапика-Докса, Хай-Хром селективный агар; тест-системы для биохимических исследований «Auxacolor 2», Bio-Rad и «ELichrom FUNGI», ELITech MICROBIO; макро- и микроморфологические признаки (микроскопия неокрашенных и окрашенных тушью препаратов) на агаризованных питательных средах; темпе-ратурные границы роста (30 оС, 35 оС, 37оС и 42 оС). (8,14,15)

Идентификация грибов, особенно полученных из стерильных локусов, необходима прежде всего для выбора антимикотика и проведения адекватной противогрибковой терапии. Так, *Candida krusei* устойчивы к флуконазолу и менее чувствительны, чем дрожжевые грибы другого вида, к амфотерицину В; *Aspergillus terreus*, *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*), *Trichosporon beigellii*, *Scopulariopsis* spp. резистентны к амфотерицину В; *Mucorales* резистентны к итраконазолу, вориконазолу, *Candida glabrata* проявляет дозозависимую чувствительность к флуконазолу, и при выделении этого вида гриба, даже чувствительных штаммов, дозу флуконазола следует увеличить (взрослым назначают 800 мг вместо 400 мг); *Candida lusitanae* устойчивы к амфотерицину В. (17)

Определение чувствительности к антимикотикам проводится методом микроразведений в бульоне со

средой RPMI 1640 с определением минимальных подавляющих концентраций (МПК) в мкг/мл [система «Sensititre» (колориметрический тест «YeastOne»), TREK Diagnostics Systems]. (9,16)

Таким образом, необходимо изучение видового состава и уровней чувствительности к противогрибковым препаратам штаммов дрожжевых грибов, выделенных при диагностике микозов различной локализации у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом, с целью повышения эффективности противотуберкулезной терапии.

Литература

1. Amiri MRJ, Siami R, Khaledi A. Tuberculosis Status and Coinfection of Pulmonary Fungal Infections in Patients Referred to Reference Laboratory of Health Centers Ghaemshahr City during 2007-2017. *Ethiop J Health Sci.* 2018;28(6):683-690. doi:10.4314/ejhs.v28i6.2
2. Amiri MRJ, Siami R, Khaledi A. Состояние туберкулеза и ко-инфекция легочных грибковых инфекций у пациентов, направленных в референс-лабораторию медицинских центров города Гемшахр в течение 2007-2017 гг. *Ethiop J Health Sci.* 2018; 28 (6): 683-690. DOI: 10.4314 / ejhs.v28i6.2
3. Bansod S, Rai M. Emerging of Mycotic Infection in Patients Infected with Mycobacterium tuberculosis. *World J Med Sci.* 2008;3(2):74-80. <https://pdfs.semanticscholar.org/6857/5341de2343b79d75295800aeb2168efc01b4.pdf>. Accessed October 3, 2019.
4. Bruchfeld J, Correia-Neves M, Källénus G. Tuberculosis and HIV Coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(7):a017871. doi:10.1101/cshperspect.a017871
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Third Informational Supplement. CLSI document M27-S3. CLSI: Wayne, PA., 2008.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Fourth Informational Supplement. CLSI document M27-S4. CLSI: Wayne, PA., 2012: 30 p.
7. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV Infection-Associated Tuberculosis: The Epidemiology and the Response. *Clin Infect Dis.* 2010;50(s3):S201-S207. doi:10.1086/651492
8. Global tuberculosis report, 2016, WHO/HTM/TB/2016.13.
9. Hoog de G. S., Guarro J., Gené J., Figueras M. J. Atlas of clinical fungi. Electronic Ver-sion 3.1 – CBS: Reus, 2011. The Aspergillus Website <http://www.aspergillus.org.uk/>
10. Kulko A., Dreval P. Yeasts and mycelial fungi in lung cavities of tuberculosis patients. 20 th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Vienna, Austria. 10–13 April 2010. Abstracts

- on CD-ROM. Clinical Microbiology and Infection, 2010; v. 16 (2).
11. National Progress Report on Commitment to Combat HIV/AIDS.; 2014.
 12. *Perfect J.R., Dismukes W.E., Dromer F.* Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2010; 50: 291–322.
 13. *Talle M, Hamidu I, Nasir I-A u др.* Распространенность и профиль патогенных микроорганизмов в легких среди ВИЧ-инфицированных пациентов, посещающих Университетскую больницу Майдугури, Нигерия. Египет JInternMed. 2017; 29 (1): 11. DOI: 10.4103 / ejim.ejim_5_17
 14. *Talle M, Hamidu I, Nasir I-A, et al.* Prevalence and profile of pulmonary fungal pathogens among HIV-infected patients attending University of Maiduguri Teaching Hospital, Nigeria. Egypt J Intern Med. 2017;29(1):11. doi:10.4103/ejim.ejim_5_17
 15. TB Country Profile, Uzbekistan.; 2017. https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2F_WHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=UZ&outtype=pdf. Accessed October 3, 2019.
 16. WHO | Global Tuberculosis Report 2018.; 2018.
 17. WHO's global TB database <http://www.who.int/tb/country/data/download/en/>
 18. World Health Organization (WHO/HTM/TB/2009.411). 2009. Geneva,
 19. *Алексеева Л.П.* Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧинфекцией: Автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2008
 20. Атлас грибковых заболеваний. Под ред. К.А. Кауфман, Д.Л. Манделла (Kauffmann C.A., Mandell G.L.). Пер. с англ. под ред. Ю.В. Сергеева. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010: 240 с.
 21. *Бансод С., Рай М.* Появление микотической инфекции у пациентов, инфицированных микобактериями туберкулеза. WorldJMedSci. 2008; 3 (2): 74-80. <https://pdfs.semanticscholar.org/6857/5341de2343b79d75295800aeb2168efc01b4.pdf>. Доступ 3 октября 2019 года.
 22. Большая медицинская энциклопедия. Кандидоз. <http://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/>
 1. *Брухфельд Дж., Коррейя-Невес М., Келлениус Г.* Туберкулез и ко-инфекция ВИЧ. Холодная весна HarbPerspectMed. 2015; 5 (7): a017871. DOI: 10.1101 / cshperspect.a017871
 23. *Владимиров С.К.* Статистическая связь выявляемости ВИЧ инфекции с заболеваемостью туберкулезом и учетом больных туберкулезом в России. Соц. Аспекты здоровья населения. 2008; 3
 24. ВОЗ | Глобальный отчет по туберкулезу 2018 г.; 2018.
 25. *Гашенко А.В.* Совершенствование организации раннего выявления, диспансерного наблюдения и мониторинга туберкулеза, сочетанного с ВИЧинфекцией: Автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2010.
 26. *Гетахун Х., Ганнеберг С., Гранич Р., Нанн П.* Туберкулез, связанный с ВИЧ-инфекцией: эпидемиология и ответ. ClinInfectDis. 2010; 50 (s3): S201-S207. DOI: 10.1086 / 651492
 27. *Гролл А. Х., Уолш Т. Д.* Аспергиллез // Атлас грибковых заболеваний / Под ред. К. А. Кауфман, Д. Л. Манделла. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 133-159.
 28. Диагностика и лечение микозов. Под ред. Д. Р. Хоспентала, М. Дж. Риналди (D.R. Hospelthal, M.G. Rinaldi). Пер. с англ. под ред. Ю.В.Сергеева. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013: 448 с.
 29. Диагностика и лечение микозов. Под ред. Д. Р. Хоспентала, М. Дж. Риналди (D.R. Hospelthal, M.G. Rinaldi). Пер. с англ. под ред. Ю.В.Сергеева. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013: 448 с.
 30. *Ермак Т. Н.* Пневмоцистная пневмония, туберкулез легких и их сочетание у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни 2008; (3): 34-38.
 31. *Залескис Р.* Принципы контроля ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в Европейском регионе. Туберкулез и болезни легких. 2014; 6: 69-70.
 32. Источник: https://meduniver.com/Medical/gematologia/diagnostika_mikozov.html MedUniver
 33. *Климко Н.Н.* Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2е изд., перераб. и доп. — М., Ви Джи Групп, 2008. — 336 с.
 34. *Кожушко М. Ю.* Клинические особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных: лекция / М. Ю. Кожушко, И. В. Евстигнеев // Therapia. – 2010. – № 9 – С. 12–17.
 35. *Конончук О.Н.* Оптимизация выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией и прогнозирование распространенности сочетанной патологии на примере Кемеровской области: Автореф. дис.... канд. мед. Наук. Новосибирск, 2010
 36. *Кулько А.Б.* Туберкулёз и болезни лёгких. Изучение чувствительности к противогрибковым препаратам грибов рода aspergillus– возбудителей бронхолегочных инфекций у больных туберкулезом том 95, № 7, 2017 с.54-60.
 37. *Кулько А.Б.* Успехи медицинской микологии. Микозы у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом: видовой состав дрожжевых грибов и чувствительность к противогрибковым препаратам 2015 С.135-138.
 38. *Кулько А.Б.* Чувствительность к противогрибковым препаратам клинических штаммов грибов рода Candida, выделенных от больных туберкулезом легких. Туберкулез и социально значимые заболева. 2013. № 2: 35-8.
 39. *Ловачева О.В., Корниенко И.И., Кулько А.Б., Словоцкая Л.В., Литвинов В.И.* Лечение итраконазолом в суспензии патологической колонизации грибами дыхательных путей у больных туберкулезом легких

- // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 1. – С. 42–46.
40. Макарова Н.Ю., Кравченко А.В., Юрин О.Г. и др. Особенности этиологии грибковых инфекций у больных ВИЧ-инфекцией и лекарственная устойчивость выявленных грибковых патогенов к флюконазолу. Эпидемиология и инфекционные болезни 2003; (2): 33–35.
 41. Национальный доклад о ходе выполнения декларации о приверженности делу борьбы с ВИЧ/СПИД специальной сессии генеральной ассамблеи ООН. Дата представления: 31 март 2014 года С.29.
 42. Национальный отчет о прогрессе в борьбе с ВИЧ / СПИДом. 2014.
 43. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в России. Tuberculosis and Lung Diseases, Vol. 95, No. 3, 2017 С.13–19.
 44. Парпиева Н.Н., Мухамедов К.С., Якуббеков Т.Ю., Джурабаева М.Х., Массавилов Ш.Ш. Диагностика и лечение висцеральных микозов у больных туберкулезом сочетанных с ВИЧ-инфекцией» Учебно-методическое пособие для резидентов магистратуры медицинских ВУЗов, врачей-фтизиатров и инфекционистов. Ташкент 2010г..
 45. Профиль страны по туберкулезу, Узбекистан.; 2017. https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=UZ&outtype=pdf. Доступ 3 октября 2019 года.
 46. Разработка и реализация стратегии противодействия туберкулезу в России (Ресурсный центр по изучению политики в сфере ВИЧ/СПИДа). Институт демографии Гос. университета Высш. шк. экономики. Демоскоп Weekly. Население и общество (эл. версия). 2008; 327–328. <http://www.demoscope.ru/weekly/2008/0327/analit05.php>
 47. Сарсенбаева М.З. Этиологическая роль различных видов дрожжеподобных грибов рода Candida в развитии кандидоза у больных туберкулезом и особенности микробного синергизма при сочетанных инфекциях: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Алматы, 2006. 24 с.
 48. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Рук. для врачей. – М.: Изд-во Бином. 2008: 480 с.
 49. Стойчакова В.Б. Медицинская микология: руководство для врачей. М: ГЭОТАР-медиа 2008.
 50. Узбекистан | ЮНЭЙДС. <https://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/uzbekistan>.
 51. Фролова О.П., Белякова Е.Ф., Шаркова Т.И., Казенный А.Б. Микозы у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом, подходы к их выявлению. Успехи медицинской микологии. 2016 С. 17–20.
 52. Фролова О.П., Шинкарева И.Г., Казенный А.Б., Новоселова О.А. Мониторинг туберкулеза, сочетанного с ВИЧ инфекцией. Пробл. туб. у больных ВИЧ инфекцией 2009; 9: 12–21.
 53. Хауадамова Г. Т. Выявление системных кандидозов у больных туберкулезом//I конгресс фтизиатров Казахстана. – 2004. – 209 с.
 54. Чарушина И. П. Оппортунистические инвазивные микозы у ВИЧ-инфицированных пациентов. Пермский медицинский журнал. 2015 том XXXII № 1 с.71–77
 55. Шкарин В. В., Саперкин Н.В. Вестник дерматологии и венерологии. Эпидемиология оппортунистических микозов. 2017. (3): 21–31.

ОИВ ВА ТУБЕРКУЛЕЗ ҚЎШМА ИНФЕКЦИЯСИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ВИСЦЕРАЛ МИКОЗЛАРНИНГ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСИ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗИ, ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАШ

Н.Н. Парпиева¹, М.Х. Джурабаева¹, Е.В. Анварова², С.А. Султанов², К.С. Мукхамедов², М.С. Утешев¹

¹Республика ихтисослашган фтизиатрия и пульмонология илмий-амалий тиббиёт маркази

²Тошкент тиббиёт академияси фтизиатрия и пульмонология кафедраси

Хулоса:

Мақолада сил ва ОИВ инфекцияси, шунинdek асосий касаллик туфайли ривожланган қўшма инфекциялар тарқалиши тўғрисида умумий маълумот келтирилган. Муаллифларнинг фикрига кўра, адекват ва тўлақона даволаш ва силга қарши терапиясининг самарадорлигини ошириш учун ОИВ ва сил билан касалланган беморларда ҳар хил локализацияли микозларни ташхислашда ажратилган штаммларнинг антифунгал воситаларга сезувчанлик даражасини ва турини ўрганиш керак.

Калит сўзлар: сил, ОИВ инфекцияси, ОИВ/сил билан биргаликда инфекция, висцерал микозлар.

БЛОКАДА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Б.А. Аляви¹, Л.Т. Даминова², Ш.К. Муминов¹

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт

²Ташкентский государственный стоматологический институт

BLOCKADE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

B.A. Alyavi¹, L.T. Daminova², Sh.K. Muminov¹

¹Tashkent Pediatric Medical Institute

²Tashkent State Dental Institute

Резюме

Данная статья является обзором современных представлений о медикаментозной тактике ведения пациентов с высоким кардиоваскулярным риском в рамках концепции гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как патофизиологической основы сердечно-сосудистого континуума. Рассмотрены базовые принципы фармакологической блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в клинической практике с акцентом на особенностях гидрофильного ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла и преимуществах его применения у больных с коморбидными состояниями.

Ключевые слова: кардиоваскулярная патология, сахарный диабет, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Abstract

This article is a review of modern concepts of drug tactics for managing patients with high cardiovascular risk within the framework of the concept of hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system as the pathophysiological basis of the cardiovascular continuum. The basic principles of pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in clinical practice are considered, with an emphasis on the features of the hydrophilic inhibitor of the angiotensin-converting enzyme lisinopril and the advantages of its use in patients with comorbid conditions.

Keywords: cardiovascular pathology, diabetes mellitus, renin-angiotensin-aldosterone system.

УДК: 577.175.532: 616.11/16

Кардиоваскулярные заболевания ответственны за треть всех смертей в мире, из которых 50% так и или иначе связано с гипертензией и хронической болезнью почек (ХБП). У значительной части больных кардиоваскулярными заболеваниями (до 75%) в качестве фоновой патологии встречается сахарный диабет (СД), который увеличивает риск развития ХБП в связи с микроангиопатией [13].

