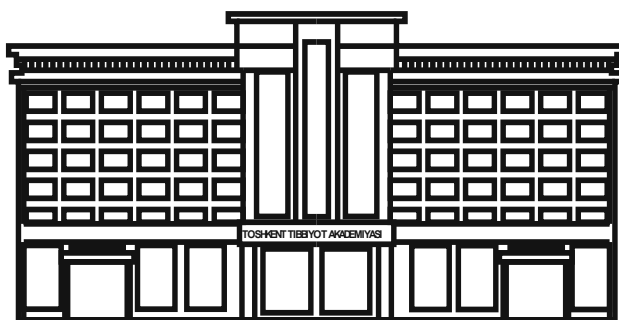


ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2018 №3

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI  
**АХВОРОТНОМАСИ**



**ВЕСТНИК**  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент



Выпуск набран и сверстан на компьютерном издательском комплексе

редакционно-издательского отдела Ташкентской медицинской академии

Начальник отдела: М. Н. Аслонов

Редактор русского текста: О.А. Козлова

Редактор узбекского текста: М.Г. Файзиева

Редактор английского текста: Х.А.Расулова

Редактор-дизайнер: Ш.П. Аширова

С. Э. Тураева

Компьютерная корректура: З.Т. Алюшева

Учредитель: Ташкентская медицинская академия

Издание зарегистрировано в Ташкентском Городском управлении печати и информации

Регистрационное свидетельство 02-00128

Журнал внесен в список, утвержденный приказом № 201/3 от 30 декабря 2013года реестром ВАК в раздел медицинских наук

Рукописи, оформленные в соответствии с прилагаемыми

правилами, просим направлять по адресу:

100109, Ташкент, ул. Фароби, 2, Главный учебный корпус ТМА, 4-й этаж, комната 444.

Контактный телефон: 214 90 64

e-mail: rio-tma@mail.ru

rio@tma.uz

Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 9,75.

Гарнитура «Cambria».

Тираж 150.

Цена договорная.

Отпечатано на ризографе редакционно-издательского отдела ТМА.

100109, Ташкент, ул. Фароби, 2.

## ВЕСТНИК ТМА № 3, 2018

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

проф. Л.Н. Туйчиев

Ответственный секретарь

проф. Иноятова Ф.Х.

### ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

акад. Аляви А.Л.,

проф. Билалов Э.Н.,

проф. Гадаев А.Г.,

акад. Даминов Т.А.,

акад. Каримов Ш.И.,

проф. Комилов Х.П.,

акад. Курбанов Р.Д.

проф. Мавлянов И.Р.,

акад. Назыров Ф.Г.

проф. Нажмутдинова Д.К.,

акад. Соатов Т.С.

проф. Тешаев О.Р.,

проф. Ходжибеков М.Х.

проф. Шайхова Г.И.

### Члены редакционного совета

проф. Акилов Ф.О. (Ташкент)

проф. Аллаева М.Д. (Ташкент)

проф. Ахмедов Р.М. (Бухара)

проф. Аюпова Ф.М. (Ташкент)

проф. Гиясов З.А. (Ташкент)

проф. Ирискулов Б.У. (Ташкент)

проф. Каримов М.Ш. (Ташкент)

проф. Каюмов У.К. (Ташкент)

проф. Исраилов Р.И. (Ташкент)

проф. Охунов А.О. (Ташкент)

проф. Парпиева Н.Н. (Ташкент)

проф. Рахимбаева Г.С. (Ташкент)

проф. Ризамухамедова М.З. (Ташкент)

проф. Сабиров У. Ю. (Ташкент)

проф. Сабирова Р. А. (Ташкент)

проф. Халиков П.Х. (Ташкент)

проф. Хамраев А.А. (Ташкент)

проф. Ходжибеков М.Х. (Ташкент)

проф. Холматова Б.Т. (Ташкент)

проф. Шагазатова Б.Х. (Ташкент)

проф. Шомирзаев Н.Х. (Ташкент)

# HERALD TMA № 3, 2018

## EDITORIAL BOARD

### Editor in chief

**prof. L.N. Tuychiev**

### Responsible secretary

prof. F.Kh.Inoyatova

## EDITORIAL TEAM

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

## EDITORIAL COUNCIL

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

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

Editorial board of Tashkent Medical Academy

Head of the department: M.N. Aslonov

Russian language editor: O.A. Kozlova

Uzbek language editor: M.G. Fayzieva

English language editor: X.Rasulova

Designer - editor: Sh.P. Ashirova

S.E.Turayeva

Corrector: Z.T. Alyusheva

Organizer: Tashkent Medical Academy

Publication registered in editorial and information  
department of Tashkent city

Registered certificate 02-00128

Journal approved and numbered under the order 201/3 from 30 of  
December 2013 in Medical Sciences department of Supreme Attestation

Commission

Completed manuscripts please send following address:

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

Contact number: 71- 214 90 64

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

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

Listening means «Cambria».

Circulation 150.

Negotiable price

Printed in TMA editorial and publisher department  
risograph

2 Farobiy street, Tashkent, 100109.

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENT

НОВЫЕ ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ	NEW PEDAGOGICAL TECHNOLOGIES	
<b>Тўйчиев Л.Н., Охунув А.О.</b> Возможности использования технологий вебинар в кооперировании учебного процесса филиалов Ташкентской медицинской академии	<b>Tuychiev L.N., Okhunov A.O.</b> POSSIBILITIES OF USING THE WEBINAR TECHNOLOGIES IN COOPERATION OF EDUCATIONAL PROCESS IN THE BRANCHES OF TASHKENT MEDICAL ACADEMY	8
<b>Марасулов А.Ф., Базарбаев М.И.</b> Подход к реализации проблем обучения курсу «Математическое моделирование в биологии и медицине»	<b>Marasulov A.F., Bazarbayev M.I.</b> APPROACH TO THE IMPLEMENTATION OF TRAINING PROBLEMS IN THE COURSE "MATHEMATICAL MODELING IN BIOLOGY AND MEDICINE"	12
ОБЗОРЫ	REVIEWS	
<b>Ашурова У.А., Зейтуллаева Э.Р., Атанязова Г.Д.</b> Современные методы индукции родов	<b>Ashurova U.A., Zeytullayeva E.R., Ataniyazova G.D.</b> MODERN METHODS OF LABORINDUCTION	17
<b>Бакиева Ш.Р., Рахимова В.Ш.</b> Эндокринные заболевания, встречающиеся при вирусном гепатите С, как внепеченочные проявления	<b>Bakieva Sh. R., Rakhimova V.Sh.</b> ENDOCRINE DISEASES FOUND IN HEPATITIS C AS EXTRA HEPATIC MANIFESTATIONS	21
<b>Бригида К.С., Исmoilов У.Ю., Мирзаев У.Х.</b> Ранняя диагностика гепатоцеллюлярной карциномы при вирусных гепатитах	<b>Brigida K.S, Ismoilov U.Yu., Mirzaev U.Kh.</b> EARLY DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN VIRAL HEPATITIS	27
<b>Исмаилова З.А., Убайдуллаева З.И.</b> Проблема дефицита железа в донорстве	<b>Ismailova Z.A., Ubaydullaeva Z.I.</b> PROBLEM OF IRON DEFICIENCY IN DONORS	32
<b>Назирова Ф.Г., Акбаров М.М., Сайдазимов Э.М., Нишанов М.Ш., Хакимов Ю.У., Сирожиддинов К.К.</b> Современные тенденции и эволюция взглядов в хирургии объёмных образований печени	<b>Nazirov, F.G., Akbarov, M.M., Saydazimov, E.M., Nishanov, M.Sh., Khakimov, Yu.U., Sirozhiddinov, K.K.</b> CURRENT TRENDS AND EVOLUTION OF VIEWS ON THE SURGERY OF THE VOLUMETRIC FORMATIONS OF THE LIVER	38
<b>Садыков Р.Р., Бабажонов А.Б., Палымбетова Д.Н.</b> Рубцы: морфогенез, классификация, диагностика и лечение	<b>Sadykov R.R., Babajonov A.B., Palymbetova D.N.</b> SCARS: MORPHOGENESIS, CLASSIFICATION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SCARS	43
<b>Сарнацкая В.В., Арипова Д.Ш., Михайловский С.В., Касымов Ш.З.</b> Новые методы выведения белковосвязанных токсинов из плазмы у уремических больных	<b>Sarnatskaya V. V., Aripova D. Sh., Mikhailovsky S. V., Kasimov Sh. Z.</b> NEW APPROACHES TO THE REMOVAL OF PROTEIN-BOUND TOXINS FROM BLOOD PLASM OF UREMIC PATIENTS	50
<b>Хайрединова И.И., Ашуров З.Ш.</b> Цитохром Р 450 и метаболизм трамадола	<b>Khayredinova I.I, Ashurov Z.Sh.</b> CYTOCHROME P 450 AND THE METABOLISM OF TRAMADOL	55
<b>Шарипова В.Х., Алимов А.Х., Валиханов А.А.</b> Современное состояние проблемы послеоперационной когнитивной дисфункции	<b>Sharipova V.H., Alimov A.H., Valihanov A.A.</b> CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION	60
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА	EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE	
<b>Ахмедова С.М., Миршаропов У.М., Тиябов И.А.</b> Кинмикс таъсирида миокард деворининг ўзгариши	<b>Ahmedova SM, Mirsharopov U.M., Tilyabov I.A.</b> CHANGES IN THE WALLS OF THE MIOCARDIUM UNDER THE INFLUENCE OF KINMIKS	66

<b>Иноятова Ф.Х., Рахманов А.Х., Курбанова Н.Н., Асланова А.Х.</b> Влияние новых гепатопротекторов на детоксицирующую функцию печени крыс при ее остром токсическом поражении	<b>Inoyatova F.Kh., Rakhmanov A.Kh., Kurbanova N.N., Aslanova A.Kh.</b> THE EFFECT OF NEW HEPATOPROTECTORS ON THE DETOXYFING FUNCTION OF THE RAT LIVER IN ITS ACUTE TOXIC DAMAGE	<b>70</b>
<b>Исраилов Р.И., Хидоятова М.Р., Ярмухамедова Г.Х.</b> Влияние кавергала на морфологические изменения в стенке сердца кроликов с метаболическим синдромом	<b>Israilov R.I., Khidoyatova M.R., Yarmuhamedova G.H.</b> THE INFLUENCE OF A CAVERGAL ON THE MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE WALL OF THE HEART OF RABBITS WITH A METABOLIC SYNDROME	<b>74</b>
<b>Исроилов А.А.</b> Влияние препарата реоамбрасол на показатели эндогенной интоксикации при гелиотриновом поражении печени	<b>Israilov A.A.</b> THE EFFECT OF RHEOAMBRASOL ON THE ENDOGENOUS INTOXICATION INDICES IN CASE OF HELIOTRIN LIVER DAMAGE	<b>78</b>
<b>Камилова И.А.</b> Исследование острой и субхронической токсичности лекарственного средства Баксергель	<b>Kamilova I.A.</b> THE STUDY OF ACUTE AND SUBCHRONIC TOXICITY OF THE DRUG BAKSERGEL	<b>82</b>
<b>Каримов Х.Я., Шевченко Л.И., Исроилов А.А., Алимов Т.Р.</b> Влияние препарата реоамбрасол на функционально-метаболические параметры клеток костного мозга и эритроцитов при геморрагическом шоке	<b>Karimov Kh.Ya., Shevchenko L.I., Isroilov A.A., Alimov.T.R.</b> THE INFLUENCE OF REAMBISOL ON FUNCTIONAL AND METABOLIC PARAMETERS OF BONE MARROW CELLS AND ERYTHROCYTES IN HEMORRHAGIC SHOCK	<b>85</b>
<b>Максудова Ф.Т.</b> Формирование метаболического синдрома у крыс с пренатальной гиперандрогенией	<b>Maksudova F.T.</b> FORMATION OF THE METABOLIC SYNDROME IN RATS WITH PRENATAL HYPERANDROGENISM	<b>89</b>
<b>Хидоятова М.Р., Иноятова Ф.Х., Арипов А.Н.</b> Влияние кавергала на показатели углеводного и липидного обмена у кроликов с метаболическим синдромом	<b>Khidoyatova M.R., Inoyatova F.H., Aripov A.N.</b> THE EFFECT OF A CAVERGAL ON THE PARAMETERS OF CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN RABBITS WITH METABOLIC SYNDROME	<b>94</b>
<b>КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА</b>	<b>CLINICAL MEDICINE</b>	
<b>Аваков В.Е., Ибрагимов Н.К., Муротов ТМ.Н., Кенжаев Л.Т.</b> Сравнительная характеристика эффектов гиперосмолярной терапии у пациентов с черепно-мозговой травмой	<b>Avakov V.E., Ibragimov N.K., Murotov TM.N., Kenjaev L.T.</b> COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE EFFECTS OF HYPEROSMOLAR THERAPY IN PATIENTS WITH CRANIOCEREBRAL TRAUMA	<b>97</b>
<b>Арифов С.С., Иноятов Д.А., Сайфуллаева С.А.</b> Эндотелиальные и воспалительные факторы в патогенезе ограниченной и системной склеродермии	<b>Arifov S.S., Inoyatov D.A., Sayfullaev S.A.</b> ENDOTHELIAL AND INFLAMMATORY FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF LIMITED AND SYSTEMIC SCLERODERMA	<b>101</b>
<b>Бекжанова О.Е., Юсупалиходжаева С.Х., Патхиддинов Ж.Ш.</b> Показатели калликреин-ингибиторной системы крови у пациентов с кандидозным стоматитом	<b>Bekjanova O.E., Yusupalikhodjaeva S.X., Patxiddinov J.Sh.</b> INDICATORS KALLEKIN-INHIBITORY SYSTEM OF BLOOD IN PATIENTS WITH CANDIDAL STOMATITIS	<b>105</b>
<b>Бригида К.С., Исмаилов У. Ю.</b> Прогностическая значимость А-фетопротеина в развитии гепатоцеллюлярной карциномы на фоне хронических вирусных гепатитов	<b>Brigida K.S., Ismoilov U. Yu.</b> PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ALPHA-FETOPROTEIN IN DEVELOPMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA ON THE BACKGROUND OF CHRONIC VIRUS HEPATITIS	<b>109</b>
<b>Исраилов Р.И., Якуббекова С.С.</b> Клинико-гистологическая характеристика доброкачественных образований яичников	<b>Israilov R.I., Yakubbekova S.S.</b> CLINICAL AND HYSTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF OVARIAN BENIGN TUMORS	<b>112</b>

<b>Каримова Н.С., Нишанов Д.А., Убайдуллаев У.Э.</b> РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СРОКИ И ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВОВ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ	<b>Karimova N.S., Nishanov D.A., Ubaydullaev U.E.</b> RETROSPECTIVE ANALYSIS OF FACTORS INFLUENCING THE TERMS AND FREQUENCY OF UTERINE CERVICAL CANCER RECONVIVATION	<b>116</b>
<b>Рахимбаева Г.С., Сагатов Д.Р., Наджимитдинов С.А.</b> НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАТАМЕНИАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ	<b>Rakhimbaeva G.S., Sagatov D.R., Nadjimitdinov S.A.</b> NEUROPSYCHOLOGICAL ASPECTS OF CATAMENIAL EPILEPSY	<b>120</b>
<b>Рустамова Х.М., Алимов Ф.Ф.</b> Роль дефицита эритропоэтина у анемичных пациентов с различными нефропатиями	<b>Rustamova Kh.M., Alimov F.F.</b> THE ROLE OF ERYTHROPOIETIN DEFICIENCY IN ANEMIC PATIENTS WITH VARIOUS NEPHROPATHIES	<b>124</b>
<b>Тешаев О.Р., Мадаминов Р.М., Бабажонов А.Б., Кан О.П.</b> УСТРАНЕНИЕ ДЕФЕКТОВ ВЕДЕНИЯ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ В УРГЕНТНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ	<b>Teshaev O.R., Madaminov R.M., Babajonov A.B., Kan O.P.</b> ELIMINATION OF DEFECTS IN THE MANAGEMENT OF HISTORY OF DISEASE IN URGENT ABDOMINAL SURGERY	<b>128</b>
<b>Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В., Хасанов Ш.Т., Юсупов Ш.Х., Тилляшайхова Р.М.</b> Хирургическое лечение почечно-клеточного рака с интралюминарной венозной инвазией	<b>Tillishahov M.N., Boyko E.V., Khasanov Sh.T., Yusupov Sh.H., Tilljashaykhova R.M.</b> SURGICAL TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA WITH INTRALUMINAL VENOUS INVASION	<b>131</b>
<b>Убайдуллаева З.И., Исмаилова З.А.</b> ХАРАКТЕРИСТИКА НУТРИЕНТНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА ПЕРВИЧНЫХ ДОНОРОВ КРОВИ МУЖЧИН С НОРМАЛЬНЫМ ГЕМОГЛОБИНЫМ ЗДОРОВЬЕМ (ИССЛЕДОВАНИЕ 2018 ГОДА)	<b>Ubaidullaeva Zi, Ismailova Z.A.</b> CHARACTERISTICS OF THE NUTRIENT STATUS OF ORGANISM OF PRIMARY BLOOD DONORS OF MEN WITH NORMAL HEMOGLOBIN HEALTH (RESEARCH OF 2018)	<b>137</b>
<b>Хаджибаев А.М., Султанов П.К.</b> Опыт РНЦЭМП по оказанию экстренной медицинской помощи пострадавшим с кататравмой	<b>Hadji baev A.M., Sultanov P.K.</b> RSCEMP EXPERIENCE IN PROVIDING EMERGENCY MEDICAL CARE TO VICTIMS WITH CATATRAUMA	<b>141</b>
<b>Хасанов М.М., Мухтаров Ш.Т.</b> Течение и прогноз осложненной суправезикальной обструкции у беременных в зависимости от стороны поражения верхних мочевыводящих путей	<b>Khasanov M.M., Mukhtarov Sh.T.</b> COURSE AND PROGNOSIS OF COMPLICATED SUPRAVESICAL OBSTRUCTION IN PREGNANT WOMEN DEPENDING ON SIDE OF UPPER URINARY TRACT AFFECT	<b>146</b>
<b>ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ</b>	<b>HYGIENE, SANITATION AND EPIDEMIOLOGY</b>	
<b>Бахридинов Ш.С., Низамов А.К., Хайитов Ж.Б.</b> ОРГАНИЗМДА САРФ БЎЛГАН ҚУВВАТНИ АНИҚЛАШ ВА УНИ ҲОЗИРГИ ЗАМОН ГИГИЕНИК ТАҲЛИЛИ	<b>Bakhridinov Sh.S., Nizamov A.K., Khaitov ZH.B.</b> MODERN HYGIENIC ASSESSMENT OF ENERGY EXPENDITURE OF NUTRITION	<b>150</b>
<b>Мирзаева А.У., Акрамова Ф.Д., Умркулова С.Х., Султонова С.Ф.</b> Ўзбекистоннинг жанубий ҳудудида аргазид каналари фаунаси ва биологияси	<b>Mirzaeva A.U., Akramova F.D., Umrkulova S.Kh., Sultanova S.G.</b> FAUNA AND BIOLOGY OF THE ARGASID TICKS IN THE SOUTH PARTS OF THE UZBEKISTAN	<b>153</b>

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	TO HELP A PRACTICAL DOCTOR	
<p><b>Марасулов А.Ф., Базарбаев М.И.</b> МЕТОДОЛОГО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИНТЕГРИРОВАННОЙ КОМПЬЮТЕРНО-ИНФОРМАЦИОННОЙ ТЕХНОЛОГИИ МОНИТОРИНГА И ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ В СПОРТИВНЫХ ШКОЛАХ</p>	<p><b>Marasulov A.F., Bazarbayev M.I.</b> METHODOLOGICAL AND THEORETICAL SUPPORT FOR INTEGRATED COMPUTER-INFORMATION TECHNOLOGY MONITORING AND EVALUATION OF THE HEALTH OF CHILDREN AND ADOLESCENTS INVOLVED IN SPORTS SCHOOLS</p>	<p>158</p>
ИСТОКИ	ORIGINS	
<p><b>Искандаров Ш.А.</b> ЎЗБЕКИСТОН АРАБЛАРИНИНГ ЭТНОМАДАНИЙ ЎЗЛИКНИ АНГЛАШИГА ДОИР АЙРИМ ФИКР-МУЛОҲАЗАЛАР</p>	<p><b>Iskandarov SH.A.</b> SOME PERSPECTIVES ON THE ETHNIC AND CULTURAL IDENTITY OF THE ARABS IN UZBEKISTAN</p>	<p>164</p>
ЮБИЛЕЙ	ANNIVERSARY	
<p>САБИРОВА РИХСИ АБДУҚОДИРОВНА</p>	<p>SABIROVA RIKHSI ABDUKODIROVNA</p>	<p>169</p>

**ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ВЕБИНАР В КООПЕРИРОВАНИИ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА ФИЛИАЛОВ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

Туйчиев Л.Н., Охунов А.О.

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИНИНГ ФИЛИАЛЛАРИ ЎҚУВ ЖАРАЁНИ БИЛАН ҲАМКОРЛИҚДА ВЕБИНАР ТЕХНОЛОГИЯСИДАН ФОЙДАЛАНИШ ИМКОНИАТЛАРИ**

Туйчиев Л.Н., Охунов А.О.

**POSSIBILITIES OF USING THE WEBINAR TECHNOLOGIES IN COOPERATION OF EDUCATIONAL PROCESS IN THE BRANCHES OF TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

Tuychiev L.N., Okhunov A.O.

*Ташкентская медицинская академия*

*Мақолада информацион жамият шаклланиши шароитида, инновацион ўқув шакли кўринишидаги вебинар технологиядан фойдаланишга асосланган бўлиб, доимий таълимнинг назарий ва амалий жиҳатлари ёритилган. Соғлиқни сақлаш тизими талабаларини таълим жараёнини самародорлигини ошириш мақсадида, ўқув жараёнларида вебинарларни қўллаш модели тақдим этилган. Тавсия этилаётган мақола касбий таёргарлик ва масофавий таълим тизимида ўқув жараёнларни ташкил этишда фойдаланиш мумкин.*

**Калит сўзлар:** таълим тизими, масофавий таълим, малакасини ошириш, профессионал қайта тайёрлаш, веб-семинарлар.

*This article highlights the theoretical and practical aspects of using webinar technologies as an innovative form of training in the context of the formation of the information society. Models of implementing webinars in educational practice presented in order to improve the efficiency of students' education in the health care system. The proposed recommendations can be used to organize the educational process in the system of distance education, including in the system of advanced training and professional retraining.*

**Key words:** education system, distance learning, professional development, professional retraining, webinars.

Конституция Республики Узбекистан гарантирует гражданам право на образование [4]. Это право реализуется в соответствии с Законом Республики Узбекистан «Об образовании» [10]. с учетом потребностей и возможностей личности оно может быть реализовано и в дистанционной форме. Для этого в нашей стране активно разрабатываются высококачественные электронные учебные материалы, соответствующие отечественным программам и стандартам.

В «Концепции оснащения современных учебных заведений с учетом углубления интеграции образовательных учреждений в единое информационное пространство» говорится, что создание единой образовательной информационной среды в Республике Узбекистан позволит повысить качество образования, обеспечить равные возможности на получение образования всех уровней и ступеней, интегрировать информационное пространство страны в мировое образовательное пространство [7].

Модернизация системы образования в Узбекистане ставит задачу внедрения инновационных методов обучения и ориентирована на реализацию высокого потенциала компьютерных и телекоммуникационных технологий, в том числе дистанционных образовательных технологий при опосредованном (на расстоянии) взаимодействии студента и преподавателя. Широкое внедре-

ние методов и технологий систем дистанционного образования в Узбекистане регламентируется государственными образовательными программами. С государственной точки зрения главное преимущество дистанционного обучения состоит в том, что оно одновременно способствует как повышению эффективности образовательных систем, так и снижению расходов на их содержание [9].

**О мерах по дальнейшему развитию системы высшего образования.** Дистанционное обучение естественным образом интегрируется в реальную систему обучения вузов, совершенствуя и развивая ее за счет создания мобильной информационной среды обучения, расширения сети образовательных структур в Узбекистане и за рубежом. Важным фактором в направлении развития современного образования является формирование у студентов навыков и умений самостоятельной когнитивной деятельности с использованием современных и перспективных средств информационных технологий. Такой подход обеспечивает принципиально новый уровень доступности образования, равные образовательные возможности самым широким слоям населения при сохранении его качества.

Комплексная система дистанционного образования для совершенствования профессионального образования включает: построение системы управ-



ления знаниями; организацию образовательного портала; квалифицированный профессорско-преподавательский состав; обучение, оценку и тестирование обучаемых.

Проведение видео- и телевизионных лекций, круглых столов, компьютерных видеоконференций, возможность частых, вплоть до ежедневных, онлайн-консультаций с преподавателем делают взаимодействие студентов с преподавателями даже более интенсивными, чем при традиционной форме обучения. Интенсивные телекоммуникационные взаимодействия студентов между собой и с преподавателями позволяют проводить электронные семинары, деловые игры и др.

Одним из эффективных и популярных инструментов системы дистанционного образования являются вебинары, т.е. интерактивные семинары, проводимые через сеть Интернет, позволяющие привлекать к преподавательской деятельности специалистов самого высокого уровня, что делает доступным получение качественных знаний для очной и заочной формы обучения.

Вебинар – этим неологизмом обозначается один из видов веб-конференции, которая имеет свои особенности. Термин «вебинар» (англ.: webinar – web-based seminar) переводится как «семинар, организованный на базе web-технологий», но в современной образовательной практике трактуется шире и применяется для обозначения различных онлайн-мероприятий и средств обучения: семинаров, конференций, дискуссий, встреч, презентаций, а в некоторых случаях – тренингов, сетевых трансляций различных событий [13]. Например, во время веб-конференции каждый из участников находится у своего компьютера, и связь, как правило, односторонняя.

Технология вебинаров позволяет организовать двустороннюю связь в ходе доклада в режиме реального времени, у слушателей могут возникать вопросы, которые чаще всего задают через чат или с помощью веб-камеры, при этом длительность вебинара не превышает 1-2 часов. Технология проведения вебинаров является весьма перспективной для организации модели обучения с применением дистанционных образовательных технологий для форм смешанного обучения, которая включает в себя комбинацию разнообразных форм и стилей обучения, мониторинга учебного процесса с применением технологий e-learning [12].

Использование новых информационных технологий кардинально преобразует систему образования, позволяет подготовить подрастающее поколение к жизни и профессиональной деятельности в новых условиях формирующегося глобального информационного общества [8,11].

Первые системы текстового общения в режиме реального времени, такие как IRC, появились в самом начале истории Интернета, в конце 80-х. Веб-чаты и программные обеспечения для мгновенного обмена сообщениями увидели свет в середине 90-

годов. Первая же полноценная возможность конференц-связи появилась в конце 90-х годов, после чего было разработано множество других средств общения в режиме реального времени.

В первые годы после появления Интернета термином «веб-конференция» часто называли ветку форума или доски объявлений. Позже этим термином стали обозначать общение именно в режиме реального времени. В настоящее время вебинар используется в рамках системы дистанционного обучения.

Использование вебинаров становится перспективным направлением в развитии систем дистанционного обучения во всем мире [1].

Основой технологии вебинара является on-line-конференция (видеоконференция). В качестве самостоятельной формы обучения вебинар приобрел широкое распространение, когда создатели специализированного программного обеспечения внесли в интерфейс существенные изменения, встроили различные инструменты, обеспечившие наглядность и интерактивность, а также условия для совместной работы удаленных друг от друга пользователей.

Ключевым фактором популярности вебинара в образовательной деятельности является возможность общения в режиме реального времени в форме чата (видеочата) с применением презентаций, on-line-опросов и др. [5].

Свою популярность вебинары получили также вследствие относительно невысокой стоимости организации и эффективности обучения. Для образовательных учреждений, желающих проводить вебинары, существует широкий выбор платформ и сервисов, обеспечивающих как возможность трансляции и записи вебинара, так и разнообразные инструменты обратной связи. В то же время для участников вебинара нет необходимости в установке на персональный компьютер специализированных программ. При этом преподаватели и студенты могут слышать и видеть друг друга, находясь на расстоянии друг от друга и взаимодействуя через сеть Интернет.

Современное программное обеспечение для проведения вебинаров постоянно совершенствуется. Освоив технологию вебинара, преподаватели получают инструмент для проведения интерактивных учебных занятий. Для студентов эта технология создает значительные преимущества по экономии времени и других ресурсов, поскольку позволяет включаться в интерактивный образовательный процесс в удобное время и в удобном месте.

Вместе с тем проведение успешного вебинара требует от преподавателей определенных навыков и соблюдения ряда условий и правил, что не всегда согласуется с опытом ведения аудиторных учебных занятий [2].

В образовательной системе с использованием дистанционного обучения уже реализован вариант технологии вебинаров на базе свободно распространяемого программного продукта Open Meetings, который интегрируется с СДО на базе Moodle [3]. Это обеспечи-

валяет возможность включения вебинара в состав интерактивных элементов дистанционных учебных курсов, разработанных преподавателями. Наиболее перспективными считаются также платформы Webinar.ru., который обладает рядом преимуществ составных частей интерфейса. Широкий ассортимент предложений рынка программных обеспечений для проведения вебинаров и низкая информационность их характеристик актуализирует проблему выбора оптимального варианта использования данной технологии в образовательном процессе.

Развитие и постоянное совершенствование сетевого обучения расширяет возможности современной образовательной системы путем организации открытого и дистанционного образования, которая имеет многолетний мировой опыт. Изучение современного международного опыта организации дистанционного обучения дает возможность познакомиться с новинками Интернет-платформ, как инструмента модернизации системы образования [6].

Одним из первых проектов информационно-компьютерных технологий (ИКТ) в данной области была система дистанционного образования с использованием системы видеоконференций. Данный вид дистанционного образования был запущен в эксплуатацию в 2002 году на базе Первого ТашГосМИ с помощью благотворительного фонда Swinfen Charitable Trust (Великобритания). Приглашенными лекторами выступали специалисты из Австралии, Австрии, Великобритании, Северной Ирландии.

В октябре 2003 года был реализован пилотный проект по системе дистанционного образования с использованием видеоконференций в области военной медицины и медицины катастроф. В рамках проекта должна была быть построена корпоративная медицинская сеть между Центральным клиническим военным госпиталем (Ташкент), Ферганским военным госпиталем, Республиканским центром экстренной медицинской помощи (Ташкент), Первым ТашГосМИ. Проект спонсировался программой НАТО «Партнерство ради мира».

Начиная с 2005 года технологии дистанционного образования стали применять и на базе Андижанского государственного медицинского института. В рамках проекта внедрения данных технологий в процесс обучения была создана сеть, позволяющая транслировать ход операций прямо в аудитории и лекционный зал. Кроме того, эти технологии регулярно используются для проведения тематических видеолекций из Москвы, городов Германии и других стран. Регулярно проводятся телеконсультации с коллегами из России и Германии в режиме реального времени посредством технологий видеоконференцсвязи.

С 2006 года технологии видеоконференций нашли применение в Научном центре хирургии им. акад. В. Вахидова. ИКТ применяются в основном для проведения семинаров с использованием «кейс-стадий», направленных на разбор тяжелообольных детей с коллегами из Научного центра сердечно-со-

судистой хирургии им. Бакулева РАМН, Научного центра хирургии РАМН и др.

Вместе с тем анализ опыта проведения вебинаров позволяет выявить ряд проблем, влияющих на эффективность их использования в процессе обучения: технические (прежде всего низкое качество каналов связи, скорость Интернета); мотивационные, психологические (готовность к освоению новых средств информационно-коммуникационных технологий); организационные (наличие организационных условий для проведения и участия в вебинарах); компетентностные (уровень ИКТ-компетентности специалистов системы образования).

С целью минимизации рисков, обусловленных данными проблемами, в деятельности учебных заведений необходимо предусмотреть три модели реализации вебинаров: индивидуализированная, сетевая и смешанная.

Технология проведения вебинаров предполагает последовательную реализацию четырех этапов:

- организационного;
- подготовительного;
- образовательного;
- заключительного.

Таким образом, проведенный анализ показал, что суть вебинаров в кооперировании образовательного процесса с филиалами Ташкентской медицинской академии определяет ряд их преимуществ: оперативность, доступность, мобильность, интерактивность, удобство, информативность.

Среди возможных факторов, снижающие эффективность их использования, следует выделить, в первую очередь, технические (низкое качество каналов связи, скорость Интернета) и мотивационные, психологические (готовность к освоению новых средств ИКТ). Следует отметить и организационные проблемы (наличие организационных условий для проведения и участия в вебинарах), компетентность (уровень ИКТ-компетентности специалистов).

С целью минимизации рисков, обусловленных данными проблемами, нами выдвигаются нижеследующие рекомендации:

1. Применяя дистанционное обучение, рекомендуется использовать практически все элементы педагогической и технологической линии: мотивационно-установочный, информационный, объяснительный (объяснительно-консультационный), контролирующий, корректирующий и т.д.

2. При составлении календарно-тематического плана вебинаров рекомендуется предусматривать несколько моделей их реализации: индивидуализированные, сетевые и смешанные (с тьюторским сопровождением в филиалах ТМА).

3. При реализации задачи обеспечения качества образовательного процесса лекции в режиме on-line рекомендуется организовывать строго по проблемным темам с участием ведущих педагогов, т.е. реализовывать объектно-ориентированное обучение на основе современных средств информационно-коммуникационных технологий.

4. Важная особенность вебинаров заключается в том, что они могут быть «встроены» в календарно-тематический план занятий как в виде on-line общения преподавателя и студента на вебинаре, так и в виде качественного контроля за самостоятельной работой студентов с помощью системы дистанционного образования.

#### Литература

1. Андреев А.А. Дистанционное обучение в системе непрерывного профессионального образования: Автореф. дис. ... д-ра пед. наук. <http://www.iet/mesi.ru/dis/oglo.htm>
2. Базы знаний по дистанционному обучению [Электронный ресурс]. – М.: Сообщество e-Learning PRO, 2011. Режим доступа: <http://www.elearningpro.ru/>.
3. Гушин О.П., Необходимый компонент системы проведения удаленных занятий-вебинар [Электронный ресурс]. Информационные ресурсы и технологии в образовании // Телематика 2010: Материалы 17-й Всерос. науч.-метод. конф. – Ижевск: Удмуртский гос. ун-т, 2010. Режим доступа: [http://tm.ifmo.ru/tm2010/db/doc/get\\_thes.php?id=134](http://tm.ifmo.ru/tm2010/db/doc/get_thes.php?id=134).
4. Конституция Республики Узбекистан. – Ташкент: Адолат, 1998. – 152 с.
5. Латыпова Г., Солдатова Ю.А., Глухов В.Г., Акшенцева Е.А. Использование вебинара для дистанционного обучения: Метод. рекомендации [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://referatb.ru/docs/400/index-38800.html>
6. Морозова Е.Я., Дистанционное обучение студентов филиалов СПбГУП в режиме видеоконференции: организационные моменты // Материалы 13-й межвуз. науч.-практ. конф. – СПб: Изд-во СПУ профсоюзов, 2010. – С. 53-55.
7. О дальнейшем развитии компьютеризации и информационно-коммуникационных технологий: Указ Президента Республики Узбекистан УП-3080 от 30 июня 2002 г. // Народное слово. – 2002. – 1 июня.
8. О дальнейших мерах по развитию компьютеризации и внедрению информационно-коммуникационных технологий: Постановление Кабинета министров Республики Узбекистан №200 от 6 июня 2002 г. // Народное слово. – 2002. – 8 июня.
9. О мерах по дальнейшему развитию системы высшего образования: Постановление Президента Республики Уз-

бекистан ПП-2909 от 20.04.2017 г.

10. Об образовании: Закон Республики Узбекистан. – Гармонично развитое поколение – основа прогресса Узбекистан. – Ташкент, Главная редакция издательско-полиграфического концерна «Шарк», 1997. – С. 20-30.

11. Охунов А.О. Инновационный подход к формированию профессиональных компетенций и их оценки при изучении курса общей хирургии // Реформы в медицинском образовании. Проблемы и их решения. – Ташкент, 2018. – С. 21-24.

12. Стародубцев В.А., Практические рекомендации преподавателям по подготовке и проведению вебинаров [Электронный ресурс]. – Томск: Томский политех. ун-т, 2009. – 88 с. Режим доступа: [http://portal.tpu.ru/idotpu/teacher/documents/RECOM\\_WEBINAR.pdf](http://portal.tpu.ru/idotpu/teacher/documents/RECOM_WEBINAR.pdf).

13. USPTO Assignments on the Web, [assignments.uspto.gov](http://assignments.uspto.gov).

#### ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ВЕБИНАР В КООПЕРИРОВАНИИ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА ФИЛИАЛОВ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Туйчиев Л.Н., Охунов А.О.

*Освещены теоретические и практические аспекты использования технологий вебинар как инновационная форма обучения в условиях формирования информационного общества. Описаны модели реализации вебинаров в образовательной практике, которые используются с целью повышения эффективности образования учащихся медицинских вузов. Предложенные рекомендации могут найти применение при организации учебного процесса в системе дистанционного образования, в том числе в системе повышения квалификации и профессиональной переподготовки.*

**Ключевые слова:** система образования, дистанционное обучение, повышение квалификации, профессиональная переподготовка, вебинары.



## ПОДХОД К РЕАЛИЗАЦИИ ПРОБЛЕМ ОБУЧЕНИЯ КУРСУ «МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ»

Марасулов А.Ф., Базарбаев М.И.

## БИОЛОГИЯ ВА ТИББИЁТДА МАТЕМАТИК МОДЕЛЛАШТИРИШ КУРСИНИ ЎҚИТИШ МУАММОЛАРИНИ РЎЁБГА ЧИҚАРИШ ЁНДАШУВИ

Марасулов А.Ф., Базарбаев М.И.

## APPROACH TO THE IMPLEMENTATION OF TRAINING PROBLEMS IN THE COURSE "MATHEMATICAL MODELING IN BIOLOGY AND MEDICINE"

Marasulov A.F., Bazarbayev M.I.

Ташкентская медицинская академия

*“Биология ва тиббиётда математик моделлаштириш” курсини ўқитиш муаммоларини рўёбга чиқариш ёндашуви қўидаги тушунчалар асосида ишлаб чиқилган: моделлаштириш усули бўйича талабаларнинг билим даражасининг пастлиги сабаблари; талабаларга моделлаштириш усулини ўргатишда асосий қарам-қаршилиқлар; талабаларни методик усулда ўқитиш методик тизимнинг ўзига хос хусусиятлари; математик моделлаштириш усулларини қўллаш; бўлажак шифокорнинг математик тайёргарлигини методик таъминлашнинг ривожланиш асослари.*

**Калит сўзлар:** *биология ва тиббиётда математик моделлаштириш, ўқув таълим технологиялари, методик ёрдам, шифокор тайёрлаш.*

*In this work a realization attempt of teaching problems of the course “Mathematical modeling in biology and medicine” is proposed on the basis of the following definitions: the reasons for the low level of student learning by the modeling method; basic contradictions in teaching students the modeling method; distinctive features of the methodical system of teaching students the method of modeling; ways to implement the basic principles of improving educational technologies involving the use of mathematical modeling techniques; features of ensuring the professional orientation of mathematical training in medical specialties of universities; bases of development of methodical support of mathematical preparation of the future medical doctor.*

**Key words:** *mathematical modeling in biology and medicine, training, educational technologies, methodological support, training of a medical doctor.*

Современные пути социально-экономического развития страны требуют совершенствования системы образования с целью повышения эффективности усвоения знаний, усиления политехнической направленности преподавания. Овладение современными математическими теориями и методами, общими принципами и умениями применять их при решении практических задач способствует воспитанию творческих и познавательных способностей, формированию научно-теоретического мышления. Поэтому при преподавании математических дисциплин в медицинских вузах основное место отводится математическому моделированию.