Лечение кардиоваскулярной патологии направлено на снижение риска смертности от всех причин, кардиоваскулярной смерти, хронической сердечной недостаточности (ХСН), атеротромботических событий. Однако, риск ХБП мало корректируется с фоновой стандартной терапии [7].

Препараты, влияющие на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего

фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) наиболее широко применяются в терапии больных с кардиоваскулярной патологией. Фармакологическая блокада РААС уменьшает выраженность альбуминурии и снижает скорость прогрессирования диабетической нефропатии [16]. В то же время, несмотря на большое количество положительных результатов исследований, эффект иАПФ/БРА на сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин ограничен, было выдвинуто предположение, что необходима более полная блокада РААС. Действительно, комбинация иАПФ и БРА ассоциируется с более эффективным предотвращением развития ХБП V, однако в связи с увеличением частоты побочных эффектов, таких как гипотензия, гиперкалиемия и острое повреждение почек (ОПП), и отсутствием

влияния на риск смерти, эта терапия не рекомендована (James PA, Oparil S, 2014). Причиной этого феномена является физиологическая потребность почек в поддержании нормальной концентрации ангиотензина II для регуляции клубочкового кровотока. Поэтому в условиях массивной блокады РААС увеличивается секреция ренина. Этот механизм определяется как нефроцентрическая реакция на блокаду РААС у больных ХСН [3]. В некоторых ситуациях, например при применении ингибиторов ренина, которые аккумулируются в почечной паренхиме, может наблюдаться экстраренальная активация РААС (Packer M., 1987). В настоящее время иАПФ или БРА рекомендуются в качестве терапии первой линии у больных ХБП в виде монотерапии (Lange S, Fraune C, 2013). Для увеличения их эффективности предложена дополнительная блокада неприлизина.

Неприлизин, или нейтральная нейротензидаза, - трансмембранная цинк-зависимая металлопротеиназа с молекулярным весом порядка 85 кДа. Эта молекула экспрессируется во всех эпителиальных клетках, но в наибольшем количестве – на люминальной стороне проксимальных почечных канальцев. Неприлизин инактивирует гормоны пептидной структуры, такие как глюкагон, брадикинин, ангиотензин, эндотелин-1, окситоцин, нейротензин, натрий уретический пептид (НУП), адреномедуллин (Gee NS и соавт, 1985, Schulz WW и соавт., 1988). Поскольку среди этих веществ есть и вазоконстрикторные и вазодилатирующие субстанции, эффект ингибитора неприлизина зависит от преобладания тех или иных гормонов. Комбинация БРА и ингибитора неприлизина может оказать положительный эффект повышения концентрации НУП, блокируя неблагоприятные эффекты ангиотензина II. БРА предотвращает связывание ангиотензина II с рецепторами 1-го типа, предотвращая РААС-индуцированную вазоконстрикцию, высвобождение альдостерона, стимуляцию САС и ремоделирование миокарда и сосудистой стенки (Ando S, Rahman MA, 1995). НУП противодействует РААС индуцируя натрийурез, способствуя вазодилатации, уменьшая секрецию ренина через второй мессенджер – цГМФ (Han B, Hasin Y., 2003). Таким образом, БРА и ингибция неприлизина вызывают синергический эффект.

Первый препарат нового класса ARNI – LCZ696 – молекула, в составе которой сочетается молекула валсартана и ингибитора неприлизина сакубитрила в молярном отношении 1:1. Сакубитрил полностью метаболизируется в активную форму

(сакубитриллат) путем гидролиза непосредственно после всасывания (Gu J, Noe A, Chandra P, 2010). Время полужизни сакубитрила – 1,4 часа, его активного метаболита – 11,5 часов, валсартана – 9,9 часов. LCZ696 экскретируется с мочой и скорость выведения уменьшается при снижении СКФ [8, 1]. Экскреция валсартана происходит через желчевыводящие пути, поэтому ХБП не влияет на его активность (Waldmeier F, 1997).

Экспериментальная модель гипертензии у крыс показала, что применение ARNI (angiotensin receptor neprilysin inhibitor) способствует снижению артериального давления, уменьшает сосудистое ремоделирование и макрофагальную инфильтрацию, однако исследование не включало сравнение с монотерапией БРА. Обе молекулы по отдельности уменьшали ангиотензин-индуцированную гипертрофию миокарда, при этом валсартан уменьшал активность аккумуляции коллагена в экстрацеллюлярном матриксе, в то время как ингибитор неприлизина не влиял на этот процесс. Комбинация препаратов уменьшала накопление коллагена в большей степени, чем валсартан отдельно [26]. Схожие исследования были проведены на мышах с ишемическим поражением мозга, вызванным окклюзией средней мозговой артерии [2], на мышах с генетически обусловленным сахарным диабетом [25] и гипертонией [21]. В экспериментальных исследованиях также установлено, что важную роль играет соотношение доз препаратов. Так относительная высокая доза ингибитора неприлизина ассоциируется с увеличением концентрации эндотелина -1 в циркулирующей крови, что ассоциируется с повышением артериального давления и нивелированию положительного эффекта лечения на уменьшение степени гипертрофии [20].

Клинические исследования с включением почти 1500 больных продемонстрировали, что комбинация валсартана и сакубитрила увеличивает гипотензивную эффективность терапии по сравнению с монотерапией валсартаном [22]. Причем эффект был дозозависимым до дозы 400мг ARNI, после чего увеличение дозы не ассоциировалось с увеличением эффективности. Частота развития побочных эффектов не различалась в терапевтических группах.

Трайловыми исследования, в которых оценивались различные эффекты ARNI были исследования Ruilope et al. (168 больных с артериальной гипертонией), Ito et al. (32 больных, ХБП), PARADIGM-HF (4187 больных, ХСН со сниженной ФВ ЛЖ) и

PARAMOUNT (149 больных, ХСН с сохранной ФВ ЛЖ). Эффекты блокады РААС были исследованы у больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Комбинация ингибитора неприлизина и иАПФ продемонстрировала 15% снижение смертности и госпитализации по сравнению с монотерапией иАПФ [24]. Однако эта комбинация приводила к увеличению частоты развития ангионевротического отека по сравнению с использованием только эналаприла (Packer M, и соавт, 2002, Kostis JB, Packer M, 2003), что приводило к отмене препаратов. Эти же результаты были подтверждены в исследовании PARADIGM-HF [14], которое включало 8399 больных со средней ФВ ЛЖ 29,5%. Исследование эффекта эналаприла и его комбинации с ингибитором неприлизина было остановлено раньше времени в связи с явным преимуществом эналаприла по снижению скорости прогрессирования ХСН [23, 5] и уменьшением частоты возникновения конечных точек – госпитализации, имплантации приборов циркуляторной поддержки, трансплантации сердца, смерти [17].

Исследование PARAMOUNT посвящено больным ХСН с сохранной ФВ ЛЖ. Для них эффективность РААС блокады не столь явная, однако снижается субъективная выраженность ХСН и увеличивается качество жизни без влияния на конечные точки [6]. Комбинация ARNI способствует снижению артериального давления, диаметра левых камер сердца, уменьшает внутримиокардиальное напряжение, тем самым снижая выработку НУП кардиомиоцитами желудочков. Неприлизин разрушает НУП, однако в крови сохраняется высокая концентрация его неактивного предшественника NT-ProBNP. Применение ингибитора неприлизина снижает концентрацию NT-ProBNP снижая внутримиокардиальное напряжение и увеличивает концентрацию НУП, оказывающего натрийуретическое действие и антагонистические эффекты РААС (Solomon SD et al, 2012, Anand IS, Rector TS, et al 2011, Jhund PS et al, 2014).