В центре внимания – овладение современной методологией исследования, интегрированной с соответствующими содержательными подходами и научными теориями. Эффективным механизмом такой интеграции в процессе обучения естественнонаучным и математическим дисциплинам в медицинском вузе могут служить математические модели, поскольку методы математического моделирования являются формой межпредметной деятельности [1].

В результате моделирования реальных процессов происходит овладение математикой как исследовательским аппаратом. Таким образом, математические модели, объективно выполняя важную методологическую и исследовательскую роль в научном познании,

могут выступать и как одно из средств обучения, способствующего достижению компетентностного уровня образования студентов-медиков [9].

Способность применять в профессиональной деятельности метод моделирования природных явлений и процессов и математические методы становятся одной из важнейших специальных профессиональных компетенций, которая должна формироваться в процессе обучения.

Содержание образования должно строиться на основе фундаментальных естественнонаучных принципов и стержневых идей. Необходимо перейти к обучению общенаучным методам исследования, в частности к методу моделирования.

Студенты должны различать и уметь строить модели объектов, явлений и процессов; исследовать модели и применять их в своей научной и медицинской деятельности.

Известно, что врачи в профессиональной деятельности нередко решают профессиональные задачи, используя методы математической статистики, теории вероятностей и др. Кроме того, при изучении студентами медицинских вузов ряда специальных дисциплин, таких, например, как «Организация здравоохранения», «Эпидемиология» и др., необходимы не только теоретические знания в области математических наук, но и владение методами их применения.

Задачи медико-биологического содержания необходимо включить в профессионально важные разделы математики для того, чтобы [7]:

- разрешить проблемную ситуацию медико-биологического характера;
- показать студентам-медикам взаимосвязи между математикой и медицинской практикой, математикой и специальными дисциплинами («Организация здравоохранения», «Эпидемиология» и др.);
- способствовать формированию первичных профессиональных умений будущих врачей, а именно формированию умений математически моделировать процесс или явление из медицинской практики.

Под задачами медико-биологического содержания мы понимаем текстовые задачи, сюжеты которых заимствованы из сферы профессиональной деятельности врача, а решения отыскиваются математическими средствами.

Математическую подготовку в медицинском вузе можно рассматривать на основе универсальной мультипликативной модели качества обучения. Для повышения качества обучения математике будущих врачей требуется переход от классического преподавания дисциплины к обучению способам технологического применения математических методов в медицинской практике и к самостоятельному проведению медицинских исследований [3].

Причины низкого уровня владения студентами методом моделирования:

- 1) недостаточное применение этого метода;
- 2) в процессе обучения используются преимущественно объяснительно-иллюстративные методы;
- 3) противоречие между потребностью в научно-обоснованной методике обучения моделированию и существующими методиками, не позволяющими в полной мере раскрыть все многообразие реализации метода моделирования в учебном процессе вуза.

Таким образом, существующие в настоящее время методики обучения методу моделирования студентов недостаточны для обеспечения необходимого уровня образования и профессиональной компетентности выпускников вузов [4,6].

Анализ состояния проблемы обучения студентов в медресах методу моделирования позволил выявить следующие противоречия [4]:

- между возросшими объемами научной информации в области естественных наук, невозможностью донести эту информацию до студентов без использования метода моделирования и других современных методов познания и существующей методикой обучения естественнонаучным дисциплинам, которая не уделяет должного внимания целенаправленному изучению и применению в полном объеме этих научных методов познания;
- между возрастанием роли метода моделирования в научных исследованиях и в образовании и существующими теоретическими исследованиями в области методики обучения научным дисциплинам,

не содержащими концептуальных положений, позволяющих построить методику обучения студентов по методу моделирования;

- между возрастающими требованиями к качеству подготовки профессионально ориентированных специалистов и существующими методиками обучения естественнонаучным дисциплинам в медицинском вузе, не обеспечивающими формирование современных профессиональных знаний, умений и компетенций в области применения метода моделирования в учебном и научном познании на требуемом стандартами уровне.

Отличительными особенностями методической системы обучения методу моделирования студентов являются [6]:

1) интеграция естественнонаучных знаний в рамках различных учебных дисциплин на основе метода моделирования, т.е. систематического отражения при обучении роли метода моделирования в научных исследованиях, в построении научных теорий, в планировании эксперимента;

2) целенаправленный отбор учебного материала и проведение студентов через следующие этапы обучения методу моделирования – сообщение нового теоретического материала для ознакомления с методом моделирования; освоение общих подходов к применению метода моделирования; применение метода моделирования при решении модельных задач определенного типа;

3) использование в процессе преподавания дисциплин естественнонаучного содержания специально разработанных творческих заданий, направленных на применение метода моделирования для формирования специальных профессиональных компетенций.

Применение данной методики позволит эффективно формировать компетенции в области моделирования и, следовательно, развить теоретическое мышление и исследовательские умения.

Обозначим основные принципы совершенствования образовательных технологий, предполагающих использование методов математического моделирования в процессе изучения точных наук [2]. Они должны быть определенным образом соотношены с основными подходами к моделированию в образовании и современными дидактическими принципами, ориентированными на развитие и саморазвитие познавательного потенциала обучаемых.

Несмотря на сложность и разнообразие математических моделей, содержание и структура учебной деятельности не сводятся к математическому моделированию, а только определенным образом структурируются и обогащаются его методами при подготовке менеджеров в здравоохранении [1]

В результате может оказаться весьма перспективной идея интеграции образовательных технологий, для которых интегративным началом будет выступать математическое моделирование.

Анализ литературы и опыт преподавания свидетельствуют о том [5], что студенты медицинских вузов имеют разные уровни знаний по математике.

У них, как правило, отсутствует интерес к ее изучению. В то же время для многих медицинских специальностей ряд математических знаний и способов деятельности имеет профессионально значимый характер. Так, знание основ математической логики, теории вероятностей, математической статистики, способов решения задач из этих разделов математики крайне важно для будущих врачей. Несмотря на различие специальностей, медики должны уметь анализировать информацию, выделять суть вопроса, владеть логикой рассуждений, обобщать статистический материал, правильно интерпретировать ситуацию.

Существующая традиционная система математического образования в медицинских вузах в основном опирается на достижения педагогической науки в подготовке технических и педагогических кадров [6].

Объективная необходимость обучения студентов медицинских факультетов математическим основам медико-биологических знаний, предусмотренным ГОС, лишь аргументирована, тогда как в силу явной недостаточности соответствующих научно-методических исследований отсутствует научно-обоснованная методика обучения студентов-медиков математическим основам медико-биологических знаний;

К сожалению, математической подготовке студентов медицинских вузов посвящено недостаточно работ. Отсутствуют методики обучения будущих врачей математическим основам медико-биологических знаний. В обнаруженной нами работе «Методика профессионально ориентированного обучения математике студентов медицинских вузов» [8] приведено целесообразное использование профессионально ориентированных задач медицинской тематики как средства реализации принципа профессиональной направленности студентов-медиков по специальности «Лечебное дело». Проблема исследования состоит в:

- выделении, обосновании и разработке научно-обоснованного подхода к реализации обучения математическим основам медико-биологических знаний студентов медицинских специальностей в вузе;

- разработке совокупностей заданий, включающих задачи медико-биологического содержания по математике, задания на закрепление теоретических знаний, тестовые, творческие и исследовательские, а также дидактического материала, состоящего из лабораторно-практических работ, созданных рабочей тетради и задачника, предназначенных для самостоятельной работы студентов-медиков.

К обеспечению профессиональной направленности математической подготовки на медицинских специальностях вузов:

1. Профессиональная направленность математической подготовки на медицинских специальностях вузов должна обеспечивать повышение уровня математической компетентности студентов-медиков в плане осознания ценности математики для будущей профессиональной деятельности, развитие професси-

онально значимых качеств и приемов умственной деятельности; освоение студентами математического аппарата, позволяющего моделировать, анализировать и решать элементарные математические профессионально значимые задачи, имеющие место в медицинской науке и практике; воспитание потребности в совершенствовании знаний в области математики и ее приложений [8].

Реализация профессиональной направленности обучения математике для указанной специальности предполагает: во-первых, сохранение математики в рамках единого инвариантного курса; во-вторых, согласованность математического аппарата в курсе математики и специальных дисциплинах, и наконец, в-третьих, включение в содержание определенного запаса детерминированных и вероятностных математических моделей, приемлемых для внедрения в различные отрасли медицинской науки и практики.

2. При отборе математического содержания для обучения студентов-медиков следует руководствоваться следующими принципами: поэтапного включения, уровневого подхода, личностной и профессиональной ценности, соответствия. Данные принципы в совокупности позволяют регулировать характер и глубину математической и пропедевтико-профессиональной проработки изучаемого математического материала.

К разработке методического обеспечения математической подготовки будущего врача:

1. Работа по методическому обеспечению математической подготовки будущего врача должна осуществляться по следующим направлениям [4,6,8]: интегративность, обеспечивающая преемственность формирования математической культуры студентов от младших к старшим курсам; соответствие математической деятельности студентов элементам их будущей профессиональной деятельности, достигаемое на основе использования учебных профессионально ориентированных задач; актуализация профессиональной мотивации, осуществляемая на основе привлечения значимых с точки зрения медицинской практики ситуаций; развивающий контекст обучения, предполагающий внедрение в задачный материал заданий творческого характера, которые способствуют в определенной мере развитию интеллектуальных качеств, характерных для мышления врача; учет всех предыдущих направлений при организации системы контроля математической подготовки студентов-медиков.

2. Создание учебных материалов и систем профессионально ориентированных заданий по различным математическим разделам, а также тематики курсовых работ, выполнение которых предусматривает привлечение достаточно серьезного математического аппарата.

С точки зрения исследуемой проблематики математические задачи рассматриваются, во-первых, как средство развития профессионально важных интеллектуальных качеств, необходимых будущему врачу (важную роль здесь играют так называемые «аномальные» задачи), а с другой, как носитель профессионально-значимого математического содержания.

3. Формирование умений, необходимых для составления и решения задач медицинской ориентации, выделены их компоненты, сформирован алгоритм соответствующей работы, показаны различные способы такой работы (внедрение профессионально значимой информации в условие исходной математической задачи; «обрамление» условия сугубо медицинским сюжетом и т. д.) и представлена типология задач рассматриваемого типа.

4. При разработке методического обеспечения математической подготовки будущего врача целесообразно руководствоваться следующими основными положениями [4,6,8]:

- интегративности, обеспечивающей преемственность формирования математической культуры студентов от младших к старшим курсам; соответствия математической деятельности студентов элементам их будущей профессиональной деятельности, достигаемого на основе использования учебных профессионально ориентированных задач;

- актуализации профессиональной мотивации, осуществляемой на основе привлечения значимых с точки зрения медицинской практики ситуаций; развивающего контекста обучения, предполагающего внедрение в заданный материал заданий творческого характера, которые в определенной мере способствуют развитию интеллектуальных качеств, характерных для мышления врача;

- соответствия системы контроля всем предыдущим положениям, которое предполагает учет в математической подготовке студентов собственно математических знаний и умений, элементарных умений моделировать ситуации из медицинской практики и исследовать построенные модели и, наконец, потребностно-мотивационного компонента, под которым в данном случае понимается субъективный позитивный настрой на математику как на нужный и важный в будущей профессиональной деятельности предмет.

При изучении проблем математической подготовки студентов-медиков важно проведение комплексного исследования, основанного на идее интенсификации обучения [4].

Действительно, краткие временные рамки учебных курсов для медиков делают очевидным тот факт, что достичь успеха можно только посредством интенсификации обучения математике.

Смысл интенсификации обучения заключается в решении двух взаимосвязанных задач [4]: повышение качества обучения и одновременное снижение временных затрат. В качестве путей интенсификации предлагается использовать: активизирующие средства, формы и методы обучения; повышение информативной емкости содержания материала обучения, применение интенсивного контроля знаний с осуществлением обратной связи и усилением мотивации учения.

Однако в этих работах акцент сделан на содержание обучения, не анализируются возможности интенсификации в направлении комплексного использования специальных средств (учебно-методические комплексы, профессионально-ориентированные за-

дания, средства мультимедиа), развития профессионально значимых видов мышления (логического и стохастического) и формирования приемов самообразования, применения методико-математических средств уплотнения учебной информации [4].

Следует определить и использовать приемы и средства интенсификации обучения математике, основанные на принципе профессиональной направленности обучения и обусловленные психолого-педагогическими особенностями студентов.

Разработать методическую систему обучения математике студентов медицинских вузов в контексте интенсификации обучения с учетом их довузовской подготовки, психологических особенностей и профессиональной направленности.

Выделить в содержании курса математики профессионально важные для медиков разделы. Разработать к ним систему дифференцированных заданий с профессионально-прикладным содержанием и контрольно-измерительные материалы. Основные требования к разработке комплекса разноуровневых дифференцированных заданий в контексте интенсификации обучения математике: доступность; профессиональная ориентированность; дозирование подсказок и алгоритмов решения задач; постановка исследовательских заданий и проблемных ситуаций; стимулирование повышения студентами уровня усвоения материала [4].

Проблема повышения качества обучения математике студентов медвузов решается на основе интенсификации обучения, реализуемой путем комплексного использования условий, приемов и средств интенсификации обучения, учитывающих специфику содержания курса математики и психолого-педагогические особенности студентов медицинских специальностей. Такой подход позволит разработать методику обучения математике студентов медвузов, предусматривающую использование знаково-символьного представления учебной информации, информационно-коммуникативных технологий и направленную на развитие логической и стохастической составляющих мышления и навыков самообразования студентов [4].

Методический компонент включает выбор и применение методов, средств и форм обучения студентов медицинских специальностей вузов математическим основам медико-биологических знаний: использование совокупностей задач медико-биологического содержания, построение математических моделей медико-биологических задач, разрешение проблемных ситуаций, проведение лабораторно-практических работ, организацию проектной деятельности, создание и применение рабочей тетради, составление опорных схем.

Преподавание курса «Математическое моделирование в биологии и медицине» повысит эффективность обучения студентов медицинских вузов.

#### Литература

1. Аймаханова А.Ш., Исмаилова М.М., Ахтаева Н.С. Методы математического моделирования при подготовке менеджеров в здравоохранении // Вестн. КазНМУ. – 2014.
2. Беломестнова В.Р. Математическое моделирование при интеграции курсов математики и физики в обучении студентов физических специальностей педвузов: Авто-

реф. дис. ... канд. пед. наук. – Новосибирск, 2006.

3. Гельман В.Я., Ушверидзе Л.А., Сердюков Ю.П. Преподавание математических дисциплин в медицинском вузе // Образование и наука. – 2018. – Т. 20, №2. – С. 88-107.

4. Дмитриева М.Н. Методика обучения математике студентов гуманитарных специальностей вузов в контексте интенсификации обучения: Автореф. дис. ... канд. пед. наук. – М., 2014.

5. Калаева Е.А., Артюхов В.Г., Калаев В.Н. О проблемах преподавания курса «математические методы в биологии» при подготовке студентов обучающихся по направлению «биология» // Пробл. высш. образования. – 2016. – №3.

6. Ланина Л.В. Методика обучения студентов медицинских вузов математическим основам медико-биологических знаний: Автореф. дис. ... канд. пед. наук. – Орел, 2013.

7. Ланина Л.В. Интеграция математических и медико-биологических знаний студентов медицинских вузов // Современ. пробл. науки и образования. – 2015. – №6.

8. Пичугина П.Г. Методика профессионально ориентированного обучения математике студентов медицинских вузов: Автореф. дис. ... канд. пед. наук. – Н. Новгород, 2004.

9. Шмонова М.А. Формирование профессиональной компетентности студентов медицинских вузов // Ярославский пед. вестн. – 2016. – №2.

## ПОДХОД К РЕАЛИЗАЦИИ ПРОБЛЕМ ОБУЧЕНИЯ ПО КУРСУ «МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ»

Марасулов А.Ф., Базарбаев М.И.

*Предложен подход к реализации проблем обучения по курсу «Математическое моделирование в биологии и медицине» на основе определения причин низкого уровня владения студентами методов моделирования; основных противоречий при обучении студентов методу моделирования; отличительных особенностей методической системы обучения студентов методу моделирования; путей реализации основных принципов совершенствования образовательных технологий, предполагающих использование методов математического моделирования; основ разработки методического обеспечения математической подготовки будущего врача.*

**Ключевые слова:** математическое моделирование в биологии и медицине, обучение, образовательные технологии, методическое обеспечение, подготовка врача.





**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИНДУКЦИИ РОДОВ**

Ашурова У.А., Зейтуллаева Э.Р., Атаниязова Г.Д.

**TUĞIŞ INDUKCIYASINING ZAMONAVIY USULLARI**

Ашурова У.А., Зейтуллаева Э.Р., Атаниязова Г.Д.

**MODERN METHODS OF LABORINDUCTION**

Ashurova U.A., Zeytullayeva E.R., Ataniyazova G.D.

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии*

*Муддатидан ўтган ҳомиладорлик аксарият она ва перинатал асоратларининг юқори кўрсаткичлари билан боғлиқ. Шу каби ҳолатларда, қўтилган тактикага муқобил равишда салбий натижалар ривожланишини олдин олиш учун кўпинча режаслаштирилган индукция ўтказилади. Туғиш индукцияси кенг тарқалган амалиёт бўлиб, дунё миқёсида 10-20% туғишларда қўлланилади ва ушбу амалиётни муваффақияти кўпинча бачадон бўйни ҳолатига боғлиқ. Ушбу мақолада туғиш индукцияси ва бачадон бўйни етилиши учун ишлатилаётган замонавий фармакологик воситалари ҳақида умумий маълумот берилди.*

**Калит сўзлар:** туғруқ индукцияси, муддатидан ўтган хомиладорлик, простагландинлар, азот оксиди донаторлари.

*Post-term pregnancies are associated with high rates of maternal and perinatal complications. In such cases, labor induction is often performed to reduce the risk of adverse outcomes as an alternative to expectant management. Induction of labor is one of the most common procedures, and occurs in 10-20% of births around the world, conducted in obstetrics, but its success, in most cases, depends on cervix maturation. Here is a review article, where is described modern pharmacological agents that used in the world for labor induction and for cervical ripening.*

**Key words:** labor induction, post-term pregnancy, prostaglandins, nitric oxide donors

Переношенная беременность – это беременность со сроком гестации 294 дня и более, которая наблюдается в 5-10% случаев всех родов [1]. Переношенные беременности связаны с высокими показателями большинства материнских и перинатальных осложнений [2,3]. В таких случаях в качестве альтернативы выжидательной тактике зачастую проводится плановая индукция родов с целью уменьшения риска развития неблагоприятных исходов [1]. Индукция родов – одна из самых распространённых процедур, которая проводится в 10-20% всех родов. Успех этой процедуры в большинстве случаев зависит от состояния шейки матки [5]. Индукция родов в условиях незрелой шейки матки – обычно процесс удлиненный, что требует длительной госпитализации перед родами, и в свою очередь, неуспешная индукция родов заканчивается оперативными родами. Дозревание шейки матки производится именно для снижения вышеуказанных рисков [6]. До сих пор, идеальный метод индукции далек от совершенства. Также, высоким представляется интерес к проведению дозревания шейки матки в амбулаторных условиях, тем самым, снижая количество дней пребывания в стационаре во время процесса индукции родов и сокращая материальные медицинские затраты и, как следствие, добиться удовлетворения пациенток услугами медицинского учреждения [2].

Индукция при наличии незрелой шейки матки является показанием к использованию простаглан-

динов (ПГ) [1]. Успех от индукции зависит от зрелости шейки матки, для ее дозревания существуют разнообразные схемы назначения ПГ [1]. ПГ с целью индукции родов при доношенном сроке гестации стали широко применяться с конца 60-х годов. ПГ и их аналоги стали назначаться разными методами, демонстрируя соответствующие результаты [7]. Плацебо-контролируемые исследования фармакологических агентов для дозревания, таких как синтетические аналоги простагландинов E1 и простагландинов E2 продемонстрировали свою эффективность в сокращении времени от процесса индукции до самих родов [7,8].

С целью дозревания шейки матки и индукции родов с высокой безопасностью и эффективностью широко используется мизопростол, который является аналогом ПГ E1. Методы введения мизопростола с этой целью – вагинальный, сублингвальный и пероральный [2]. Согласно результатам недавнего рандомизированного исследования, поэтапная схема назначения мизопростола per os (50 мкг с последующим назначением 100 мкг) показала свою эффективность и безопасность так же, как и вагинальное введение [10]. Таким образом, мизопростол стал одним из основных препаратов, используемых для индукции родов во всем мире [11].

Изначально мизопростол был выпущен на рынок как гастропротектор, при этом он оказался недорогим, активным и безопасным препаратом для дозревания шейки матки и индукции родов [12]. S.R. Biem

и соавт. [4], I. Osman и соавт. [29], S.S. Bollapragada и соавт. [5] были представлены данные о том, что препарат можно использовать при проведении дозревания шейки матки в амбулаторных условиях. Однако в амбулаторных условиях наблюдались такие проявления ПГ как гиперстимуляция миометрия, гипертонус матки, тахисистолия и дистресс плода [3].

Уже доказан тот факт, что приблизительно у 5% женщин развивается гипертонус матки, вследствие чего после назначения ПГ необходим тщательный мониторинг состояния плода во время процесса индукции в условиях стационара. Все это наводит на мысль о том, что идеальный агент для созревания шейки матки проявит высокую эффективность без провоцирования маточных сокращений [17]. Если не будет чрезмерных маточных сокращений, то и не возникнет необходимости в тщательном фетальном мониторинге, тогда этот препарат можно будет использовать в амбулаторных условиях. Другими преимуществами данного препарата при проведении дозревания шейки матки и индукции родов в амбулаторных условиях являются удобство для пациенток, уменьшение рабочей нагрузки для медицинского персонала и родильных отделений, сокращение койко-дней [6].

В настоящее время используются другие препараты, эффективные в индукции родов, такие как окситоцин, кортикостероиды, эстрогены, релаксин и донаторы оксида азота (ДОА) [2,7]. Оксид азота (NO), свободный радикальный газ с коротким периодом полужизни, является фундаментальным медиатором в созревании шейки матки [18]. ДОА, такие как изосорбида мононитрат (ИМН), нитроглицерин и нитропруссид натрия, могут быть теми препаратами, которые можно назначать в амбулаторных условиях, так как они участвуют в процессе дозревания шейки матки без провоцирования маточных сокращений или других побочных действий, имеющих клиническую значимость в процессе созрева-ния шейки [8,14,22].

Исследования, проведенные в этой области, показали, что многие женщины, использовавшие изосорбида мононитрат для дозревания шейки матки в доношенном сроке гестации, вошли в роды в течение последующих 24 часов [8,14]. Изосорбида мононитрат – донатор оксида азота и вазодилатор, который используется в практике для лечения стенокардии. Открытие того факта, что экспрессия индуцируемых изоформ синтазы оксида азота в шейке матки увеличивается к концу беременности, позволило высказать предположение о потенциальной терапевтической роли донаторов оксида азота в созревании шейки матки [17]. Основной физиологический эффект NO (свободный радикальный газ с периодом полужизни менее 4 с) – это релаксация гладкой мускулатуры (Buimschi, 1995). Сам по себе NO эндогенно вырабатывается из L-аргинина под воздействием синтазы оксида азота (NOS) (Arnold, 1987), который был обнаружен в шейке матки (Telfer, 1995). Этот продукт NO вступает в реакцию с растворимой гуанилатциклазой, после чего продукты данной реак-

ции увеличивают концентрацию внутриклеточного циклического гуанозин монофосфата (ЦГМФ). ЦГМФ вызывает фосфорилирование легких цепей миозина в структуре гладкой мускулатуры, способствуя ее релаксации. Шейка матки, включая гладкую мускулатуру, в основном состоит из соединительной ткани. Ранее было установлено, что этот компонент шейки матки в виде гладкой мускулатуры играет функциональную роль в процессе созревания (Bryman, 1986). Несколько независимых исследователей пришли к выводу, что NO является важным медиатором в процессе дозревания шейки матки (Calder, 1998; Chwalisz, 1998). Специфичным является то, что при использовании одного из ДОА, в частности нитропруссид натрия, в шейку матки морских свинок процесс дозревания протекал так же, как и при нормальных родах, но большинство роды сами по себе не индуцировались (Qing, 1996). Более того, в противовес ПГ, которые оказывают ряд нежелательных эффектов, NO также ингибирует сокращение миометрия и обеспечивает достаточное кровообращение (Ekerhord, 1998; Izurni, 1993).

Более того, ДОА были предложены также в качестве токолитиков в лечении преждевременных родов (Lees, 1994; Norman, 1997). Кроме того, ДОА успешно использовались для созревания шейки матки в качестве подготовительно этапа для аборта в I триместре беременности (Thompson, 1997), где они продемонстрировали меньше побочных действий, чем ПГ (Thompson, 1998) [23].

Таким образом, в последние года исследователи проявляют все больший интерес к мизопростолу [4] и ДОА [9,25]. ДОА стимулируют выработку ПГ в шейке матки женщин после местного применения [6]. Предыдущие исследования как на животных, так и на людях показали, что ДОА могут вызвать дозревание шейки матки после местного применения [1], но авторы опубликованных работ утверждают, что ДОА безопасны, но менее эффективны в индукции родов по сравнению с динопростомом [26]. В клинических наблюдениях у некоторых препаратов ДОА, таких как изосорбида мононитрат, глицерила тринитрат и нитропруссид натрия, была обнаружена способность к уменьшению цервикальной резистентности [7]. Согласно данной гипотезе, комбинация препаратов представителей разных групп сможет потенцировать эффективность действия каждого из них. Многие исследователи уже доказали, что ДОА могут индуцировать процесс дозревания шейки матки без провоцирования чрезмерной маточной активности. Мизопростол же эффективен как в созревании шейки матки, так и в индукции маточных сокращений. Следовательно, комбинация двух изучаемых препаратов ускоряет процесс дозревания шейки матки и индукции родов без проявления основных побочных действий на мать и плод [6]. В отличие от вагинального введения мизопростола, в результате использования изосорбида мононитрата в условиях стационара увеличивался временной интервал до наступления регулярной родовой деятельности, но реже регистрировались эпизоды маточной тахисистолии и гиперстимуляции [9]. В предыдущих исследо-

ваниях было выявлено, что 40 мг изосорбида мононитрата, введенного вагинально, стимулирует созревание цервикса уже через 3-4 часа после введения и приводит к изменениям в ультраструктуре шейки в I триместре, таким же, которые наблюдаются в доношенном сроке при спонтанном созревании [6,28,29].

M.S. Abdellah и соавт. [1] продемонстрировали, что комбинированное мизопростола и ИМН более эффективно для индукции родов, чем только мизопростол, так как укорачивается латентная фаза родов и время самих родов. Эти данные согласуются с результатами исследования E. Ekerhovd и соавт. [13], которые выявили, что при вагинальном пути введения ИМН в дозе 40 мг вызывает созревание шейки матки при доношенном сроке беременности. Однако эти данные противоречат результатам исследований Monika и соавт. [30], которые не обнаружили влияния вагинального применения ИМН в развитии родовой деятельности у беременных, если назначать его так же, как динопростон. M.S. Abdellah и соавт. [1] также показали, что комбинация ИМН и мизопростола способствует уменьшению случаев маточной тахисистолии. Сопоставимые результаты получены Filomena и соавт. [31], которые показали, что совместное применение глицерил нитрата и динопростона уменьшает случаи маточной тахисистолии. Полученные авторами результаты не стали неожиданностью. Это все объясняется биологической предрасположенностью, то есть механизм действия мизопростола отличается от такового ИМН, и при комбинированном использовании они действуют как синергисты, способствуя, тем самым, более быстрому и эффективному раскрытию шейки матки. В тоже время они оказывают антагонистическое действие на миометрий, стимулирующее у мизопростола и релаксирующее у ИМН, в результате чего реже наблюдаются эпизоды маточной тахисистолии. Основное побочное действие, проявляющееся после интравагинального применения ИМН, – головная боль. Головная боль – одно из наиболее частых побочных действий, которое отмечают и другие исследователи, которые использовали ДОО, в частности нитроглицерин, у беременных женщин [32]. Это довольно частое и распространённое побочное действие, которое возникает в результате вазодилатирующего действия оксида азота.

B. Chanrachakul и соавт. [9] провели исследование у 107 пациенток, сравнивая эффективность ИМН и мизопростола в индукции родов. Индукция родов при использовании ИМН была более безопасным способом, при этом реже возникали побочные эффекты; тем не менее, при применении ИМН временной интервал индукции родов был намного длиннее, при этом частота операции кесарева сечения не отличалась от таковой в группе сравнения [9]. Более того, B. Chanrachakul и соавт. [9] и Y. Sharma и соавт. [31] среди женщин, использовавших ПГ E2, тахисистолию наблюдали соответственно у 9 и 16%. При этом тахисистолия отсутствовала у женщин, которым для дозревания шейки матки был назначен ИМН. ИМН и другие ДОО снижают потребность в использовании ПГ для дозревания шейки матки, благо-

даря чему уменьшаются случаи маточных тахисистолий.

Использование ИМН не вызывало каких-либо изменений в показателях сердечной деятельности плода. Неубедительное состояние плода развивалось только в тех некоторых случаях, когда для индукции родов применялся еще и мизопростол. Самым важным является тот факт, что в исследованиях с ИМН, многие пациентки говорили о полной удовлетворенности от использования препарата в качестве средства для дозревания шейки матки в амбулаторных условиях. Соединительно, использование комбинации ИМН и мизопростола более эффективно, чем только мизопростола, так как происходит быстрое созревание шейки матки и сокращение интервала «индукция-роды» [3].

Таким образом, все вышеизложенное диктует необходимость дальнейшего поиска оптимальных и эффективных методов индукции родов, которые имели бы меньше побочных эффектов, являлись бы не дорогими и способствовали бы уменьшению сроков пребывания пациенток в стационаре в процессе индукции.

#### Литература

1. Abdellah M.S., Hussien M., Abo Alhassan A. Intravaginal administration of isosorbide mononitrate and misoprostol for cervical ripening and induction of labour: a randomized controlled trial // Arch. Gynecol. Obstet. – 2011. – Vol. 284. – P. 25-30.
2. ACOG Practice Bulletin No. 107. Induction of labor // Amer. Coll. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 114. – P. 386-397.
3. Agarwal K. et al. Evaluation of isosorbide mononitrate for cervical ripening prior to induction of labor for postdated pregnancy in an outpatient setting // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2012. – Vol. 118. – P. 205-209.
4. Biem S.R., Turnell R.W., Olatunbosun O. et al. A randomized controlled trial of outpatient versus inpatient labour induction with vaginal controlled-release prostaglandin-E2: effectiveness and satisfaction // J. Obstet. Gynaecol. Canad. – 2003. – Vol. 25, №1. – P. 23-31.
5. Bollapragada S.S., MacKenzie F., Norrie J.D. et al. Randomised placebo-controlled trial of outpatient (at home) cervical ripening with isosorbide mononitrate (IMN) prior to induction of labour-clinical trial with analyses of efficacy and acceptability. The IMOP study // Brit. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 116, №9. – P. 1185-1195.
6. Bullarbo M., Orrskog M.E., Andersch B. et al. Outpatient vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening and labor induction postterm: a randomized controlled study // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 196. – P. 50.e1-50.e5.
7. Carlan S.J., Blust D., O'Brien W.F. Buccal versus intravaginal misoprostol for cervical ripening // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 186, №2. – P. 229-233.
8. Chanrachakul B., Herabutya Y., Punyavachira P. Potential efficacy of nitric oxide for cervical ripening in pregnancy at term // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2000. – Vol. 71. – P. 217-219.
9. Chanrachakul B., Herabutya Y., Punyavachira P. Randomized trial of isosorbide mononitrate versus misoprostol for cervical ripening at term // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2002. – Vol. 78. – P. 139-145.
10. Chwalisz K., Garfield R.E. Nitric oxide as the final mediator of cervical ripening // Hum. Reprod. – 1998. – Vol. 13. – P. 245-252.
11. Collingham J.P., Fuh K.C., Caughey A.B., Pullen K.M. et al. Oral Misoprostol and Vaginal Isosorbide Mononitrate for Labor Induction // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 116. – P. 121-126.
12. Colon I., Clawson K., Hunter K. et al. Prospective

randomized clinical trial of inpatient cervical ripening with stepwise oral misoprostol vs vaginal misoprostol // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 192. – P. 747-752.

13. Ekerhovd E., Bullarbo M., Andersch B., Norstrom A. Vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening at term: a randomized controlled study // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 189. – P. 1692-1697.

14. Ekerhovd E., Bullarbo M., Andersch B., Norström A. Vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening at term: a randomized controlled study // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 189. – P. 1692-1697.

15. Facchinetti F., Piccinini F., Volpe A. Chemical ripening of the cervix with intracervical application of sodium nitroprusside: a randomized controlled study // Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 15. – P. 2224-2227.

16. GarWeld R.E., Saade G., Buhimschi C. et al. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour // Hum. Reprod. Update. – 1998. – Vol. 4 – P. 673-695.

17. Goldberg A.B., Greenberg M.B., Darney P.D. Misoprostol and pregnancy // New Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 38-47.

18. Guerra G.V., Cecatti J.G., Souza J.P. et al. Factors and outcomes associated with the induction of labour in Latin America // Brit. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 116. – P. 1762-1772.

19. Hofmeyr G.J., Gulmezoglu A.M. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour // Cochrane Database Syst. Rev. – 2003, Issue 1.

20. Keirse M.J., Koning Gans H.J. Randomized comparison of the effects of endo-cervical and vaginal prostaglandin E2 gel in women with various degrees of cervical ripeness. Dutch Collaborative Prostaglandin Trialists' Group // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol. 73, №6. – P. 1859-1864.

21. Kelly A.J., Kavanagh J., Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PG F2a) for induction of labour at term // Cochrane Database Syst. Rev. – 2003. – Issue 4.

22. Kelly A.J., Munson C., Minden L. Nitric oxide donors for cervical ripening and induction of labour // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – Issue 6.

23. Kelly A.J., Tan B. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011.

24. Ledingham M.A., Thomson A.J., Lucan C.B. et al. A comparison of isosorbide mononitrate, misoprostol and combination therapy for first trimester pre-operative cervical ripening: a randomized controlled trial // Brit. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 108. – P. 276-280.

25. Li C.F., Chan C.W., Ho P.C. A comparison of isosorbide mononitrate and misoprostol cervical ripening before suction evacuation // Obstet Gynecol. – 2003. – Vol. 102. – P. 583-588.

26. Nicoll A.E., Mackenzie F., Greer I.A. et al. Vaginal application of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for preinduction cervical ripening: a randomized controlled trial to determine effects on maternal and fetal hemodynamics

// Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 184, №5. – P. 958-964.

27. Nicoll A.E., Mackenzie F., Greer I.A., Norman J.E. Vaginal application of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for preinduction cervical ripening: a randomized controlled trial to determine effects on maternal and fetal hemodynamics // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 184. – P. 958-964.

28. Nunes F.P., Campos A.P., Pedroso S.R. et al. Intravaginal glyceryl trinitrate and dinoprostone for cervical ripening and induction of labor // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 194. – P. 1022-1026.

29. Osman I., MacKenzie F., Norrie J. et al. The "PRIM" study: a randomized comparison of prostaglandin E2 gel with the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening before the induction of labor at term // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 194, №4. – P. 1012-1021.

30. Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M., Wears R.L. et al. Misoprostol for cervical ripening and labour induction: a meta-analysis // Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 89. – P. 633-642.

31. Sharma Y., Kumar S., Mittal S. et al. Evaluation of glyceryl trinitrate, misoprostol, and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening in term pregnancy // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2005. – Vol. 31, №3. – P. 210-215.

32. Wing D.A., Paul R.H. A comparison of differing dosing regimens of vaginally administered misoprostol for preinduction cervical ripening and labor induction // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 175. – P. 158-164.

33. Wöfler M.M., Facchinetti F., Venturini P. et al. Induction of labor at term using isosorbide mononitrate simultaneously with dinoprostone compared to dinoprostone treatment alone: a randomized controlled trial // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 195, №6. – P. 1617-1622.

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИНДУКЦИИ РОДОВ

Ашурова У.А., Зейтуллаева Э.Р., Атаниязова Г.Д.

*Переношенные беременности связаны с высокими показателями большинства материнских и перинатальных осложнений. В таких случаях, в качестве альтернативы выжидательной тактике, зачастую проводится плановая индукция родов с целью уменьшения риска развития неблагоприятных исходов. Индукция родов одна из самых распространённых процедур, и встречается в 10-20% случаев родов по всему миру, проводимых в акушерстве, но успех ее, в большинстве случаев, зависит от состояния шейки матки. В данной статье дан обзор современных фармакологических средств, используемых в мире для индукции родов и дозревания шейки матки.*

**Ключевые слова:** индукция родов, переношенная беременность, простагландины, донаторы оксида азота



## ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С, КАК ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Бакиева Ш.Р., Рахимова В.Ш.

## СУРУНКАЛИ ГЕПАТИТ С ДА ЖИГАРДАН ТАШҚАРИ БЕЛГИЛАР СИФАТИДА УЧРАЙДИГАН ЭНДОКРИН КАСАЛЛИКЛАР

Бакиева Ш.Р., Рахимова В.Ш.

## ENDOCRINE DISEASES FOUND IN HEPATITIS C AS EXTRA HEPATIC MANIFESTATIONS

Bakieva Sh. R., Rakhimova V.Sh.

Научно-исследовательский институт вирусологии,  
Ташкентский институт усовершенствования врачей

Сурункали гепатит – бу 6 ойдан ошиқ вақт давом этувчи жигарнинг яллиғланишидир. Сурункали гепатитнинг ривожланишига кўпроқ В ва С вируслари, аутоиммун ҳолатлар ва дори таъсирида келиб чиққан гепатитлар сабаб бўлади. Кўпчилик беморларнинг анамнезида ўткир вирусли гепатит аниқланмайди, касалликнинг бошланғич белгиси бўлиб беморда белгисиз ҳолатда зардобдаги аминотрансферазанинг ошиши ҳисобланади. Касалликнинг ўткир кечишининг асорати бу – сурункали гепатит, цирроз, бирламчи жигар саратони ҳисобланади. Ҳозирги кунда муаммонинг долзарблигини сурункали гепатит С нинг жигардан ташқари турли кўринишлари ассоциацияси ўзига олади. гепатит С да учрайдиган тизимли зарарланиш ва патологик жараёнга бир қанча органларнинг қўшилиши вирус сифатларининг ранг-баранглигини кўрсатиб, бу эса касалликни ўз вақтида аниқланиши ва даволанишига қийинчилик туғдиради.

**Калит сўзлар:** сурункали гепатит С, цитопатик таъсир, иммун тизимининг зарарланиши, аутоиммун генези, аутоантитела, жигардан ташқари, эндокрин касалликлар, қанд касали, тиреоглобулин, гипотиреоз.

*Chronic hepatitis – is inflammation of the liver, which continues more than 6 months and the most frequent causes of chronic hepatitis are – hepatitis B and C viruses, autoimmune and drug hepatitis. In many patients, an asymptomatic increase in serum aminotransferase levels becomes the first sign of the disease. The consequences of acute illness can be chronic hepatitis, cirrhosis and primary liver cancer. Currently, the association of chronic hepatitis C with various extrahepatic manifestations is becoming topical. The systemic nature of the lesion observed in chronic hepatitis C reflects the generalized nature of the infection with the involvement of many organs and tissues in the pathological process, which makes it difficult to timely diagnose and treat the disease.*

**Key words:** chronic viral hepatitis C, cytopathic effect, immune-mediated damage, autoimmune genesis, autoantibodies, extrahepatic manifestations, endocrine diseases, diabetes mellitus, thyreoglobulin, hypothyroidism.