Эффект ARNI на частоту смертности и госпитализации у больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ изучается в исследовании PARAGON и PARAGON-HF [19,23]. Эффективность была сопоставимой у больных с СКФ более 60мл/мин и 30-60мл/мин. У больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и фоновым СД, несмотря на снижение риска госпитализации и более выраженное снижение внутримиокардиального напряжения, различия в кардиоваскулярной и общей смертности не выявлено [11]. В отношении маркеров почечного повреждения у больных с

диабетической нефропатией применение ARNI ассоциировалось с достоверным снижением отношения альбумин/креатинин мочи. Интересно, что у больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ отмечалось некоторое статистически достоверное увеличение этого маркера, при достоверном уменьшении скорости снижения СКФ [27]. Увеличение альбуминурии может быть связано с антипролиферативным эффектом терапии на мезангиальные клетки при сохраняющемся поражении эпителия проксимальных почечных канальцев, препятствующем реабсорбции (Pedersen MM et al, 1993, Jacobs EM et al, 1999). У больных сахарным диабетом обнаружено уменьшение риска прогрессирования ХБП до V стадии, что может объясняться торможением пролиферации мезангиума клубочков, накопления коллагена и, соответственно, уменьшение выраженности фиброза [28].

Интересным являются нефрологические аспекты применения ARNI. Сомнения по использованию ARNI у больных ХБП возможно были связаны со способностью БРА увеличивать концентрацию креатинина крови и почечный путь элиминации сакубитрила. Еще одним поводом для осторожного применения комбинации является риск артериальной гипотензии при использовании высоких доз или у исходно нормотензивных пациентов [1]. Причем артериальная гипотензия чаще наблюдается при применении ARNI у больных с высоким уровнем креатинина сыворотки. Однако, говоря о ХБП – у этих больных частой проблемой является артериальная гипертензия – как причина и как осложнение ХБП, в этой ситуации способность ARNI снижать АД является дополнительным бонусом (Sarafidis PA, Sharpe CC, 2012). В японском исследовании [10] у больных ХБП III-IV отмечалось адекватное, безопасное, дозозависимое снижение уровня артериального давления, уровень ингибитора неприлизина в крови больных увеличивался при снижении СКФ. Безопасность применения ARNI и эффект на СКФ изучается в исследовании United Kingdom Heart and Renal Protection III (HARP-III) [9]. Исследование UK HARP-III, в которое вошли больные ХБП было нацелено на сравнительное изучение влияния ирбесартана и валсартан+сакубитрил на прогрессирование ХБП. Обнаружено сопоставимое снижение рСКФ и протеинурии в обеих сравниваемых группах [18].

Ретроспективное когортное исследование [4], включающее больных с ХБП I-IV (100 больных). Всем больным была рекомендована замена иАПФ на ARNI. Исследование продемонстрирова-

ло увеличение рСКФ к 3-му месяцу терапии (с 50 до 53 мл/мин), однако к 6-му месяцу наблюдения рСКФ вновь снизилась до исходных значений. Авторами сделан вывод, что улучшение СКФ связано как с улучшением структурно-функциональных свойств миокарда, так и с эффектом ARNI на процессы гломерулосклероза.

Остаются неизученными вопросы, связанные с мультифакториальным эффектом неприлизина. Неприлизин участвует в деградации множества белков, в частности амилоида-бета1-42. Этот белок участвует в развитии нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера (Iwata N, Tsubuki S, 2000, Karran E, Mercken M, 2011). В связи с этим исследовалась проницаемость гематоэнцефалического барьера для сакубитрила. У здоровых добровольцев применение ARNI в дозе 400 мг/сутки увеличивало концентрацию амилоида бета1-42 в спинномозговой жидкости на 50%, хотя результирующая концентрация не отличалась от уровня, зафиксированного у здоровых лиц [12], однако у больных ХБП, артериальной гипертензией и/или сахарным диабетом проницаемость гематоэнцефалического барьера нарушается и отрицательное влияние ингибции неприлизина может стать неконтролируемым (Iwata N, Tsubuki S, 2001). В то же время у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ожидаемая продолжительность жизни меньше, чем время, требующееся для проявления симптоматики нейродегенеративного поражения, нарушающего качество жизни.

Таким образом, анализ литературных данных показал, что препарат нового класса ARNI, в составе которого сочетается молекула БАР валсартана и ингибитора неприлизина сакубитрила имеет значительный потенциал в лечении больных с кардиоваскулярной патологией.

Литература

1. Ayalasomayajula SP, Langenickel TH, Jordaаn P, Zhou W, Chandra P, Albrecht D, et al. Effect of renal function on the pharmacokinetics of LCZ696 (sacubitril/valsartan), an angiotensin receptor neprilysin inhibitor. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72:1065–73.
2. Bai HY, Mogi M, Nakaoka H, Kan-No H, Tsukuda K, Chisaka T, et al. Pre-treatment with LCZ696, an orally active angiotensin receptor neprilysin inhibitor, prevents ischemic brain damage. *Eur J Pharmacol.* 2015;762:293–8.
3. Balcarek J, Seva Pessoa B, Bryson C, Azizi M,

- Menard J, Garrelds IM, et al. Multiple ascending dose study with the new renin inhibitor VTP-27999: nephrocentric consequences of too much renin inhibition. *Hypertension.* 2014;63:942–50.
4. Borja Quiroga, Antonio de Santos, David Sapiencia, Yamila Saharaui, Vicente Álvarez-chiva. Sacubitril/valsartan in chronic kidney disease, the nephrologist point of view// *Spain Nephrol Jour.-Vol. 39. Issue. 6. November - December 2019.-pages 563-682*
5. Desai AS, McMurray J.J., Packer M., Swedberg K, Rouleau J.L., Chen F., et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J.* 2015;36:1990–7.
6. Emdin CA, Callender T, Cao J, McMurray JJ, Rahimi K. Meta-analysis of large-scale randomized trials to determine the effectiveness of inhibition of the renin-angiotensin aldosterone system in heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;116:155–61.
7. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:957–67.
8. Flarakos J, Du Y, Bedman T, Al-Share Q, Jordaаn P, Chandra P, et al. Disposition and metabolism of sacubitril/valsartan (formerly LCZ696) an angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in healthy subjects. *Xenobiotica.* 2016;46:986–1000.
9. Group UH-IC. Randomized multicentre pilot study of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease: United Kingdom Heart and Renal Protection (HARP)-III-rationale, trial design and baseline data. *Nephrol Dial Transplant.* 2016
10. Ito S, Satoh M, Tamaki Y, Gotou H, Charney A, Okino N, et al. Safety and efficacy of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Japanese patients with hypertension and renal dysfunction. *Hypertens Res.* 2015;38:269–75.
11. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality

- and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail.* 2016;9.
12. *Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasomayajula S, Pal P, Valentin MA, Hinder M, et al.* The effect* of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid-beta concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81:878–90.
 13. *Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al.* A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet.* 2012;380:2224–60.
 14. *McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R., et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004.
 15. Mortality GBD. Causes of death C. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet.* 2015;385:117–71.
 16. *Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al.* Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet.* 2015;385:2047–56.
 17. *Ponikowski P, Voors AA., Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891–975.
 18. *R. Haynes, P.K. Judge, N. Staplin, W.G. Herrington, B.C. Storey, A. Bethel, et al.* Effects of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease.// *Circulation*, 138 (2018), pp. 1505–1514
 19. *R. Shaddy, C. Canter, N. Halnon, L. Kochilas, J. Rossano, D. Bonnet, et al.* Design for the sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with enalapril study of pediatric patients with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction (PANORAMA-HF study).//*Am Heart J*, 193 (2017), pp. 23–34
 20. *Roksnoer LC, Van Veghel R, De Vries R, Garrelds IM, Bhaggoe UM, Friesema EC, et al.* Optimum AT1 receptor-neprilysin inhibition has superior cardioprotective effects compared with AT1 receptor blockade alone in hypertensive rats. *Kidney Int.* 2015;88:109–20.
 21. *Roksnoer LC, van Veghel R, van Groningen MC, de Vries R, Garrelds IM, Bhaggoe UM, et al.* Blood pressure-independent renoprotection in diabetic rats treated with AT1 receptor-neprilysin inhibition compared with AT1 receptor blockade alone. *Clin Sci (Lond)* 2016;130:1209–20.
 22. *Ruilope LM, Dukat A, Bohm M, Lacourciere Y, Gong J, Lefkowitz M.P.* Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet.* 2010;375:1255–66.
 23. *Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al.* Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure with reduced ejection fraction: the prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure (PARADIGM-HF) trial. *Circ Heart Fail.* 2016;
 24. *Solomon S.D, Claggett B, McMurray J.J., Hernandez A.F., Fonarow G.C.* Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1238–43.
 25. *Suematsu Y, Miura S, Goto M, Matsuo Y, Arimura T, Kuwano T, et al.* LCZ696, an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, improves cardiac function with the attenuation of fibrosis in heart failure with reduced ejection fraction in streptozotocin-induced diabetic mice. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:386–93
 26. *von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, Huang L, Webb R, Jordaan P, et al.* Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Heart Fail.* 2015;8:71–8.
 27. *Voors AA, Gori M, Liu LC, Claggett B, Zile MR, Pieske B, et al.* Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients

- with heart failure and preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2015;17:510–7.
28. Wang BH, von Lueder TG, Kompa AR, Huang L, Webb R, Jordaan P, et al. Combined

angiotensin receptor blockade and neprilysin inhibition attenuates angiotensin-II mediated renal cellular collagen synthesis. Int J Cardiol. 2015;186:104–5.

КАРДИОВАСКУЛЯР ПОТОЛОГИЯСИ БОР БЕМОРЛАРДА РЕНИН-АНГИО-ТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОН СИСТЕМАНИНГ БЛОКАДАСИ

Б.А. Аляви¹ Л.Т. Даминова², Ш.К. Муминов¹

¹Тошкент педиатрия тиббиёт институти

²Тошкент давлат стоматология институти

Хулоса

Ушбу мақола ренин-ангиотенсин-алдостерон тизимининг гиперактивацияси концепцияси доирасида юқори юрак-қон томир хавфи бўлган беморларни даволаш учун дори-дармон тактикасининг замонавий усуллари-ни кўриб чиқади. Клиник амалиётда ренин-ангиотенсин-алдостерон тизимини фармакологик блокадасининг асосий тамойиллари кўриб чиқилади, бунда ангиотензинга айлантирувчи фермент лисиноприлнинг гидрофи-лик ингибитори хусусиятлари ва уни коморбид касалликлари бўлган беморларда қўллашнинг афзалликлари таъкидланади.

Калит сўзлар: юрак-қон томир патологияси, қандли диабет, ренин-ангиотенсин-алдостерон тизими.

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ И КЛИНИЧЕСКОЙ МАНИФЕСТАЦИИ ТРОМБОЗА КАВЕРНОЗНОГО СИНУСА

О.И. Орипов¹, Э.Н. Билалов¹, Р.З. Умаров²

¹Ташкентская медицинская академия,

²Ташкентский институт усовершенствования врачей

MODERN INSIGHT OF THE ETIOPATHOGENESIS AND CLINICAL MANIFESTATION OF THE CAVERNOUS SINUS THROMBOSIS

O.I. Oripov¹, E.N. Bilalov¹, R.Z. Umarov²

¹Tashkent Medical Academy,

²Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Republic of Uzbekistan, Tashkent

Резюме

Данная статья представляет несистематизированный обзор литературы, посвященный современному взгляду на основы развития и клиническую манифестацию тромбоза кавернозного синуса. В статье подробно описана структура и физиологическое значения мозговых синусов. Приведены результаты наблюдений зарубежных специалистов за пациентами с данной патологией. Отдельно обобщена информация о тромбозе кавернозного синуса, ассоциированного с коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: мозговые синусы; тромбоз кавернозного синуса; этиология; патогенез; клиника.

Abstract.

This article presents nonsystematic review of literature devoted to modern insight to development and clinical manifestation of cavernous sinus thrombosis. Review fully describes the structure and physiological significance of cerebral sinuses. Results of patient's observation with this pathology by foreign specialists is also presented. Separately was delivered information about cavernous sinus thrombosis associated with coronavirus infection.

Key words: cavernous sinus thrombosis, cerebral sinuses, ethiology, coronavirus infection.

УДК: 616.145.111/119: 616.145.115:616-02:616-092

Введение

Тромбоз кавернозного синуса (ТКС) впервые был описан Брайтом в 1831 году [4]. Он характеризовал его как осложнение эпидуральных и субдуральных инфекций. ТКС, как правило, является поздним осложнением инфекционно-воспалительных процессов в области лица или околоносовых пазух (ОНП). Более редкими причинами являются бактериемия, травма и инфекционно-воспалительные процессы в ухе или зубах. Обычно ТКС протекает молниеносно и имеет высокие показатели заболеваемости и смертности. Последние два десятилетия характеризовались значительным снижением частоты ТКС в связи с появлением новых высокоэффективных антимикробных препаратов [1,3,5].

Эпидемиология. ТКС является относительно редкой патологией, которая развивается относи-

тельно редко. Ее доля от всех случаев тромбозов составляет около 5% [6]. В медицинской литературе было зарегистрировано всего несколько сотен случаев. При этом большая часть этих случаев были зарегистрированы в эпоху «до современной антибиотической эры». В частности, анализ англоязычной литературы за 1940–1988 годы выявил только 88 случаев [6,8]. ТКС затрагивает практически все возрастные группы, но средний возраст больных составляет 22 года. До появления высокоэффективных противомикробных препаратов уровень смертности при ТКС составлял почти 100%. Обычно, смерть наступала в результате септических осложнений или инфекционно-воспалительного процесса в центральной нервной системе (ЦНС) [2,6]. В 21 веке при адекватном лечении смертность при ТКС составляла менее 30%. Одна-

ко, полное выздоровление наблюдается редко, так как около 17-20% пациентов остается с некоторой степенью нарушения зрения, а около 50% с последствиями поражения черепных нервов [1,7,8]. Указанные показатели смертности и заболеваемости, как правило, обусловлены задержкой в диагностике, хирургическом дренировании и введении антибиотиков.

Анатомические особенности кавернозного синуса и его нормальная физиология. Вследствие своих сложных нейроваскулярных анатомических взаимосвязей, ТКС является наиболее серьезным из всех внутричерепных тромбозов. Синусы твердой мозговой оболочки включают в себя сагиттальные, латеральные (поперечный, сигмовидный, каменистый синусы) и кавернозные синусы [4,6].

Кавернозный синус является парным и располагается в основании черепа по боковым поверхностям турецкого седла. Первое анатомическое описание кавернозного синуса дал Г. Фаллопий в 1562 году. Основной функцией кавернозного синуса является обеспечение венозного оттока от головного мозга и глазных яблок, что тем самым регулирует кровообращение внутри черепа и косвенно, внутричерепное давление [1,2].

Основными притоками кавернозного синуса являются верхняя и нижняя глазничные вены, клиновидно-теменной синус и поверхностные средние вены мозга. Отток венозной крови из него в основном осуществляется по верхнему каменистому синусу, который впадает в поперечный синус и нижнему каменистому синусу, который впадает в сигмовидный синус.

При некоторых анатомических вариантах строения правый и левый кавернозные синусы бывают соединены между собой передним и задним межпещеристыми синусами. При таком строении может образоваться «кольцо», которое охватывает турецкое седло со всех сторон. Кавернозный синус также связан анастомозами с венозными сплетениями наружного основания черепа, в частности, с крыловидным сплетением [5,7].