Вирусный гепатит С (ВГС) встречается во всем мире. Наиболее высокая заболеваемость отмечается среди населения региона Восточного Средиземноморья, а также других стран Европы. По данным ВОЗ, показатели распространенности этого заболевания составляют соответственно 2,3 и 1,5% [20]. Встречаемость ВГС в других регионах варьирует от 0,5 до 1,0%. Вирус гепатита С имеет многочисленные штаммы (или генотипы), распределение которых зависит от региона [20]. В настоящее время ВГС чаще встречается среди лиц молодого возраста. Чаще им инфицированы мужчины в возрасте до 20 лет.

Особенностью вируса является преимущественно скрытое клиническое течение. Так как в течение длительного периода ВГС остается нераспознанным, инфицированные ВГС становятся основным источником инфекции [9]. Более того, длительная персистенция возбудителя приводит к частой хронизации, которая на протяжении многих лет может не вызывать субъективных нарушений в самочувствии больных, тем самым не давая повода обратиться к врачу и выявить заболевание. Одной из основных характеристик гепатита С является также

чрезвычайно высокий риск хронизации – до 80% и выше [19]. Сегодня именно ВГС-инфекция является основной причиной формирования всей группы хронических болезней печени – хронического гепатита, цирроза, гепатокарциномы [19]. Манифестируя на стадии хронического гепатита и цирроза печени, с возможными внепеченочными проявлениями, ВГС-инфекция резко ограничивает терапевтические возможности клинициста [9].

Прогрессирование хронического ВГС (ХВГС) обусловлено множеством факторов, таких как характер вируса, коинфекции ВГВ и ВИЧ, злоупотребление алкоголем, наркомания, возраст больного. К факторам вируса относят его генотип, степень гетерогенности популяции (квазивиды), объем инфицировавшего материала. Несмотря на наличие данных о влиянии генотипа ВГС на течение и прогноз ХВГС, зачастую они носят противоречивый характер. Учитывая установленную связь генотипов ВГС с различными путями инфицирования (преимущественно распространение 1b при гемотрансфузиях, 1a, 2a, 3 – среди ПИН), предполагается, что тяжелое течение заболевания, вызванное инфекцией ВГС 1b, может быть обусловле-

но влиянием дополнительных факторов – инфицированием при гемотрансфузиях (большой объем инфицированного материала). Считают, что этот объем определяет тяжесть первичного объема поражения печени и течение ВГС-инфекции [19].

Течение ХГС при наличии репликации вируса носит неуклонно прогрессирующий характер с формированием фиброза печени, развитием его конечной стадии – цирроза печени, возникновении гепатоцеллюлярной карциномы. Сам ХГС характеризуется неяркой клинической картиной либо полным отсутствием клинических проявлений [9].

Клиническая картина ХВГС характеризуется преимущественно наличием астеновегетативных симптомов (слабость, снижение трудоспособности), снижением аппетита, развитием гепатолиенального синдрома. Возможна потеря массы тела, повторное повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Обращает на себя внимание возможность развития внепеченочных (системных) проявлений. Доказана связь с хронической ВГС-инфекцией таких внепеченочных проявлений, как выраженная криоглобулинемия, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия. Предполагают связь ВГС-инфекции с идиопатической тромбоцитопенией, красным плоским лишаем, синдромом Шегрена и В-клеточной лимфомой.

Среди клинических проявлений криоглобулинемии необходимо отметить слабость, артралгии, пурпуру, периферическую полинейропатию, синдром Рейно, артериальную гипертензию, поражение почек. Из эндокринной патологии преобладают гипотиреоз, гипертиреоз, тиреоидит Хашимото. Поражение органа зрения проявляется язвенным кератитом и увеитом. В сочетании с ХВГС описаны разнообразные поражения кожи. Наиболее четко ассоциирован с вирусной инфекцией кожный некротизирующий васкулит с папулезными или петехиальными высыпаниями вследствие отложений криоглобулинов [12,14]. Нейромышечные и суставные внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С в большинстве случаев обусловлены криоглобулинемией. Могут наблюдаться мышечная слабость, миопатический синдром, миалгии, миастении. При хроническом гепатите С, в отличие от гепатита В, интегративные формы не регистрируются.

Клиническая симптоматика чаще появляется на стадии декомпенсации с сформировавшегося цирроза печени, с чем связана поздняя обращаемость пациентов за медицинской помощью. Однако уже на ранних стадиях поражения печени при ХГС течение заболевания осложняется внепеченочными проявлениями, что может вызывать яркую клиническую картину. Именно внепеченочные проявления ХГС зачастую являются причиной инвалидизации и смерти.

В основе развития внепеченочных проявлений при ХГС лежат различные механизмы:

- возможность внепеченочной репликации вируса (эндотелий сосудов, эпителий слизистой оболочки ротовой полости, слюнных желёз), включая иммунокомпетентные клетки (клетки, предшественники

- гемопоэза, лимфоциты и моноциты периферической крови, миофибробласты);

- гетерогенность генотипов и частые мутации генома вируса;

- индукция каскада иммунопатологических реакций (моноклональная или поликлональная пролиферация лимфоцитов вследствие взаимодействия поверхностных антигенов HCV со специфическими рецепторами на поверхности В-лимфоцитов (CD81)); активизация процессов перекисного окисления липидов в печени.

Персистенция вируса гепатита С в организме приводит к нарушениям функционирования иммунной системы, основным проявлением которых является появление в сыворотке крови органоспецифических и неспецифических аутоантител, во многих случаях сопровождаемое аутоиммунным поражением соответствующих органов. Длительная циркуляция вируса гепатита С может привести к развитию В-клеточных лимфолиферативных нарушений, таких как смешанная криоглобулинемия, злокачественная неходжкинская лимфома и появление органоспецифических и неспецифических аутоантител. Таким образом, ХГС следует рассматривать как мультисистемное заболевание.

При этом в крови наблюдается циркуляция ряда аутоантител. Спектр аутоантител достаточно широк и включает антинуклеарные (ANA, у 8-63% больных), антигладкомышечные (SMA, у 5-65%), антимиохондриальные (AMA, у 4-8%), антифосфолипидные (до 25%), антитиреоидные (у 10-20%), антитела к печеночнопочечным микросомам (LKM, у 1,0-20%), антитела к ДНК и нуклеопротеинам, антигенам цитоплазмы нейтрофилов (ANCA). Чаще всего титры этих антител не достигают значений, являющихся диагностическими. У 90% больных титры антинуклеарных и антимиохондриальных антител не превышают 1:80, еще реже встречаются большие, серопозитивные одновременно по двум классам антител. Аутоантитела при ХГС являются поликлональными [16].

Полагают, что лимфотропность ВГС (репликация в клетках крови, преимущественно в В-лимфоцитах) обуславливает хроническую стимуляцию В-лимфоцитов и, как следствие, их активацию, повышенную продукцию иммуноглобулинов (различных аутоантител, поли- и моноклонального IgM с активностью ревматоидного фактора) с образованием иммунных комплексов, в том числе смешанных криоглобулинов [2,6,7,13].

В развитии внепеченочных поражений обсуждается также роль возможной репликации ВГС в различных органах и тканях (помимо печени и кровяной системы) с развитием цитотоксических Т-клеточных реакций, направленных на антигены вируса, аутоантигены, образовавшиеся вследствие непосредственного повреждающего действия вируса на клеточном уровне [12,14]. Фаза реактивности последовательно переходит в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

**Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции:**

Эндокринные	Гипертиреоз Гипотиреоз Тиреодит Хашимото Сахарный диабет
Гематологические	Смешанная криоглобулинемия Идиопатическая тромбоцитопения Неходжкинская В-лимфома Макроглобулинемия Вальденстрема Апластическая анемия
Поражение слюнных желез и глаз	Лимфоцитарный сиалоаденит Язвы роговицы Мооген Увеит
Кожные	Кожный некротизирующий васкулит Поздняя кожная порфирия Красный плоский лишай Мультиформная эритема Узловатая эритема Малакоплакия Крапивница
Нейромышечные и суставные	Миопатический синдром Периферическая полинейропатия Синдром Гийена – Барре Артриты, артралгии
Почечные	Гломерулонефрит
Аутоиммунные и др.	Узелковый периартерит Интерстициальный легочный фиброз Легочный васкулит Гипертрофическая кардиомиопатия CRST-синдром Антифосфолипидный синдром Аутоиммунный гепатит 1-го и 2-го типа Синдром Бехчета Дерматомиозит

Из внепеченочных проявлений ВГС наиболее часто обнаруживается смешанная криоглобулинемия, особенно у женщин среднего и пожилого возраста с длительно текущей инфекцией (в среднем в течение 10,7 года), при наличии цирроза печени. В зависимости от диагностических методов криоглобулинемия выявляется у 42-96% больных.

Смешанная криоглобулинемия (СК) – системный васкулит или криоглобулинемический васкулит (КВ), связанный с пролиферацией клонов В-клеток, синтезирующих «патогенный» IgM, обладающий активностью ревматоидного фактора (РФ) [2,6,11,15,16]. СК ведет к развитию широкого спектра клинических проявлений, выраженность которых варьирует от умеренно выраженного кожного васкулита по типу пурпуры, артралгий и астении (синдром СК) до тяжелых неврологических нарушений и поражения почек. В настоящее время убедительно доказана роль вируса гепатита С (ВГС) в развитии СК, который выявляется у 60-90% пациентов, а у 36-55% пациентов, инфицированных ВГС, развивается криоглобулинемия [5]. При этом у 15-20% больных СК, ассоциированной с ВГС, развивается тяжелый васкулит, который в отсутствие эффективного лечения может привести к летальному исходу у 15-20% с КВ, связанным с ВГС, и у 50% – с ЕСК.

Лечение СК практически не разработано. Отмечалась эффективность комбинированной терапии ИФН-α с рибавирином, на фоне которой почти у 80% пациентов развивалась ремиссия, однако у некоторых пациентов наблюдались тяжелые побочные эффекты. Глюкортикоиды (ГК), циклофосфамид и плазмаферез у пациентов, резистентных к противовирусной терапии, имели ограниченную эффективность.

При ХГС нередко также обнаруживается ряд органоспецифических антител к тиреоглобулину, тиреопероксидазе, к микросомам щитовидной железы.

Важную роль в процессах метаболизма, транспорта, хранения и экскреции тиреоидных гормонов играет печень. Тиреоидные гормоны в печени йодируются, дезаминируются, декарбоксилируются, соединяются с глюкуроновой и серной кислотами. Уровень гормонов щитовидной железы важен для ее нормального функционирования, в том числе обмена билирубина. Под действием тиреоидных гормонов количество печеночных м-РНК возрастает примерно на 8%. Этот эффект отчасти опосредуется влиянием Т3 на продукцию других факторов (например, гормона роста) и непосредственно регулируется Т3. Роль печени в метаболизме гормонов щитовидной железы интересна еще и тем, что в гепатоците вырабатываются белки переносчиков гормонов щитовидной железы [10,18]. В нормальных условиях более 99,95% присутствующего в крови Т4 и более 99,5% Т3 связано с белками плазмы. Роль белков, связывающих тиреоидные гормоны, в организме велика. Они связывают избыточное количество этих гормонов, ограничивая в строгих пределах фракцию свободных гормонов, тем самым, с одной стороны, предупреждают их потерю через выделительную систему (печень и почки), а с другой стороны, регулируют скорость доставки тиреоидных гормонов на периферию, где они оказывают основное метаболическое действие.

Хронические вирусные заболевания печени часто приводят к развитию дисфункции щитовидной железы, в частности повышению уровня ТСГ и Т4 сыворотки крови; снижению уровня Т3 за счет уменьшения его секреции, дейодирования и усвоения гепатоцитами тироксина; повышения уровня реверсивного Т3. Уровень тироксина также может снижаться из-за неполноценной продукции ТСГ или за счет снижения связывания Т4 на периферии. Среди вирусных поражений печени особенно актуальна проблема хронических вирусных гепатитов, в частности гепатита С, который многие исследователи рассматривают не как исход или тем более осложнение острого, а как фазу единого инфекционного процесса [1,10,22]. Тиреоидная дисфункция у больных гепатитом С, которая в большинстве случаев проявляется гипотиреозом, по разным данным, встречается в 3,5-7% случаев. У гораздо большей части обследуемых (31-42,5%) выявляются диагностически значимые уровни антитериоидных антител (антимикросомальных, антипероксидазных, антител к тиреоглобулину). Наиболее часто регистрируются антитела к тиреопероксидазе (Анти-ТПО), - от 4,1 до 15%, к тиреоглобулину – 4,7%. Одновременно анти-ТПО и АТ к ТГ определяется у 1,8% обследованных. Имеются указания на более высокую распространенность антитериоидных антител у женщин с ВГС-инфекцией. Так, частота гипофункции щитовидной железы с обнаружением антитериоидных антител среди женщин с вирусным гепатитом С в 4 раза

выше, чем среди мужчин и составляет соответственно 12,7-31 и 5,6-10,5% [9,11].

Механизмы развития указанных осложнений при гепатите С недостаточно ясны. Существуют различные предположения. По некоторым данным, вирус гепатита С непосредственно поражает такие органы, как слюнные железы, поджелудочная и щитовидная железа. Согласно результатам других исследований, вирус запускает аутоиммунные процессы поражения тканей и органов. Вирус гепатита С, локализуясь в тиреоидной ткани, вероятно, напрямую может вызвать ее поражение. С другой стороны, возможно, аутоиммунные реакции обусловлены такой особенностью вируса, как способность к мимикрии некоторых компонентов тиреоидной ткани. По экспериментальным данным, Т-лимфоциты, инфильтрующие ткани щитовидной железы при хроническом гепатите С, вырабатывают антитела к тиреоидным аутоантигенам [9,11].

Для больных ХГС характерна также большая частота встречаемости сахарного диабета 2-го типа по сравнению с неинфицированными лицами. Исследователи отмечают достоверную гиперпродукцию провоспалительных цитокинов и депрессию противовоспалительных цитокинов у больных СД 2-го типа при наличии высокой вирусной нагрузки ВГС. Активная вирусная репликация усиливает существующий дисбаланс цитокинов у больных СД 2-го типа и стимулирует продукцию главного цитокина – неоптерина. Уровень неоптерина повышается прямо пропорционально с уровнем ТНФ- $\alpha$ , что приводит к активации процессов апоптоза и инактивации оксида азота в эндотелии сосудов. При этом показатели противовоспалительных цитокинов, ИЛ-4 и ИЛ-10 остаются на низком уровне, что дает возможность провоспалительным цитокинам стимулировать сосудистое воспаление и способствовать формированию микрососудистых осложнений СД 2-го типа. У больных СД 2-го типа с ХГС выявлена корреляция между вирусной нагрузкой и дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов.

В других исследованиях было установлено, что у больных СД 2-го типа в сочетании с ВГС сниженная секреция С-пептида регистрировалась достоверно чаще, чем у неинфицированных (соответственно у 70,4 и 6,2%,  $p < 0,001$ ) [3,4,21]. Существенное влияние на базальную секрецию С-пептида оказывала имеющаяся разница в репликативной активности HCV. Содержание С-пептида ниже нормы отмечалось у 83,6% больных подгруппы 1а и у 61,8% – подгруппы 1б. Также установлено влияние высокой вирусной нагрузки на степень компенсации СД. Среди пациентов подгруппы 1а декомпенсация углеводного обмена имела место у 38,8%, с компенсированным сахарным диабетом в этой группе не было ни одного больного. В подгруппе 1б декомпенсация отмечалась у 15,8% больных, а компенсация – у 9,2%. У остальных больных СД был субкомпенсированным.

Полученные результаты свидетельствуют о возможной роли вируса гепатита С в нарушении углеводного обмена с последующим развитием инсули-

новой недостаточности и ухудшением компенсации СД 2-го типа [3,4,21]. У больных диабетом гепатиты чаще протекают в безжелтушной и субклинической форме. Вирусные гепатиты оказывают неблагоприятное воздействие на течение диабета, которое проявляется увеличением полиурии, гипергликемии, глюкозурии и полидипсии.

Проведена сравнительная оценка функционального состояния щитовидной железы у пациентов с ХГС в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и без него. Выявлено достоверное повышение уровня антител к тиреопероксидазе у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом в сочетании с хроническим вирусным гепатитом, что может быть обусловлено наличием аутоиммунного воспалительного процесса в щитовидной железе, протекающего на фоне умеренной активности хронического вирусного гепатита С. Статистически значимое повышение антител к тиреопероксидазе у пациентов с ХГС, вероятно, связано с аутоиммунным воспалительным процессом в щитовидной железе. Достоверное снижение уровня С-пептида и инсулина зарегистрировано у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом в сочетании с ХГС, что может быть прогностическим предиктором возможного развития сахарного диабета, ассоциированного с хроническим вирусным гепатитом [9,10,19]. Нередко патология щитовидной железы клинически дебютирует именно в период этиопатогенетического (противовирусного) лечения ХГС, содержащего интерфероны. В этом случае от патологии щитовидной железы зависит дальнейшая терапевтическая тактика: продолжать ли начато противовирусное лечение или нет, и если продолжать, то не требуется ли в этот момент назначение дополнительных лекарственных средств или временная коррекция дозы противовирусных препаратов.

Дебют заболевания обусловлен более или менее длительным воздействием  $\alpha$ -интерферона на организм. Оно сопровождается изменением соотношения субпопуляций CD4+ и CD8+ лимфоцитов, что ассоциировано со стимуляцией В-лимфоцитов и синтезом ими особого белка – LATS протеина (long acting thyroid stimulator – длительно действующий тиреоидный стимулятор). При этом наиболее часто продукция LATS протеина В-клетками происходит у пациентов, имеющих определенный аллельный набор генов главного комплекса гистосовместимости: HLAB8, DR3, DR4. Измененный состав субпопуляций лимфоцитов и продукция аномальных белков сопровождаются резкой стимуляцией рецептора к тиреотропному гормону (ТТГ), что в условиях дальнейшего воздействия  $\alpha$ -интерферона может реализоваться как минимум в три самостоятельных нозологических варианта поражения щитовидной железы. Диффузный токсический зоб возникает у пациентов с гаплотипами HLAB8, DR3, DR4 и высоким содержанием LATS протеина в сыворотке крови. Аутоиммунный тиреоидит с высокой вероятностью формируется на фоне высокого титра блокирующих аутоантител к тиреопероксидазе или тиреоглобулину [12,22].



Синдром Шегрена – аутоиммунное системное поражение соединительной ткани, при котором в патологический процесс вовлекаются железы внешней секреции, главным образом, слюнные и слёзные; отличается хроническим прогрессирующим течением. Назван в честь шведского офтальмолога Хенрика Шегрена (1899-1986 гг.), впервые описавшего данный синдром.

Синдром Шегрена может существовать сам по себе (первичный) или развиваться через много лет после начала других ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, первичный билиарный цирроз и др. (вторичный синдром Шегрена). Аутоиммунный процесс приводит к апоптозу секреторирующих клеток и эпителия выводных протоков, вызывая повреждение железистой ткани.

Синдром Шегрена ассоциирован с увеличенным уровнем в спинномозговой жидкости ИЛ-1RA, антагониста интерлейкина-1 (ИЛ-1). Это позволяет предположить, что болезнь начинается с повышения активности системы ИЛ-1, что компенсаторно влечёт за собой повышение уровня ИЛ-1RA, чтобы уменьшить связывание ИЛ-1 с рецепторами. С другой стороны, синдром Шегрена характеризуется уменьшением содержания ИЛ-1 в слюне, что может вести к воспалению слизистой ротовой полости и её сухости [8,15]. Отличительным симптомом синдрома Шегрена является генерализованная сухость слизистых оболочек, чаще всего включающая ксерофтальмию («сухой глаз», сухость глаз); при дальнейшем прогрессировании болезни появляется чувство жжения, рези, «песка» в глазах; ксеростомия («сухой рот», сухость полости рта). Отмечается уменьшение слюноотделения из-за поражения слюнных желез, развивается хронический паротит, стоматит, кариес. Кроме того, синдром Шегрена может вызывать поражение:

- кожи – выраженная сухость;
- носоглотки – образование корок в носу, развитие отита при поражении евстахиевой трубы, синуситы;
- вагины – зуд, боль;
- дыхательной системы – трахеобронхиты;
- пищеварительной системы – атрофический гастрит с секреторной недостаточностью, гипокинетическая дискинезия желчевыводящих путей, панкреатит;
- почек – гломерулонефрит;
- кровеносных сосудов – синдром Рейно;
- периферической нервной системы – полинейропатии, неврит лицевого, тройничного нерва.

Часто развивается выраженный упадок сил, боли в суставах, мышцах. Пациенты с вторичным синдромом Шегрена имеют симптомы первичного ревматического заболевания, например, системной красной волчанки, ревматоидного артрита или системной склеродермии.

Таким образом, в настоящее время вирусный гепатит С представляет серьезную проблему для здравоохранения, особенно учитывая внепеченочную симптоматику, которая может приводить к инвалидизации. Поражения щитовидной железы, у пациентов

с ХГС – неоднородная группа заболеваний, характеризующаяся разнонаправленными сдвигами гормонального профиля, клинической картины. Остается ряд нерешенных проблем в диагностической и терапевтической помощи данной категории пациентов.

#### Литература

1. Галеева З.М., Колчманова О.И. Современные представления о влиянии HCV-инфекции на состояние щитовидной железы // *Практ. медицина*. – 2012. – №3. – С. 37-40.
2. Демчило А.П. Аутоиммунные проявления при хроническом вирусном гепатите С // *Проблемы здоровья и экологии*. – М., 2005. – С. 86-93.
3. Дербак М.А., Архий Э.И., Москаль О.Н. Дисбаланс активности цитокинов у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хроническим гепатитом С // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* – 2014. – №2. – С. 70.
4. Дербак М.А., Архий Э.И., Москаль О.Н., Олексик О.Т. Состояние углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с вирусом гепатита С // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* – 2014. – №2. – С. 70.
5. Ли Д.Ю. Литературный обзор по результатам исследований смешанной криоглобулинемии (СКГ), обусловленной хронической HCV-, HBV-инфекцией // *Сборник трудов 15-й конференции молодых ученых*. – Алматы, 2017. – С. 200-211.
6. Насонов Е.Л. // *Рус. мед. журн.* – 2007. – Т. 15, №26. – С. 1-6.
7. Насонов Е.Л. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) // *Рус. мед. журн.* – 2006. – Т. 25. – С. 1778-1782.
8. Олонин Ю.А. Хронический артрит у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С // *Науч.-практ. ревматол.* – 2008. – №5. – С. 39-46.
9. Пеньков Д.Б., Чирюкина О.И. Современные представления о HCV-инфекции // *Международ. мед. журнал*. – 2005. – Т. 11, №1. – С. 99-102.
10. Рустамова Х.Т., Мирахмедова М.П., Абдуллаева Х.Н. Оценка функционального состояния щитовидной и поджелудочной желез у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и С в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и без него // *Международ. эндокринолог. журн.* – 2012. – №2 (42). – С. 122-126.
11. Щербинина М.Б., Шевченко Т.Н. // *Український тер. журн.* – 2016. – №3. – С. 99-99.
12. Arnold D.A., Dentali F, Crowther M.A. et al. Systemic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura // *Ann. Int. Med.* – 2007. – Vol. 146. – P. 25-33.
13. Bizzaro N., Tozzoli R, Shoenfeld Y. Are we at stage to predict autoimmune rheumatic diseases? // *Arthr. Rheum.* 2007. – Vol. 56. – P. 1736-1744.
14. Browning J.L. B-cell move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment // *Nat. Rev.* – 2006. – Vol. 5. – P. 564-576.
15. Edwards J.C.W., Cambridge G. Rheumatoid arthritis: the predictable effect of small immune complexes in which antibody is also antigen // *Brit. J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 37. – P. 126-130.
16. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab // *J. Int. Med.* – 2005. – Vol. 257. – P. 540-548.
17. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D. et al. Mixed cryoglobulinemia: Demographic, clinical, and serologic features and survival 231 patients // *Semin. Arthr. Rheum.* – 2004. – Vol. 33 (№6). – P. 355-377.
18. Hansen A., Lipsky P.E., Dorner T. B-cell lymphoproliferation in chronic inflammatory rheumatic diseases // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 3. – P. 561-572.
19. <https://health-ua.com/article/4368-51j>

mezhdunarodnyj-kongress-EASL-novye-gorizonty-gepatologii  
20. <https://www.msmanuals.com/ru/профессиональные/заболевания-печени-и-желчевыводящих-путей/гепатит/обзор-хронических-гепатитов>

21. Sanyal A.J., Campbell-Sargent C., Mirshahi F. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120. – P. 1183-1192.

22. Wong V, Fu A.X., George J. et al. Thyrotoxicosis induced by alpha-interferon therapy in chronic viral hepatitis // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2002. – Vol. 56, №6. – P. 793-798.

### **ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С КАК ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

Бакиева Ш. Р., Рахимова В.Ш.

*Хронический гепатит – это воспаление печени, продолжающееся более 6 месяцев, наиболее частой причиной которого являются вирусы В и С, аутоиммунный и лекарственный гепатит. У многих пациентов первым признаком заболевания*

*становится бессимптомное повышение уровня сывороточных аминотрансфераз. Последствиями перенесенного острого заболевания могут быть хронический гепатит, цирроз и первичный рак печени. В настоящее время актуальность приобретает ассоциация хронического гепатита С с различными внепеченочными проявлениями. Системность поражения, наблюдаемая при хроническом гепатите С, отражает генерализованный характер инфекции с вовлечением в патологический процесс многих органов и тканей, что затрудняет своевременную диагностику и лечение заболевания.*

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, цитопатический эффект, иммуноопосредованное повреждение, аутоиммунный генез, аутоантитела, внепеченочные проявления, эндокринные болезни, сахарный диабет, тиреоглобулин, гипотиреоз.



## РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

Бригада К.С., Исмоилов У.Ю., Мирзаев У.Х.

## ВИРУСЛИ ГЕПАТИТДА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯР КАРЦИНОМАНИНГ ЭРТА ТАШХИСИ

Бригада К.С., Исмоилов У.Ю., Мирзаев У.Х.

## EARLY DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN VIRAL HEPATITIS

Brigida K.S, Ismoilov U.Yu., Mirzaev U.Kh.

Научно-исследовательский институт вирусологии

*Бирламчи жигар саратони, кўпгина ҳолатларда, вирус этиологияли жигар циррозларидан кейин ривожланувчи асоратдир. Бирламчи жигар саратони белгилари одатда ўзига хос бўлмаганлиги билан ажралиб туради. Жигар саратони ривожланиши хавфи юқори бўлган беморларга вақти-вақти билан ультратовуш текшируви ва қондаги альфа фетопро테인 миқдорини аниқлаб туриш тавсия этилади. Шунга қарамасдан қондаги альфа фетопро테인 миқдорининг кўтарилиши ҳар доим ҳам жигар саратонига тегишли хусусият эмаслигини ёддан чиқармаслик зарур.*

**Калит сўзлар:** гепатоцеллюляр саратон, бирламчи жигар саратони, скрининг, эрта ташхис,  $\alpha$ -фетопро테인, биопсия.

*The screening and treatment of hepatocellular carcinoma, the symptoms of which are usually non-specific, is considered. Patients with a high risk of developing hepatocellular carcinoma recommended determining the level of  $\alpha$ -fetoprotein and ultrasound. However, an increase in the level of  $\alpha$ -fetoprotein is not always characteristic of hepatocellular liver cancer and, on the contrary; its elevated levels do not always indicate primary liver cancer.*

**Key words:** hepatocellular carcinoma, primary liver cancer, screening, early diagnosis,  $\alpha$ -fetoprotein, biopsy.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – одна из наиболее актуальных проблем современной гепатологии. Она является пятой по частоте встречаемости злокачественной опухолью и занимает третье место в структуре смертности вследствие злокачественных заболеваний. Первичный рак печени у мужчин встречается чаще, чем у женщин (соотношение 2,4:1).

К регионам с высокой заболеваемостью ГЦК можно отнести страны Африки, Восточной и Юго-Восточной Азии, где заболеваемость составляет не менее 120 случаев на 100 тыс. населения. В странах Африки, расположенных южнее Сахары, а также в странах Юго-Восточной Азии ГЦК является наиболее частой злокачественной опухолью. При этом возраст больных варьирует от 19 до 35 лет, что связано с высокой заболеваемостью вирусными гепатитами В и С, инфицированием в интра- и перинатальном периоде. Заболеваемость ГЦК среди азиатов практически в 4 раза превышает аналогичный показатель у европеоидов [15].

Существует несколько гипотез канцерогенеза при ГЦК. Однако до сих пор главенствующей гипотезой канцерогенеза ГЦК остается вирусная. Так, вирус гепатита В инициирует развитие заболевания путем включения вирусного генома в ДНК клетки хозяина, что ведет к транслокации, точечным мутациям, делеции в местах встраивания генома вируса. При этом возникает перестройка ДНК гепатоцитов с повышением злокачественности ткани путем снижения дифференциации клеток. Поверхностный антиген HBs подавляет ген апоптоза p53, который в свою очередь отвечает за супрессию клеточного деления,

что приводит к бесконтрольному делению клетки. В норме гепатоциты экспрессируют трансформирующий фактор, индуцирующий апоптоз. При гепатите В в клетках опухоли нет трансформирующего фактора  $\alpha$ , который подавляется HBs-антигеном, что и ведет к нарушению клеточного цикла.

Вирус гепатита С поддерживает дегенеративную и некротическую активность гепатоцитов. ГЦК чаще развивается у больных с 1b-генотипом хронического вирусного гепатита С. Это объясняется тем, что белок NS5A 1b-генотипа HCV блокирует интерферонзависимую протеинкиназу, которая в норме обеспечивает противовирусную активность и супрессию опухоли. Кроме того, ГЦК может наблюдаться на фоне врожденных заболеваний печени, таких как гемохроматоз, дефицит  $\alpha$ -1-антитрипсина, тирозинемии. У пациентов с данными патологиями отмечаются мутации в генах гепатоцитов, ответственных за репарацию ДНК, контроль деления и апоптоза клетки.

Третьей по распространенности причиной ГЦК является алкогольный цирроз печени (ЦП). В США ГЦК отмечается у 15% пациентов, употребляющих регулярно и в больших дозах алкогольные напитки. При этом основным звеном, приводящим к ГЦК, становится воспалительный процесс в печени, сопровождающийся оксидантным повреждением гепатоцитов.

При воздействии вышеперечисленных причин в печени образуются очаги дисплазии. Дифференцированная опухоль в течение 5 лет образуется в 30% случаев. В очаге активно идут процессы неоангиогенеза и снижения дифференцировки клеток, в результате чего она малигнизируется и

приобретает возможность к метастазированию и сосудистой инвазии.

К факторам риска развития ГЦК относятся:

1) цирроз печени, который диагностируется у 80% пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой;

2) коинфекция HBV+HCV, при которой кумулятивный риск развития ГЦК повышается на 35%. Кроме того, HBV-инфекция сама по себе может приводить к малигнизации даже в отсутствие цирроза печени. Пятилетний кумулятивный риск ГЦК у таких пациентов составляет от 10% в западных странах до 15% в странах с высокой заболеваемостью ХГВ [4].

Другим важным фактором риска является HCV-инфекция, которая имеется у каждого третьего больного ГЦК [19];

3) к факторам риска также следует отнести снижение количества тромбоцитов менее 100 тыс./мкл независимо от сохранности синтетической функции печени [5];

4) употребление алкогольных напитков также служит дополнительным фактором риска: прием 60-80 г/день алкоголя (в пересчете на чистый этанол) увеличивает вероятность развития первичного рака печени в 2-4 раза [13].

Опираясь на факторы риска, следует отметить, что основные мероприятия, направленные на снижение заболеваемости ГЦК, должны состоять из профилактики и лечения вирусных гепатитов. В ряде исследований было показано, что проведение противовирусной терапии снижает пятилетний кумулятивный риск развития ГЦК при хроническом гепатите В (ХГВ) и С (ХГС) соответственно на 7,1 и 7,8% [11]. Другие исследования продемонстрировали, что у пациентов сохраняется риск развития ГЦК даже после завершения лечения, при достижении устойчивого вирусологического ответа при ХГС или стойкого подавления репликации вируса при ХГВ.

Прогноз больных ГЦК напрямую связан со стадией опухолевого процесса. При обнаружении рака печени на ранних стадиях проведенные лечебные мероприятия после резекции либо трансплантации печени могут улучшить показатели выживаемости до 70%. Напротив, на поздних стадиях злокачественного процесса возможно проведение только паллиативного лечения, которое может увеличить выживаемость пациентов не более чем на 1 год.

В настоящее время внепеченочные очаги ГЦК или мультифокальный рост опухоли на момент постановки диагноза имеются примерно в 15 и 75% случаев. Рандомизированные контролируемые исследования показали, что при проведении адекватного скринингового обследования не менее 2 раз в течение одного года количество летальных случаев уменьшается на 37%.

Скрининговое обследование. В программу скринингового обследования включают пациентов с высоким риском развития ГЦК:

1. ЦП в исходе вирусных гепатитов В и С класса А-В по Чайлд – Пью.

2. ХГВ без ЦП при наличии признаков активного гепатита после проведенной противовирусной тера-

пии, а также при наличии отягощенности ГЦК в семейном анамнезе.

3. ХГС на стадии выраженного фиброза (F3 по METAVIR).

4. Мужчины азиатского происхождения старше 40 лет и женщины старше 50 лет.

5. Пациенты с алкогольной болезнью печени, болезнью Вильсона – Коновалова, неалкогольным стеатогепатозом, дефицитом  $\alpha$ 1-антитрипсина, наследственным гемохроматозом, первичным билиарным циррозом на стадии ЦП и др.

К методам скрининга относят ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию и серологические маркеры.

Для диагностики ГЦК широко применяется ультразвуковое исследование. При этом следует отметить, что выявление очагов карциномы на фоне цирротической ткани печени, а также их дифференцировка с другими образованиями представляет большую проблему. Очаги первичного рака печени могут иметь гипер-, гипоехогенную или мишеневидную структуру, в результате чего его можно спутать с узлом регенератом при циррозе печени или с гемангиомой. Любое очаговое образование при циррозе печени следует рассматривать как злокачественное и проводить дополнительные методы диагностики для подтверждения или исключения данной патологии.

В настоящее время УЗИ рекомендуют проводить для скрининга ГЦК каждые 6 месяца, исходя из того, что выявляемость ГЦК за данный промежуток времени в среднем увеличивается в 2 раза.

Мета-анализ исследований, направленный на изучение данной патологии, показал, что УЗИ, проведенное с интервалом 6 месяцев, по сравнению с проведением каждые 9-12 месяцев статистически значительно повышает чувствительность исследования (соответственно 70 и 50%;  $p=0,001$ ) [14]. При этом следует отметить, что УЗ-мониторинг каждые 6 месяцев улучшает продолжительность жизни при относительно невысоких затратах. Мета-анализ, проведенный в 2012 году, продемонстрировал высокие показатели чувствительности и специфичности (соответственно 94 и 90%) ультразвукового исследования для выявления первичного рака печени, однако чувствительность УЗИ для ранней диагностики ГЦК (на стадии BCLC-A) составила всего 63% [16].

Компьютерная томография. Для диагностики ГЦК используют трех- или четырехфазный метод контрастирования с последующим накоплением контраста в очаге первичного рака печени. Для ГЦК характерны следующие особенности: гиперваскуляризация в артериальную фазу и феномен вымывания контраста в венозную. Эти феномены связаны с образованием артерий с атипичной стенкой, без мышечного слоя, в которых происходит внутриопухолевое артериовенозное шунтирование крови и соответственно раннее исчезновение контраста из ткани опухоли по сравнению с остальной паренхимой печени.

Использование данного феномена для диагностики ГЦК имеет ряд ограничений. Например, по данным французских авторов, очаги ГЦК размером 2,0-3,0 см имели гиперваскулярный характер у 84% больных ЦП, а при размере 1,0-2,0 см – всего у 44%, в результате у 38% обследованных были зарегистрированы ложноотрицательные результаты. Кроме того, следует отметить, что гиперваскуляризация на ранней стадии ГЦК отсутствует из-за особенностей кровоснабжения опухоли (чаще воротной веной, редко печеночной артерией) [3].

По рекомендациям, применяемым в настоящее время, КТ, как и МРТ, не является методом выбора для скрининга ГЦК, что обусловлено высокой стоимостью данного метода и риском отрицательного накопительного эффекта влияния рентгеновского облучения на пациентов при КТ-диагностике, а также риском усугубления нарушения почечной функции у больных с гепаторенальным синдромом при использовании содержащих йод контрастов.

Магнитно-резонансная томография. В большинстве исследований была продемонстрирована высокая диагностическая точность МРТ в диагностике и уточнении характеристик ГЦК, в том числе новообразований размерами до 2 см. Диагностическая ценность МРТ выше, чем у КТ. Чувствительность МРТ при диагностике ГЦК достигает 97%, а специфичность – 100% [1]. Отмечается большая диагностическая точность при ГЦК небольших размеров, при оценке сосудистой инвазии и наличия тромбов опухоли, отсутствие риска повреждения почек ввиду того, что не используются йодсодержащие вещества. Однако, несмотря на все преимущества, данный метод, не рекомендуется в качестве скринингового из-за высокой стоимости.

Улучшить диагностику ГЦК методом МРТ позволило применение гепатоспецифических радиофармпрепаратов, содержащих соли гадооксетовой кислоты. Однако, рутинное использование данных веществ неприемлемо из-за того, что 15% очагов ГЦК накапливают контраст и в отсроченную фазу, сохраняя гипер- или изоинтенсивные свойства, характерные для диспластических очагов и доброкачественных опухолей. Кроме того, накопление радиофармпрепаратов тканью печени, являющейся интактной в отношении ГЦК, может отмечаться при хронических диффузных болезнях печени, что приводит к искажению распределения контраста тканью опухоли.

### Серологические маркеры

Общий АФП ( $\alpha$ -фетопроtein) и его фракция АФП L3 АФП – это маркер, который используется, в частности, для диагностики ГЦК. Он представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 70 кДа, состоящий из 591 аминокислоты. Нормальный уровень АФП в сыворотке мужчин и небеременных женщин не превышает 10 мкг/л. Чувствительность и специфичность составляют соответственно 41-65 и 80-94%.

При этом стоит обратить внимание на следующие особенности:

- частота АФП-положительных ГЦК в среднем равна 70%,

- есть риск ложноположительных результатов при активном течении основного заболевания печени, при беременности, эмбриогенных опухолях и малигнизированных образованиях органов ЖКТ;

- при ГЦК небольших размеров АФП образуется в количестве, не превышающем нижнюю границу чувствительности метода. Концентрация АФП не всегда соответствует размеру опухоли.

В настоящее время для диагностики ГЦК используется АФП-L3, который характерен именно для ГЦК. Чувствительность и специфичность данной фракции – соответственно 96,9 и 92%. При этом величина АФП-L3 не коррелируется с общим АФП и поэтому является независимым и достоверным маркером для раннего выявления ГЦК. Исходя из вышеизложенного, более перспективным для раннего выявления ГЦК является определение двух показателей: уровня общего АФП и АФП-L3 [8].