Важное значение кавернозного синуса обусловлено тем, что через него проходят такие анатомические структуры как глазодвигательный, блоковый, глазничный (первая ветвь тройничного нерва), верхнечелюстной (вторая ветвь тройничного нерва), отводящий нервы и внутренняя сонная артерия с сопровождающим её симпатическим сплетением [2,4].

Само название «кавернозный» («пещеристый») синус обусловлено тем, что в его структуре име-

ется большое количество соединительнотканых перегородок, пронизывающих его полость. В развитии специфических клинических симптомов ТКС важное значение имеет топография нервов и сосудов, граничащих с синусом. Глазодвигательный и блоковый нервы проходят в верхней части синуса, верхняя ветвь тройничного нерва проходит в латеральной части синуса, внутренняя сонная артерия с периаартериальным симпатическим сплетением и отводящим нервом - в заднем отделе синуса. К медиальной стенке кавернозного синуса прилегают также гипофиз и стенка клиновидной пазухи. С латеральной стороны с синусом граничит гассеров узел [9,10].

Физиологически некоторые исследователи представляют систему «пещеристый синус — внутренняя сонная артерия» в виде венозного насоса, который улучшает и регулирует венозный отток от структур, располагающихся на внутреннем основании черепа. Подобная функция этой структуры обеспечивается за счёт того, что стенки синуса ригидны, а объём внутрисинусной части внутренней сонной артерии постоянно изменяется в зависимости от пульсовой волны.

Кавернозный синус является важным регуляторным звеном мозгового кровообращения, или своего рода «венозным сердцем», которое активно действует на мозговое венозное и артериальное кровообращение. Синусы также имеют большое значение в циркуляции ликвора, так как они содержат в себе пахионовы грануляции, при помощи которых абсорбируется ликвор. Наличием данной физиологической функции объясняется повышение внутричерепного давления у пациентов с тромбозами синусов. Из мозговых синусов происходит отток крови во внутренние яремные и позвоночные вены, и далее, через брахиоцефальные вены в верхнюю полую вену [1,5,7].

При этом часть венозной крови дренируется через эмиссарии, расположенные внутри плоских костей черепа и соединяющих венозные синусы твердой мозговой оболочки с диплоическими и наружными венами головы. Наличие коллатеральных сосудов между венозными синусами и соединительными венами объясняет отсутствие связи между тяжестью патологического процесса и неврологической симптоматикой. Также наличие коллатералей объясняет возможность полного клинического выздоровления при церебральном венозном тромбозе.

Основные факторы этиопатогенеза при ТКС. При развитии ТКС происходит образование тром-

ба вплоть до полной окклюзии просвета синуса, что сопровождается воспалением его сосудистой стенки. Несмотря на то, что ТКС считается осложнением гнойно-воспалительных процессов в лицевой области, более чем в половине случаев имеет место другой первичный очаг инфекции. Им может быть отиты, мастоидиты, заболевания придаточных полостей лицевого черепа, воспалительные заболевания зубов, челюстей, полости рта, глотки, миндалин, экстракция зуба, нагноительные процессы в области волосистой части головы и остеомиелит шейных позвонков. Неймарк Е.З. в 1975 году наблюдал ТКС, который развился в результате осложнения фурункула в области грудной клетки и на фоне пневмонии. Не исключено, что возможный источник инфекции, вызвавший ТКС может быть множественным. Данные литературы указывают на возможность развития асептического ТКС вследствие ишемического поражения его стенки при атеросклерозе, гипертонической болезни, хотя при этом не исключена и роль латентной инфекции [1,2,6].

Если рассматривать наиболее частых возбудителей, играющих роль в патогенезе ТКС, то, по данным многих источников, *Staphylococcus aureus* является наиболее частым инфекционным агентом, который обнаруживается при данном осложнении. В последние годы подтверждена роль метициллинрезистентного золотистого стафилококка [2,3].

Были также описаны случаи выявления *Streptococcus mitis* и *Staphylococcus lugdunensis* у пациентов с ТКС. Р. Matthews и соавт. [3] в своем исследовании выявили у пациента с ТКС на фоне некротизирующего синусита и периорбитального целлюлита наличие *St. Lugdunensis*, коагулазо-негативного стафилококка, обычно приводящего к развитию эндокардитов и артритов. S. Kutlu и соавт. [4] в своем исследовании обнаружили в ликворе пациента с внутричерепными осложнениями, развившимися вследствие верхнечелюстного синусита, *Streptococcus mitis*, который является представителем микрофлоры ротоглотки, пищеварительного тракта и женской половой системы.

Известно, что к развитию ТКС может привести грамотрицательная и анаэробная флора. В частности, был описан случай септического ТКС, который был вызван *Campylobacter rectus* - грамотрицательной анаэробной бактерией, приводящей к заболеваниям периодонта. Грибы в качестве возбудителей встречаются сравнительно редко. Чаще всего выявляются *Aspergillus fumigates*, *Rhizopus*

species и *Mucormycosis*. Также был описан клинический случай септического ТКС, который вызван туберкулезной инфекцией. Наиболее часто ТКС развивается как осложнение фурункула носа (50%), воспалительных процессов в клиновидной и этмоидальной пазухах (30%) и патологиях ротовой полости и уха (10%) [3,4].

Если рассматривать патогенетические факторы, предрасполагающие к развитию ТКС, то наиболее важными из них являются наследственные и приобретенные тромбофилии. Эта группа патологических состояний, которые характеризуются повышенной склонностью к развитию тромбозов кровеносных сосудов, в основе которых лежат нарушения в различных звеньях системы гемостаза и гемореологии. Наиболее часто на практике встречаются клинические варианты тромбофилий, обусловленных дефицитом антитромбина III, белка S, белка C, лейденской мутацией V фактора. Последний тип тромбофилии характеризуется повышением концентрации V фактора в крови и проявляется рецидивирующими венозными тромбозами и эмболиями. Помимо указанных факторов следует также отметить тромбозы на ранних сроках беременности и тромбозы на фоне приема оральных контрацептивов, при которых риск повышается в 4—6 раз, у женщин. Указанные причины также могут приводить к развитию ТКС [5,7,9].

С точки зрения патогенеза, в основе тромбоза лежит 3 основных механизма, включающих повреждение сосудистой стенки (в данном случае вены), изменение реологических свойств крови в виде замедления кровотока и изменение состояния гемостаза. При септическом ТКС повреждение сосудистой стенки обусловлено непосредственным действием инфекционного агента. При этом воспалительный процесс начинается с венозной стенки, затем постепенно в поврежденной зоне развивается адгезия и агрегация тромбоцитов с последующим образованием первичного тромбоцитарного тромба. Тромб, который образуется при этом плотно фиксируется на стенке сосуда в зоне воспаления, а воспалительный процесс может распространяться на пери- и паравазальную клетчатку, вызывая пери- и парафлебит [1,6,8].

К дальнейшему «росту» тромба приводит отсутствие клапанов в лицевых венах, замедление тока крови и существование многочисленных перегородок в самой полости пещеристого синуса. Дальнейшее распространение тромба из синусов по более мелким сосудам может вызывать венозную обструкцию, приводить к повышению гидро-

статического давления в проксимальных венах и капиллярах, способствовать развитию церебрального отека, ишемии и инфаркту головного мозга. В некоторых случаях ТКС может манифестировать только развитием отека вещества мозга без развития инфаркта или же вообще не вызывать макроскопически определяемых повреждений вещества мозга. В большинстве случаев тромбы подвергаются полному лизису и реканализации с частичным восстановлением проходимости вен или их фиброзной организацией [2,9].