Дез-г-карбоксипротромбин (DCP, PIVKA II) является протеином, индуцируемым отсутствием витамина К или антагонистом II, патологический неактивный протромбин с недостаточным карбоксилированием 10 остатков глютаминовой кислоты на N-концах. По сути, это белок, образовавшийся в результате посттрансляционного дефекта предшественника протромбина в клетках гепатоцеллюлярной карциномы. В 1984 году Liebman и соавт. впервые описали высокий уровень PIVKA II у пациентов с первично диагностированной гепатоцеллюлярной карциномой, а также при ее рецидиве. Уровень PIVKA II у пациентов с ГЦК значительно выше, чем у пациентов с хроническим гепатитом или циррозом печени. Диагностическая точность данного метода выше, чем у АФП и не зависит от размеров опухоли [2]. PIVKA II синтезируется клетками ГЦК и, в отличие от АФП, не увеличивается при неонкологических заболеваниях печени, включая гепатиты и цирроз. Nakagawa и соавт. опубликовали данные о том, что чувствительность PIVKA II для определения ГЦК составляет 48-62%, специфичность 81-98%. При уровне PIVKA II выше 125 mAU/ml чувствительность составляет 89%, а специфичность – 95%. Уровень PIVKA II для выявления ГЦК  $\geq 40$  mAU/mL.

Использование комбинации АФП+PIVKA II позволяет повысить диагностическую точность, в том числе для оценки риска рецидива ГЦК в течение 6 месяцев после хирургического вмешательства. Концентрация PIVKA II прямо пропорциональна размерам опухоли, степени сосудистой инвазии [18].

Микро-РНК. А.М. Lui и соавт. [9] изучали возможность использования микро-РНК, циркулирующих в крови в качестве биомаркера ГЦК. Они сравнивали здоровую и опухолевую ткань, а также выявляли микро-РНК в крови пациентов. В результате исследования было обнаружено четыре микро-РНК, уровень которых снижался после резекции ГЦК. В дальнейшем были отобраны miR-15b и miR-130b, комбинация которых обладала высокой чувствительностью (98,2%) и специфичностью (91,5%). Более того, отмечалась высокая чувствительность (97,6%) данных маркеров у пациентов с достаточно низким уровнем АФП ( $< 20$  нг/мл) [9].

Авторы другого исследования оценивали диагностическую ценность панель-содержащей микро-РНК – miR-10b, miR-181a и miR-106b. Было показано, что данная панель обладает диагностическим потенциалом для выявления ГЦК: чувствительность и специфичность составили соответственно 85 и 91%, [7].

Таким образом, микро-РНК представляют собой перспективную область диагностики ГЦК.

Биопсия печени для подтверждения диагноза морфологически рекомендована при образованиях размером менее 2 см при отсутствии цирроза печени, а также в случаях, когда данные лучевой диагностики на фоне цирроза печени атипичны или сомнительны.

Чувствительность биопсии зависит от размеров и локализации опухоли, а также профессионального уровня специалистов, проводящих забор и оценку морфологии полученного образца, и составляет в среднем 70-90%. При этом могут возникнуть трудности в морфологической дифференциации очагов дисплазии высокой степени и ранних стадий ГЦК. По данным проспективного исследования, положительные результаты при морфологическом исследовании образцов опухолей менее 2 см были только в 60% случаев. Исходя из этого, положительные результаты позволяют исключить диагноз ГЦК, но отрицательные результаты не говорят о её отсутствии. Частота ложноотрицательных результатов при биопсии печени достигает 30%, что связано с малыми размерами опухоли, низким качеством материала или плохо проведенным морфологическим исследованием. В одном исследовании было выявлено, что при проведении трансплантации печени по поводу ГЦК, подтвержденной морфологически, наличие опухоли не было доказано в 20-30% случаев [6].

Риск диссеминации опухоли по ходу биопсийной иглы составляет 2,7%. Для сравнения: частота опухолевой диссеминации при пункции других внутренних органов не превышает 0,006% [12].

#### **Терапия первичного рака печени**

**Оперативное лечение.** Хирургическое лечение ГЦК применимо лишь в 10-30% случаев. Определение границ резектабельности зависит от двух факторов: необходимой радикальности оперативного лечения и сохранения послеоперационной функции печени. То есть тактика лечения определяется степенью цирротического поражения печени. При циррозе класса А по Чайлд – Пью объём резекции не должен превышать 50%, а класса В по Чайлд – Пью – 25% от общего объема паренхимы. Ранние рецидивы ГЦК обусловлены внутривнутрипеченочными метастазами, а поздние – мультицентричностью опухоли.

При начальных стадиях ГЦК рекомендована трансплантация печени. Основными условиями является наличие единичной опухоли до 5 см или не более 3 очагов, размеры которых не превышают 3 см. При этом пятилетняя выживаемость составляет 50-70%.

Трансплантация печени на сегодняшний день является одним из лучших методов лечения ГЦК, что объясняется тем, что при данном виде терапии одно-

временно решается проблема и с опухолью, и с фоновым предраковым состоянием, таким как цирроз

#### **Нехирургические методы лечения**

Чрескожная абляция используется у пациентов с начальной стадией ГЦК. Ранее для лечения ГЦК применялся метод химического некроза путем введения уксусной кислоты или горячего раствора поваренной соли. В настоящее время применяются радиочастотная абляция, высокочастотная термотерапия, а также лазерная термотерапия. При наличии не более 3 очагов размером менее 3 см вероятность успеха достигает 80%, а пятилетняя выживаемость – 40-70%. При опухолях размером более 3 см ремиссии добиваются только в 50% случаев. В настоящее время стандартом локальной интервенции признана радиочастотная абляция. При опухолях небольших размеров локальная абляция по эффективности сопоставима с хирургической резекцией [17]. Кроме того, методом чрескожной абляции период ожидания в листе на трансплантацию печени при ГЦК может быть увеличен без негативного влияния на прогноз после трансплантации.

Трансартериальная химиоэмболизация является паллиативной мерой, применяется при промежуточной стадии ГЦК с многочисленными образованиями. В ветвь печеночной артерии, кровоснабжающей опухоль, вводят раствор химиопрепарата (митомидин, доксорубин или эпирубин) с эмульсией липиодола, которая задерживается преимущественно раковыми клетками. Успех процедуры зависит не от выбора химиопрепарата или окклюзирующего вещества, а от степени цирроза (класс А по Чайлд – Пью), отсутствия сосудистой инвазии и внепеченочных метастазов.

**Медикаментозная терапия.** При применении большинства химио- и антигормональных препаратов (октреотид, тамоксифен, интерферон) увеличения продолжительности жизни не наблюдалось. Улучшение прогноза при метастатическом первичном раке печени (выживаемость 10,7 против 7,9 мес.) продемонстрировано при применении сорафениба у 602 пациентов с циррозом печени класса А по Чайльд – Пью [10]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании сорафениб назначался в дозе 800 мг/сут. У 71% пациентов, получавших сорафениб, отмечалась стабилизация опухолевого процесса. Для сравнения таких пациентов, получавших плацебо, было 61%. В связи с этим в настоящее время сорафениб применяется при поздних стадиях первичного рака печени.

#### **Заключение**

Ранняя диагностика ГЦК – одна из наиболее актуальных проблем гепатологии. В настоящее время достигнуты существенные успехи в применении визуализирующих методов исследования (УЗИ, КТ и МРТ), которые позволили значительно повысить частоту раннего выявления ГЦК. Продолжается изучение серологических маркеров для ранней диагностики, оценки риска рецидива ГЦК и прогноза пациентов, в том числе таких, как PIVKA II, АФП-Л3. Кроме того, взгляд современных исследователей обращён на ми-

кро-РНК как динамично развивающуюся область лабораторной диагностики. Тем не менее, необходимо проведение дополнительных исследований, направленных на изучение возможностей ранней диагностики ГЦК, а также разработка и утверждение диагностического алгоритма.

#### Литература

1. Arif-Tiwari H., Kalb B., Chundru S. et al. MRI of hepatocellular carcinoma: an update of current practices // *Diagn. Interv. Radiol.* – 2014. – Vol. 20. P. 209-221.
2. Baek Y.H., Lee J.H., Jang J.S. et al. Diagnostic role and correlation with staging systems of PIVKA-II compared with AFP // *Hepatogastroenterology.* – 2009. – Vol. 56. – P. 763-767.
3. Bolondi L., Gaiani S., Celli N. et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42, №1. – P. 27-34.
4. Davila J.A., Morgan R.O., Shaib Y. et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 127, №5. – P. 1372-1380.
5. Hassan M.M., Hwang L.Y., Hatten C.J. et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36, №5. – P. 1206-1213.
6. Hayashi P.H., Trotter J.F., Forman L. et al. Impact of pretransplant diagnosis of hepatocellular carcinoma on cadaveric liver allocation in the era of MELD // *Liver Transpl.* – 2004. – Vol. 10, №1. – P. 42-48.
7. Jiang L., Cheng Q., Zhang B.H. et al. Circulating microRNAs as biomarkers in hepatocellular carcinoma screening: a validation set from China // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94, №10. – P. e603.
8. Kobayashi M., Hosaka T., Ikeda K. et al. Highly sensitive AFP-L3% assay is useful for predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment pre- and postoperatively // *Hepatol. Res.* – 2011. – Vol. 41. – P. 1036-1045.
9. Liu A. M., Yao T.J., Wang W. et al. Circulating miR-15b and miR-130b in serum as potential markers for detecting hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study // *Brit. Med. J. Open.* – 2012. – Vol. 2, №2. – P. e000825.
10. Llovet Jm., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 378-390.
11. Morgan R.L., Baack B., Smith B.D. et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies // *Ann. Int. Med.* – 2013. – Vol. 158 (5 Pt 1). – P. 329-337.
12. Scoazec J.Y., Labadie M., Dumortier J., Valette P.J. Synopsis. Diagnosis of liver nodules: techniques, approach and main practical problems // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2000. – Vol. 24, №11. – P. 1095-1103.
13. Shen Y.C., Hsu C., Cheng C.C. et al. A critical evaluation of the preventive effect of antiviral therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C or B: a novel approach by using meta-regression // *Oncology.* – 2012. – Vol. 82, №5. – P. 275-289.
14. Sigal A., Volk M.L., Waljee A. et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 30. – P. 37-47.
15. Simonetti R.G., Cammà C., Fiorello F. et al. Hepatocellular carcinoma. A worldwide problem and the major risk factors // *Dig. Dis. Sci.* – 1991. – Vol. 36, №7. – P. 962-972.
16. Singal A.G., Conjeevaram H.S., Volk M.L. et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* – 2012. – Vol. 21. – P. 793-799.
17. Spangenberg Hc., Mohr L., Blum He. Regional therapy of liver tumors // *Internist (Berl.).* – 2007. – Vol. 48. – P. 40-45.
18. Yamamoto K., Imamura H., Matsuyama Y. et al. AFP, AFP-L3, DCP and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC // *J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 45. – P. 1272-1282.
19. Yoshida H., Shiratori Y., Moriyama M. et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of hepatocarcinogenesis by interferon therapy // *Ann. Int. Med.* – 1999. – Vol. 131, №3. – P. 174-181.

#### РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ

Бригада К.С., Исмоилов У.Ю., Мирзаев У.Х.

*Рассматриваются вопросы скрининга и лечения гепатоцеллюлярной карциномы, симптомы которой, как правило, неспецифичны. Пациентам с высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы рекомендовано определение уровня  $\alpha$ -фетопротейна и ультразвуковое исследование. Тем не менее, повышение уровня  $\alpha$ -фетопротейна не всегда характерно для гепатоцеллюлярного рака печени и, напротив, повышенное его содержание не всегда указывает на первичный рак печени.*

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, первичный рак печени, скрининг, ранняя диагностика,  $\alpha$ -фетопротейн, биопсия.

**ПРОБЛЕМА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА В ДОНОРСТВЕ**

Исмаилова З.А., Убайдуллаева З.И.

**ДОНОРЛИҚДАГИ ТЕМИР ТАНҚИСЛИГИ МУАММОСИ**

Исмаилова З.А., Убайдуллаева З.И.

**PROBLEM OF IRON DEFICIENCY IN DONORS**

Ismailova Z.A., Ubaydullaeva Z.I.

*Республиканский центр крови МЗ РУз, НПП «Кон препаратлари»*

*Қон донорларида кенг тарқалган озиқ-овқат етишмовчилиги муаммоси таъкидланган: темир танқислиги, қон донорларида темир моддаси етишмаслиги ривожланишининг этиологик сабаблари, доимий ва бошқариб бўлмайдиган қон топириш жараёнларида донор организмнинг темир ҳолати, феррокинетики назорати ва МДХ мамлакатларида донор истиқболлари муаммосини кўриб чиқиш.*

**Калит сўзлар:** донорлик, темир танқислиги, феррокинетики мониторинг истиқболлари.

*Problem of wide-spread nutrient deficiency in blood donors has been elucidated: iron deficiency, etiologic reasons of development of iron deficiency in the background of blood donation, especially who are regular, non-controlled ferro kinetic calculations of iron loss in blood donation, necessity of ferro kinetic monitoring of iron status in their organism, marked the perspectives of donation in CIS.*

**Kew words:** blood donation, iron deficiency, ferro kinetic monitoring, perspectives.

Дефицит железа является одной из актуальных проблем современной гематологической и гемотрансфузиологической науки в силу значительной распространенности его среди различных слоев и групп населения [5]. Дефицит железа – характерное проявление эндоэкологических нарушений, широко распространенных во всех странах мира. По данным ВОЗ, дефицитом железа страдает каждый пятый житель планеты. Эта проблема особенно актуальна для такой отрасли современного здравоохранения как Служба крови, для донорского движения, так как, например, среди женщин фертильного возраста, то есть среди потенциально донороспособного населения, распространенность дефицита железа достигает 70%, а манифестной формы дефицита железа – железодефицитной анемии (ЖДА) – 30% [29].

Есть данные о том, что среди всех причин отводов от кроводач у доноров крови является сниженный уровень гемоглобина крови, и только на втором месте стоят гемотрансмиссивные инфекции и повышение уровня АЛТ в донорском анамнезе. Среди доноров со сниженным уровнем гемоглобина преобладает анемия легкой степени тяжести, из них мужчины составляют 26%, женщины – 74%. Изучение донорского анамнеза показало, что 17% доноров со сниженным уровнем гемоглобина донировали кровь регулярно, 47% эпизодически, один раз в несколько лет. При этом 23% доноров со сниженным уровнем гемоглобина составили первичные доноры, которые кровь еще не сдавали. На наличие в донорском анамнезе низкого уровня гемоглобина крови, являющегося одним из показателей низкого уровня здоровья населения, как на одну из основных причин отвода от кроводач указывает Е.Е. Хорунженко [35]. Феррокинетики расчеты показывают, что эксфузии средних доз крови (400-

500 мл) приводят к падению содержания гемоглобина на 3,5-14 г/л. При этом содержание гемоглобина максимально снижается на 5-й день, затем медленно нарастает, достигая исходных цифр только к 30-му дню. Параллельно снижению гемоглобина происходит и уменьшение количества эритроцитов, которое достигает своего максимума к 5-му дню – до  $1 \times 10^{12}/л$ , с нормализацией к 15-30-му дню.

Среди малоизученных факторов, определяющих развитие дефицита железа в популяции, занимают биогеохимические особенности местности, среда постоянного проживания. Республика Узбекистан выделяется тем, что в связи с обедненностью почв и вод рядом эссенциальных микроэлементов, в частности иодом и железом, и недостаточным поступлением через пищевые цепи вода-растения-животные-человек этих микроэлементов в организм человека йододефицитные и железодефицитные состояния являются здесь краевой патологией [17,18].

При выявлении дефицита железа потенциально донороспособные лица не могут быть донорами крови и её компонентов. Удивительно, но еще совсем недавно доноры крови и её компонентов, точнее доноры, донирующие кровь или плазму на регулярной основе, не рассматривались многими специалистами в качестве группы риска по дефициту железа или другим микронутриентам, учитывая широкий спектр синергических или антагонистических взаимоотношений между этими микронутриентами, особенно микроэлементов.

Как отмечают российские специалисты [10,11,13,19,20], к наиболее частым причинам развития дефицита железа (табл.1) могут быть отнесены хроническая кровопотеря; повышенная потребность в железе; донорство; нарушение физиологического транспорта железа; нарушение абсорбции железа.



**Таблица 1**  
**Наиболее частые причины дефицита железа**

Причина дефицита железа	Проявление дефицита железа
Хроническая кровопотеря	кровопотери у женщин: - меноррагии, метроррагии, роды
Кровопотери из желудочно-кишечного тракта	- язвенная болезнь - язвенный колит - опухоли, полипы - геморрой - дивертикулез - глистные инвазии и др.
Кровопотери в замкнутые полости (нарушение реутилизации железа)	- глиомические опухоли - изолированный легочный сидероз - наличие эндометрических полостей, не связанных с полостью матки
Повышенные потребности в железе	- беременность - лактация - быстрый рост в пубертатном периоде
Донорство	- нарушение транспорта железа - наследственная атрансферринемия - приобретенная гипотрансферринемия (нарушение белоксинтетической функции печени)
Нарушение абсорбции железа	- хронический энтерит - резекция тонкой кишки, желудка - лямблиоз - глистные инвазии

Как видно из таблицы 1, донорство является одной из частых причин развития дефицита железа в организме. Впервые на регулярное донорство крови и её компонентов как на один из основных факторов риска развития железодефицитных состояний в организме еще в 80-е годы прошлого столетия указал известный гематолог P.R. Dallman [40].

Каковы этиологические причины развития дефицита железа у доноров крови? Это потери эритроцитарного железа при эксфузиях крови при донациях. Подавляющее большинство протоколов заготовки афферезных эритроцитов предусматривает заготовку от 180 до 200 мл эритроцитов, что соответствует 450-500 мл консервированной крови. При этом фирмы-производители сепараторов клеток крови имеют протоколы для заготовки фиксированного заданного объема эритроцитарной массы. Например, протоколы Cobe (ныне Gambro) предусматривают заготовку от 30 до 550 мл эритроцитов, то есть позволяют заготовить одну или две дозы эритроцитов в зависимости от потребностей реципиента. Учитывая, что 1 л эритроцитов содержит 1 мг железа [14], одна доза эритроцитов может содержать от 150 до 250 мг железа. Таким образом, теоретически максимальная потеря железа организмом донора после четырехкратной кроводачи может соответствовать 1000 мг эритроцитарного железа. В это количество теряемого при донациях крови железа необходимо также включать то количество железа, которое теряется вместе с плазмой крови в составе железосвязывающих белков трансферрина, ферритина, гемопексина, гаптоглобина и с низкомолекулярными компонентами плазмы крови [3,34]. Такие потери железа могут быть компенсированы полноценной диетой, однако на это потребует много времени, так как в сутки всасывается только 1-2 мг железа [7].

Заготавливаемая донорская кровь и плазма крови должны соответствовать не только бактериологическим и биохимическим нормативам, но и соответствовать определенным нормативам по показателям микроэлементного статуса, белкового обмена, иммунного статуса и др. С другой стороны, со-

ответствие заготавливаемой крови и плазмы крови нормативам вышеуказанным показателям важно для оценки общего состояния здоровья этих доноров, для решения вопросов комплексного оздоровления доноров крови и плазмы с использованием полимикрорэлементных препаратов, активаторов белкового обмена, витаминов и др. Однако лечению анемии у активных доноров крови не уделяется должного внимания, в литературе последних лет отсутствуют схемы лечения и профилактики железодефицита у доноров, хотя потери железа за одну кроводачу могут быть восполнены в виде однократной внутривенной инфузии железосодержащих препаратов нового поколения (для парентерального использования), тем более что венозный доступ уже обеспечен [30].

Действующий Закон Республики Узбекистан «О донорстве крови и ее компонентов» предусматривает обязательное положение об абсолютной безвредности крово- или плазмодач для организма сдающих эту кровь или плазму крови, т.е. для самих доноров. Влияние регулярных крово- или плазмодач на состояние различных функциональных систем организма мы рассмотрим на примере влияния на состояние обмена железа, являющегося важной составной частью макрофагальной системы организма. В таблице 2 представлено распределение суммарного пула организменного железа у взрослого мужчины с массой тела 70 кг.