Клиника. Клинические симптомы ТКС разнообразны и определяются распространенностью тромбоза, скорости окклюзии вен, возраста пациентов и этиологических факторов, которые его вызывают. Наиболее часто встречающимся симптомом на начальной стадии является головная боль, которая наблюдается у 80% пациентов. Головная боль сочетается с отеком диска зрительного нерва и служит проявлением синдрома внутричерепной гипертензии. Следует отметить, что головная боль является неспецифическим признаком ТКС, так как она может быть любой интенсивности, диффузной или локальной, постоянной или интермиттирующей, с острым, подострым или хроническим началом и нередко сопровождается развитием тошноты и рвоты. При развитии флебита мозговых вен наблюдается усиление головных болей в ночное время в горизонтальном положении, появляются преходящие отеки и гиперемия под глазами, а также шум в голове. Отек диска зрительного нерва наблюдается примерно у половины пациентов с ТКС и обусловлен повышенным внутричерепного давления [4,10].

На фоне выраженного воспалительного процесса, повышения температуры, нейтрофильного лейкоцитоза и ускорения СОЭ, развиваются симптомы местного нарушения венозного оттока в виде экзофтальма, выраженного отека мягких тканей глазницы, синюшности кожных покровов и хемоза.

Неврологическая симптоматика проявляется наличием симптомов синдрома верхней глазной щели с парезом III, IV, VI и первой ветви V черепно-мозговых нервов. Клинически поражение черепно-мозговых нервов проявляется птозом, развитием болевой офтальмоплегии, нарушением чувствительности роговицы и кожи надглазничной области. У некоторых пациентов диагностика может быть затруднена в случаях медленного развития симптомов с изолированным поражением глазодвигательного или блокового нервов [6,7].

Достаточно часто имеет место нарушение сознания пациентов, на фоне которого развиваются очаговая мозговая симптоматика в виде парезов или параличей конечностей, афазии, фокальных или генерализованных эпилептических приступов и др. Нередко односторонний процесс через небольшой промежуток времени могут перейти в двусторонний. Это обусловлено тем, что венозные сплетения имеют анастомозы, которые пересекают среднюю линию. Также может развиваться ригидность шейных мышц. В случаях, когда ТКС имеет двусторонний характер, процесс протекает в особенности тяжело. При этом процесс может распространяться и на смежные пазухи. Необходимо отметить, что неврологических проводниковых симптомов при ТКС не наблюдается [3,5,7].

К осложнениям ТКС относятся: отек головного мозга; формирование инфарктов и геморрагических осложнений; тромбофлебит ретинальных вен; гнойный менингит; абсцесс мозга; метастатические абсцессы в легких; септическая пневмония; эндокринные нарушения (гипопитуитаризм); эпилептический статус; тромбоэмболия легочной артерии; снижение остроты зрения.

ТКС ассоциированный с коронавирусной инфекцией. Как было сказано выше, ТКС является достаточно редкой патологией и в литературе практически нет публикаций, посвященных анализу большой выборки случаев. Пандемия коронавирусной инфекции, которая продолжается во всем мире на протяжении последних месяцев показала, что возбудитель способен приводить к развитию особой формы коагулопатии. В связи с этим на территории нашей Республики период пандемии было зарегистрировано более 200 случаев ТКС у пациентов, перенесших COVID-19.

Наблюдения за этими пациентами показали, что ТКС отличался «пестрой» клинической картиной и тяжелым течением с высоким показателем летальности (до 75%), что отличает его от классических форм этого осложнения. Выявлено, что при ТКС, ассоциированном с коронавирусной инфекцией, происходит развитие более выраженного гнойно-некротического процесса в полости носа, околоносовых пазухах и орбите, что сопровождалось более частым переходом воспалительного процесса на лобные доли головного мозга с развитием лобного энцефалита или абсцесса с тяжелой неврологической симптоматикой. Офтальмологические проявления ТКС носили стойкий характер и почти в 100% случаев даже при благоприятном исходе у пациента развивалась инвалидизация в

связи с утратой функциональной способности органа зрения.

Вместе с тем, следует отметить, что основы развития ТКС при COVID-19 остаются неясными. Так как в настоящее время достаточно изучены лишь общие предрасполагающие факторы развития тромбоза при коронавирусной инфекции в виде системной коагулопатии и васкулита. При этом остается непонятным, что, помимо анатомических особенностей самого синуса и вен челюстно-лицевой области является специфическим местным фактором, который способствует развитию ТКС.

Литература

1. Берест И.Е., Миронец С.Н. Септический тромбоз кавернозного синуса. Вестник оториноларингологии. 2017;6:72-76.
2. Cho J.Y., Kim H.M., Ryu J.Y. Cavernous sinus thrombosis progression from trismus. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2015;41(1):43-47.
3. Matthews P.C., Lazarus R., Prothro A., Milford C., Bowler C.J.W. Acute necrotizing sinusitis caused by *Staphylococcus lugdunensis*. J Clin Microbiol. 2011;49(7):2740-2742.
4. Kutlu S., Sacar S., Cevahir N., Turgut H. Community acquired *Streptococcus mitis* meningitis: a case report. Int J of Infect Dis. 2008;12(6):107-108.
5. Chick R.S., Glisson J.K., Pierce S. Bilateral cavernous sinus thrombosis following community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a case report and review of the literature. J Miss State Med Assoc. 2010;51(11):317-320.
6. Dinaker M., Sharabu C., Kattula S.R., Kommalapati V. A case of cavernous sinus thrombosis with meningitis caused by community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. J Assoc Physicians India. 2014;62(5):436-438.
7. Frank G.S., Smith J.M., Davies B.W., Mirsky D.M., Hink E.M., Durairaj V.D. Ophthalmic manifestations and outcomes after cavernous sinus thrombosis in children. JAAPOS. 2015;19(4):358-362.
8. Weerasinghe D., Lueck C.J. Septic cavernous sinus thrombosis: case report and review of the literature. Neuroophthalmology. 2016;40(6):263-276.
9. Mahdiah A., Azadeh K., Mahbubeh T., Parisa A. Septic Cavernous Sinus Thrombosis: A Case Report. Iran Red Crescent Med J. 2016;18(8):34961.
10. Charbonneau F., Williams M., Lafitte F. et al. No more fear of the cavernous sinuses! Diagn Interv Imaging. 2013;94:1003-16.

КАВЕРНОЗ СИНУС ТРОМБОЗИНИНГ ЭТИОПАТОГЕНЕЗИ ВА КЛИНИК МАНИФЕСТАЦИЯСИ ХАҚИДА ЗАМОНАВИЙ ТУШУНЧА

О.И. Орипов¹, Э.Н. Билалов¹, Р.З. Умаров²

¹Тошкент тиббиёт академияси,

²Тошкент врачлар малакасини ошириш институти

Хулоса

Ушбу мақолада каверноз синус тромбозининг замонавий ривожланиши ва клиник кўринишлари ҳақидаги адабиётлар шарҳи тақдим этилади. Мақолада бош мия синусларининг тузилиши ва уларни физиологик аҳамияти батафсил баён этилган. Ушбу патологияга чалинган беморларни хорижий мутахассисларнинг кузатувлари натижалари келтирилган. Коронавирус инфекцияси билан боғлиқ каверноз синус тромбози тўғрисида маълумот алоҳида умумлаштирилган.

Калит сўзлар: бош мия синуси, каверноз синус тромбози, этиология, патогенез, клиника.

К публикации принимаются статьи, касающиеся всех аспектов организации и оказания экстренной медицинской помощи, соответствующие следующим требованиям:

1. Статьи могут быть на узбекском, русском или английском языке.

2. Статьи должны быть набраны в текстовом редакторе, таком как Microsoft Word, с использованием шрифта Times New Roman размером 12 пунктов, с полуторным межстрочным интервалом, с полями по 2 см, с выравниванием по ширине и в ориентации «книжная» («портрет»). Интервалы между абзацами должны отсутствовать. Первая строка абзаца – отступ на 15 мм.

3. Статьи должны быть отпечатаны в 2-х экземплярах на одной стороне листа формата A4 (210 x 297 мм).

4. Объем статьи не должен превышать 8 страниц (одна страница не более 2500 знаков с пробелами), включая таблицы (не более 3), рисунки (не более 5) и список литературы (не более 20 источников для оригинальной статьи и 40 – для обзора литературы).

5. Обязательным является дублирование статьи на любом электронном носителе.

6. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, не допускается.

7. На 1-й странице указывается название, инициалы, фамилия автора, полное название учреждения, из которого выходит статья, звание и ученая степень руководителя учреждения. Если авторы статьи работают в разных организациях, необходимо с помощью меток соотнести каждого автора с его организацией. В конце статьи обязательны подписи всех авторов с координатами того из них, с которым редакция может вести переписку (адрес, эл.почта и телефон).

8. Структура статьи: введение, материал и методы, результаты и обсуждение, выводы или заключение, список литературы. Введение должно быть ясным и сжатым. Особое внимание необходимо уделить разделу «Результаты и обсуждение», в котором необходимо провести анализ результатов собственных исследований. Желательно сравнение полученных результатов с данными других авторов.

9. Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы. Список литературы на опубликованные работы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы. За точность приведенных литературных источников и правильность их оформления ответственность несет автор.

10. Таблицы должны иметь заголовки и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Данные таблиц должны соответствовать цифрам в тексте. Не следует повторять в тексте все данные из таблиц.

11. При возможности размер рисунка должен соответствовать ширине одной колонки текста (82 мм). В случае необходимости каких-либо обозначений они должны быть сделаны на втором экземпляре рисунка. Рисунки не должны повторять материалов таблиц и должны быть представлены в виде отдельных файлов исключительно в форматах *.jpg, *.gif или *.png с разрешением не менее 600 dpi. Все цветные рисунки необходимо сохранять в CMYK (но не RGB) формате: это является гарантией того, что печатный вариант рисунков будет наиболее точно соответствовать представленному. Имена файлам рисунков присваиваются по аналогии с именами файла текста статьи. Например: Usmanov_2_ris_4.jpg.

12. К рукописи необходимо приложить сопроводительное письмо учреждения, из которого выходит работа, с визой руководителя на первой странице.

13. Объем аннотации на русском, английском и узбекском языках не должен превышать 100 слов и отражать наиболее существенные фактические данные без употребления аббревиатур.

14. Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право редактирования статей, а также изменения стиля оформления, не оказывающих влияния на содержание, для адаптации их к рубрикам журнала.

15. Представляющую интерес статью редколлегия может вернуть автору с замечаниями для доработки. Кроме того, редакция может потребовать от автора предоставления исходных данных, с использованием которых были получены описываемые в статье результаты, для оценки редактором или рецензентом степени соответствия исходных данных содержанию статьи. Датой поступления статьи считается день получения от автора окончательно подготовленной к печати статьи.

16. В одном номере может быть напечатана только одна статья от первого автора.

17. Статьи, оформленные с нарушением правил, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

Статьи следует направлять по адресу:

100011, Ташкент, ул. Навои, 4,

Тел.: (99871) 241 06 71, Факс: 78-1504605

uzmedicine@mail.ru

Қуйидаги талабларга жавоб берувчи, барча ташкилий ва тез тиббий ёрдам кўрсатишга тааллуқли мақолалар нашрга қабул қилинади:

1. Мақола ўзбек, рус ёки инглиз тилида бўлиши мумкин.

2. Мақола компьютер матнида терилган, Microsoft Wordда, шрифти Times New Roman, ўлчами 12, хат ораси 2 ва 1,5 см интервалли, энига тўғриланган ҳолда, китобга ўхшаш (портрет) бўлиши керак.

Абзац орасида интервал бўлиши керак эмас. Биринчи абзац хати – 15 мм дан сўнг.

3. Мақола 2 нусхада, А4 форматда (210 x 297 мм) тақдим этилиши керак.

4. Мақола ҳажми жадвал, схема, расм ва адабиёт рўйхатини (оригинал мақола учун 20 та ва обзор мақола учун 40 та манба) қўшган ҳолда 8 варақдан (1 бет очиқ жой билан бирга 2500 белгидан) ошмаслиги керак.

5. Мақоланинг албатта электрон нусхаси бўлиши керак.

6. Бошқа журналларга юборилган, лекин чоп этилмаган мақолалар қабул қилинмайди.

7. Мақоланинг биринчи бетига мақола номи, муаллиф исми-шарифи, ташкилотнинг тўлиқ номи, ташкилот раҳбарининг унвони ва илмий даражаси кўрсатилиши керак. Агар мақола муаллифлари ҳар хил ташкилотда ишласалар, унда ҳар бир муаллиф қайси ташкилотдан эканлиги махсус белги билан кўрсатилиши керак. Қўлёзмада муаллифлар имзоси ва улар билан боғланиш йўллари (манзил, электрон почта ва телефон) бўлиши керак.

8. Мақола тузилиши: кириш қисми, материал ва усуллар, натижа ва муҳокама, хулоса ва ниҳоят, адабиётлар рўйхати. Кириш қисми аниқ ва қисқа бўлиши керак. Хусусий изланишларнинг натижаси берилган «натижа ва муҳокама» бўлимига кўпроқ аҳамият берилиши лозим. Олинган натижалар бошқа муаллифлар маълумотлари билан солиштирилган бўлгани маъқул.

9. Библиографик манба мақола матнида адабиёт рўйхати бўйича рақамланган тартибда квадрат қавс ичида берилиши керак. Адабиёт рўйхати чоп этилади-

ган ишда алифбо бўйича тузилади – аввал маҳаллий, кейин чет эл муаллифлари. Берилган адабиётларнинг аниқлиги ва унинг тузилишининг тўғрилигига муаллиф жавобгар.

10. Жадвалнинг сарлавҳаси ва катاكلари аниқ кўрсатилган, ўқиш учун қулай бўлиши керак. Жадвал маълумотлари матндаги рақамларга тўғри келиши керак. Жадвалдаги ҳамма маълумотлар матнда такрорланмаслиги лозим.

11. Расмлар алоҳида файлда, *jpg, *gif ёки *png форматида 600 dpi дан кам бўлмаслиги керак – бу расмнинг аниқ кўрсатилишига кафолат беради. Расм файлининг номи мақола матнининг номи билан аталади: масалан, Usmanov_2_ris_4.jpg.

12. Қўлёзмада ташкилотнинг йўлланмаси бўлиши шарт, бунда раҳбарнинг имзоси биринчи бетига қўйилади.

13. Аннотация ҳажми 150 та сўздан ошмаслиги ва аббревиатурасиз аниқ бўлиши, бир абзацда рус, инглиз ва ўзбек тилларида ёзилиши керак.

14. Ҳамма юбориладиган ишлар илмий тақриздан ўтади. Таҳририят мақолаларни таҳрирлаш ҳуқуқини ўзига қолдиради, мақола сарлавҳасига мувофиқ равишда ҳамда мазмунига таъсир қилмайдиган ҳолда ўзгартириш ҳуқуқига эга.

15. Таҳрир ҳайъати қизиқарли мақолани қайта ишлаш учун танқидий мулоҳазалари билан муаллифга қайтариши мумкин. Бундан ташқари, муҳаррир ёки тақризчи талабига кўра муаллифдан бирламчи маълумотларни кўрсатишни талаб қилиши мумкин. Мақолани қабул қилиш санаси ўшбу мақоланинг охириги ўзгартирилган нусхаси келиб тушган кун ҳисобланади.

16. Бир сонда биринчи муаллифнинг фақат битта мақоласи чоп этилади.

17. Қоида бўйича тузилмаган мақолалар қабул қилинмайди ва муаллифга қайтарилмайди.

Мақолани қуйидаги манзилга юбориш мумкин:
100011, Ташкент шаҳри, Навоий кўчаси 4,
Тел.: (99871) 241 06 71, Факс: 78-1504605
uzmedicine@mail.ru