**Таблица 2**  
**Распределение железа в организме взрослого мужчины с массой тела 70 кг (по Г.И. Козинце и др., 2003)**

Компонент	Количество, мг (%)
Гемоглобин	2300 (60-65)
Ферритин	500-550 (12-15)
Гемосидерин	500-550 (12-15)
Миоглобин	230-280 (8-9)
Цитохромы, каталаза	100 (3-5)
Трансферриновое железо	3 (0,1-0,2)
Всего	3500-4000 (100)

Как видно из таблицы 2, наибольшее количество железа находится в гемоглобине, и потеря гемоглобинового железа в результате эксфузии крови может иметь существенное значение для общего баланса железа в организме. Хотя организм и располагает богатым резервом негемоглобинового железа в виде ферритинового и гемосидеринового железа (от 24 до 30% от общего количества), очевидно, что любая потеря железа крови должна привести к мобилизации железа, содержащегося в депо, в ферритине и гемосидерине.

Важным обстоятельством при количественной оценке статуса железа организма является то, что у доноров-женщин запасы железа оказываются меньше, по ряду оценок они составляют не более 500 мг [39]. Следовательно, регулярные кроводачи теоретически должны обусловить истощение депо железа в организме, то есть привести к возникновению состояния латентного дефицита железа в этом организме. В этом отношении доноры-женщины более уязвимы в силу меньших запасов железа. В количество теряемого железа при донациях крови необходимо также включать то его количество, которое

теряется вместе с плазмой крови в составе железосвязывающих белков трансферрина, ферритина, гемопексина, гаптоглобина и с низкомолекулярными компонентами плазмы крови [3]. В соответствии с существующими протоколами допускается забор плазмы в количестве до 1 л у лиц с массой тела более 75 кг. Учитывая, что концентрация основного транспортного белка для железа в сыворотке крови трансферрина составляет 3 г/л, а 1 молекула данного белка связывает 2 атома железа, то есть 1 моль данного белка теоретически связывает 25 мкмоль железа [4] или в перерасчете на мг железа организм донора с эксфузией 1 плазмы может терять еще 4,2 мг железа). Таким образом, длительное донорство рассматривается как одна из этиологических причин развития латентного дефицита железа, особенно у женщин, а длительное донорство у женщин-доноров с многолетним (более 10 лет) стажем – как провоцирующий фактор развития и железодефицитной анемии [16,33].

Перспективы донорства. Донорство служит фундаментом целой индустрии современного здравоохранения, государственной системы Службы крови, имеющей свою организационную структуру, а также нормативно-правовую базу, регламентирующую работу учреждений Службы крови. Важность Службы крови для общества в целом, и для практического здравоохранения в частности, подчеркивается тем, что во всех странах СНГ законодательными органами этих стран был принят специальный Закон «О донорстве крови и её компонентов», регламентирующий деятельность Службы крови. Данный Закон гарантирует донорам крови и её компонентов полную безопасность донаций крови.

В то же время развитие донорства в странах СНГ в настоящее время не соответствует мировым стандартам [12,31]. Известно, что у доноров крови и её компонентов уровень гемоглобина должен быть не менее 130 г/л, а количество эритроцитов и лейкоцитов должно находиться в пределах физиологической нормы. На основе изучения влияния кровяной и плазмодач на состояние сердечно-сосудистой системы, системы иммунитета, свертывающей системы крови определены оптимальные сроки между повторными донациями крови и её компонентов, максимальные объемы забираемой крови и её компонентов. В то же время остаются нерешенными вопросы по изменениям в метаболизме различных систем в организме доноров, которые происходят сразу после донаций крови и её компонентов. Исходя из этого, многие исследователи акцентируют внимание на определении показателей метаболизма железа – сывороточного ферритина, железа и гепсидина [9].

Современная идеология оказания трансфузиологической помощи больному определяет постепенный переход от использования гемокомпонентной терапии к препаратной терапии [21]. В свою очередь оказание адекватной препаратной трансфузионной терапии больным ставит перед учреждениями Службы крови основополагающую задачу увеличения объемов заготавливаемой донорской крови и её

компонентов, глубокой ее переработки на препараты в широком ассортименте. Решение такой задачи напрямую зависит от решения вопросов донорства. Высокая распространенность, например, железодефицитных состояний, отмечается среди доноров крови, что является актуальной проблемой Службы крови при формировании донорских кадров, так как, по данным ВОЗ, число доноров в мире ежегодно уменьшается на 10-15%. Приводятся данные, что в России, например, с 1985 по 2011 год общее число доноров сократилось в 2 раза [37,38]. Кризис донорства регистрируется практически во всех регионах России [1,22]. Пилотное исследование 1074 доноров крови с использованием чувствительных маркеров обмена железа, таких как содержание сывороточного железа, общая железосвязывающая способность сыворотки, коэффициент насыщения трансферрина (КНТ), уровень сывороточного ферритина и растворимых трансферриновых рецепторов, показало, что уровень растворимых трансферриновых рецепторов был патологически увеличен у 78% доноров, а содержание ферритина снижено у 53,7%, уменьшение КНТ наблюдалось в 21% случаев.

В.В. Захаров и соавт. [15] отмечают, что в Москве за последние два десятилетия также произошел значительный спад донорского движения. Так, если в начале 80-х годов прошлого столетия на 1000 человек населения приходилось до 50 доноров, то в 2005 г. этот показатель снизился до значения 7,8 человека на 1000 населения, а в среднем по России количество доноров на 1000 населения составляет всего 14,5, при сохранении негативной тенденции к уменьшению числа доноров в последние годы [15]. По данным Совета Европы, для самообеспечения стран Европы кровью и её компонентами необходимо иметь от 40 до 60 доноров на 1000 населения в год. В странах Евросоюза это число в среднем составляет 40,2 донора на 1000 человек.

Проведенный аудит состояния донорства, в частности в России, показал, что за последние 15 лет общее число доноров уменьшилось более чем вдвое. Приводятся данные об отрицательной динамике показателей донорства, начиная с 1991 года [2]. Так, по данным этих исследователей, в 1991 году число безвозмездных доноров достигало 94% от общего числа доноров, а на полученную от безвозмездных доноров кровь приходилось 84% от всей заготовленной крови, в 1999 году эти показатели составили соответственно 82,7 и 71,6%. В 1999 году по сравнению с 1991 годом общее число доноров уменьшилось на 33,6%, изменилась структура донорских кадров, уменьшилось как число безвозмездных доноров (на 41,7%), так и первичных (на 13,4%) и имунных доноров (на 56,8%).

Анализ динамики структуры донорских кадров, проведенный ГНЦ РАМН в период 1998-2000 гг., показал, что социально-экономические перемены привели к выраженным изменениям донорства цельной крови и её компонентов в Российской Федерации. Так, выявлены отрицательные закономерности, а именно увеличение в структуре донор-

ских кадров представительства доноров крови и её компонентов жителей крупных городов, обозначившейся явной тенденцией к увеличению удельного веса доноров крови и её компонентов молодых возрастов (в возрасте до 30 лет) (например, в Москве и в Подмоскowie). Удельный вес молодой группы доноров составляет от 25 до 50% от общего числа доноров [8], в структуре донорских кадров преобладают мужчины (в соотношении 3:1).

Исходя из существующих негативных тенденций в донорстве, проявляющихся существенным сокращением числа безвозмездных доноров крови и её компонентов, снижением количества заготавливаемой от этих доноров крови, её компонентов и препаратов, остро встает проблема поиска резервов донорского движения, в частности, среди социально защищенных слоев населения – работников нормально функционирующих промышленных предприятий, а также пополнения донорского контингента лицами молодого возраста, в частности студентами различных учебных заведений.

Средний социальный портрет донора крови и её компонентов, например, в России [22], показал, что чем меньше населенный пункт, в котором проводится заготовка крови и чем хуже там обстоит дело с трудоустройством, тем более отчетливо проявляются негативные тенденции в донорстве.

Как показывают исследования [22], число безработных среди доноров крови и её компонентов варьирует от 10 до 40%, среди доноров низок также уровень среднего образования. В числе вредных привычек более 40% доноров отмечают курение, почти 10% – злоупотребление алкоголем. Свое питание как хорошее оценили только треть опрошенных доноров, более 50% доноров проживают в неблагоустроенных квартирах. Эти данные экстраполированы на доноров с большим донорским стажем от 10 лет и более. Безусловно, это прямо влияет на процент брака заготавливаемой от таких доноров крови и её компонентов. Те же авторы приводят данные о том, что процент абсолютного брака крови, заготовленной на выезде, значительно выше, чем в стационарных условиях (соответственно 9 и 2%), что объясняется большим числом первичных доноров [22].

Аналогичные данные приводятся в разделе «Актуальные вопросы донорства в Украине», представленные в материалах международной научно-практической конференции «Клиническая и производственная трансфузиология – единство целей» [28]. Так, авторы отмечают, что именно развитие донорства в последние годы стало одной из главных проблем Службы крови Украины. Указывается, что число активных доноров крови и её компонентов в Украине уменьшается с каждым годом. Так, в 2000 году количество кроводач по сравнению с таковым в 1995 году снизилось на 31,2% и составило 15,6 на 1000 жителей [28]. Основная часть безвозмездных доноров – родственники больных. Недостаточно развитая материально-техническая база учреждений Службы крови не позволяет широко использовать за-

готовку компонентов крови методами плазмафереза и цитафереза и тем самым уменьшить число доноров.

Также приводятся данные о том, что число регулярных активных доноров в Украине ежегодно уменьшается вследствие ограниченных финансовых возможностей учреждений Службы крови, которые не в состоянии выделять денежную компенсацию за крово- и плазмадачу. Например, в 2004 году число активных доноров по сравнению с 1994 годом уменьшилось на 75,7% [28]. Кроме того, отмечается количественное уменьшение числа доноров в возрасте 18-20 лет на 1,6%, 21-30 лет на 2,2% и увеличение числа доноров старших возрастных групп с 0,5 до 1,7% [28]. Полученные данные подтверждают актуальность своевременной диагностики латентного дефицита железа среди доноров крови, а также разработку мер профилактики для его коррекции с использованием высокоэффективных ферропрепаратов [30].

В то же время в эти годы, годы значительных социально-экономических перемен, возросла средняя разовая доза кроводач от безвозмездных доноров. Если в 1988 году она составляла 280 мл, то в 1991 году – уже 320 мл, а в 1999 году – 380 мл, что в общем позволило избежать резкого снижения объемов заготовки крови [2]. В последние годы неблагоприятные тенденции в развитии донорства удается переломить благодаря усилиям государства путем совершенствования правовой, законодательной базы донорства [31], а также благодаря деятельности различных неправительственных негосударственных организаций, путем активизации агитационно-пропагандистской работы среди различных слоев и групп населения по привлечению к донорству [36].

В Российской Федерации разработан и успешно реализуется комплекс широкомасштабных мероприятий на основе такого программного документа «О концепции развития Службы крови в Российской Федерации» [32]. В рамках созданного в 2003 году Координационного Совета Служб крови государств участников Содружества Независимых Государств в настоящее время осуществляется координация мероприятий по активизации донорского движения в этих странах, передачи передового опыта по стимуляции донорства, в первую очередь безвозмездного донорства среди населения, по внедрению новых передовых технологий в области охраны здоровья доноров крови и её компонентов, передовых технологий в области производственной трансфузиологии, биотехнологии крови. При этом приоритетными являются разработки в области получения новых кровезаменителей, консервантов крови, дальнейшее развитие банков компонентов крови и костного мозга, развитие технологий трансплантации стволовых гемопоэтических клеток, подготовки рекомендаций по организации донорства, стандартизация в области производственной трансфузиологии [6,18].

Принятые в странах СНГ Законы «О донорстве крови и её компонентов» повысили интерес и к этической стороне донорства крови и её компонентов в аспекте вопросов безопасности крово- и плазмо-

дач для организма доноров крови и её компонентов, особенно для организма активных, регулярных доноров. В специальной литературе обсуждается вопрос о том, является ли принятая в настоящее время частота донаций крови или её компонентов допустимой с точки зрения защиты организма регулярных доноров крови и её компонентов от возможных рисков развития в их организме тех или иных нутриентных дефицитов, например, риска развития железодефицита у активных доноров крови или риска развития гипопроотеинемии и гипомикроэлементозов у активных плазмадоноров [26].

Для Службы крови Республики Узбекистан данные вопросы приобретают важное значение в связи с требованиями действующего Закона страны «О донорстве крови и её компонентов» об абсолютной безопасности кровотока и плазмадач для организма лиц, осуществляющих такие донации, а также с учетом сложившейся неблагоприятной ситуации, например, по железодефициту, в популяции страны, так как, по данным современных медико-демографических исследований, проведенных в Центрально-Азиатских странах, в том числе и в Республике Узбекистан [27], известно, что частота встречаемости, например, ЖДА и железодефицитных состояний вообще в стране, значительно превышает тот критический пороговый уровень в 30% от общего числа населения, определенный ВОЗ (1998), который предусматривает проведение соответствующих программ на общегосударственном уровне по массовой профилактике и борьбе с анемией. Значительная распространенность железодефицитных состояний в популяции значительно сужает резерв потенциальных доноров крови и плазмы по той причине, что лица с ЖДА не могут быть донорами. Данный факт сам по себе значительно сужает резерв потенциальных доноров крови и плазмы, на основании того, что лица с анемией не могут быть ни кроводо, ни плазмадонорами.

Бытующее до настоящего времени в гемотрансфузиологии представление о безвредности кровотока или плазмадач для организма этих доноров всегда основывалось на анализе такого базового показателя в донорстве, каким является показатель общего гемоглобина крови [21], который, однако, как и эритроцитометрические показатели, патологически изменяются только на стадии явных патологических нарушений, например, на стадии уже ЖДА. Как было отмечено выше, действующий Закон Республики Узбекистан «О донорстве крови и ее компонентов» предусматривает обязательное положение об абсолютной безвредности кровотока или плазмадач для организма, сдающих эту кровь или плазму крови, то есть для самих доноров.

В то же время известны данные, свидетельствующие о том, что проблема донорства, проблема охраны здоровья доноров крови и её компонентов во многом находится вне поля зрения специалистов гематологов и гемотрансфузиологов, о влиянии регулярных донаций крови и её компонентов на те или иные функциональные системы организма, о рисках развития у регулярных доноров крови и её ком-

понентов различных нутриентных дефицитов, которые становятся причиной отводов от донорства лиц с выявленными нутриентными дефицитами, что автоматически ведет к уменьшению донорского контингента и прямо отражается на показателях производственной трансфузиологии: на объемах заготавливаемой крови или её компонентов и выпускаемых компонентов и препаратов крови [23-25].

Таким образом, необходимы дальнейшая оценка влияния регулярного донорства крови и её компонентов на те или иные функциональные системы или функции организма, на возможные риски развития у этих доноров нутриентных дефицитов, в первую очередь железодефицита, разработка рациональной ранней диагностики и прогнозирования развития таких состояний, определение путей эффективной профилактики и коррекции нутриентных дефицитов. Все эти вопросы в отечественной научной литературе разработаны весьма слабо, следовательно, необходимо их решение в интересах развития Службы крови Республики Узбекистан.

#### Литература

1. Аверьянов Б.Г., Куркина И.А. Опыт организации безвозмездного донорства в Саратовской области // Пробл. гематол. – 2001. – №3. – С. 45-46.
2. Ажигирова М.А., Селиванов Е.А. Итоги конференций май-июнь 2000 года // Новое в трансфузиологии. – М., 2000. – С. 6-13.
3. Бахрамов С.М., Убайдуллаева З.И. Микроэлементы и болезни крови. – Ташкент, 2014. – 90 с.
4. Бахрамов Б.С., Худайберганов О.К., Бакирханов М.К. и др. Сравнительный анализ показателей железосвязывающей способности трансферрина сыворотки крови: действительные и регламентные значения // Пробл. гематол. – 2001. – №1. – С. 30-33.
5. Бахромов С.М., Аляви А.Л., Иноятлов Х.Б. Мухим камконликлар: ташхиси ва даволаниши. – Тошкент, 2011. – 706 б.
6. Баховитдинов Б.Б. Результаты реформы Службы крови Таджикистана // Современные подходы к диагностике, лечению заболеваний системы крови и проблемы трансфузиологии: Сб. науч. тр. – Ташкент, 2007. – С. 122-123.
7. Белошеский В.А., Минаков Э.В. Анемии. – Воронеж, 2003. – 346 с.
8. Бондаренко Н.А., Овчинникова Е.Н., Зингерман Б.В. Изменение структуры донорских кадров в последние годы // Пробл. гематол. – 2003. – №2. – С. 34.
9. Булгаков А.В., Левина А.А., Алексанян М.Ж. Современные аспекты донорства и метаболизм железа // Вестн. Службы крови России. – 2013. – №2. – С. 37-42.
10. Вершинина О.А. Медико-социальная характеристика первичных доноров крови и её компонентов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2011. – 23 с.
11. Данилова И.Н., Зайцева Г.Н., Тарасова Л.Н. и др. Показатели метаболизма железа и витамина В12-фолатного обмена у первичных доноров крови и её компонентов // Вестн. Службы крови России. – 2015. – №1. – С. 28-31.
12. Деметьева И.И. Анемии: Руководство. – М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2013. – 304 с.
13. Дягилева О.А., Козинец Г.И., Левина А.А., Наумова И.Н. Железодефицит-реальная опасность // Рус. мед. журн. – 2007. – №2. – С. 1-12.
14. Жибурт Е.Б. Гемотрансфузионная терапия. – ААБК, 2004. – 87 с.
15. Захаров В.В., Оприщенко С.А., Афонин Н.И. Проблемы и перспективы развития донорства в Москве // Пробл. гематол. – 2006. – №1. – С. 31-32.

16. Ершова А.К. Этиология, патогенез и лечение железодефицитной анемии // Рус. мед. журн. – 2011. – №12. – С. 790-792.
17. Исмаилов С.И., Рашитов М.М., Юлдашева Ф.З. и др. Результаты эпидемиологических исследований распространенности иоддефицитных заболеваний в Республике Узбекистан // Вестн. врача. – 2014. – №2. – С. 29-33.
18. Каримов Х.Я. Развитие Службы крови в Республике Узбекистан // Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний кроветворной системы. Актуальные проблемы трансфузиологии: Сб. науч. тр. – Ташкент, 2006. – С. 148-149.
19. Карпова М.В. Характеристика функциональных нарушений у доноров с временным отводом в связи со снижением уровня гемоглобина: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2012. – 24 с.
20. Колосова Н.Г., Баяндина Г.Н., Машукова Н.Г. и др. Обмен железа в организме и пути коррекции его нарушений // Трудный пациент. – 2011. – №8-9. – С. 42-47.
21. Козинец Г.И. Донорство, российское видение // Новое в трансфузиологии. – Вып. 28. – М., 2001. – С. 5-18.
22. Лукин С.Г., Зайцева Г.А., Шарыгин С.Л. Социальный портрет донора в Кировской области // Пробл. гематол. – 2001. – №3. – С. 56.
23. Махмудова Д.С., Бакирханов К.Ф. Показатели сывороточного ферритина у доноров, длительно сдающих кровь // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2004. – №4. – С. 65-67.
24. Махмудова Д.С., Бугланов А.А. Современные аспекты обмена железа у доноров крови // Вестн. Службы крови России. – 2005. – №4. – С. 22-25.
25. Махмудова Д.С., Бугланов А.А., Касымов Ш.К. Маркеры статуса железа у безвозмездных доноров крови в Службе крови Узбекистана // Пробл. гематол. – 2006. – №1. – С. 47-48.
26. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Барашков Г.К., Зайцева Л.И. Клиническое значение дисбаланса микроэлементов // Микроэлементы в медицине. – 2005. – №1. – С. 48-52.
27. Наджимитдинова М.А. Микроэлементозы: Метод. рекомендации. – Ташкент, 2006. – 12 с.
28. Новак В.Л., Гриза П.В. Актуальные вопросы донорства в Украине // Пробл. гематол. – 2001. – №3. – С. 59.
29. Петухов В.И., Быкова Е.Я., Бондарев Д.К. и др. Дефицит железа и селена и демографический кризис в России и Латвии // Гематол. и трансфузиол. – 2001. – Т. 46, №6. – С. 18-23.
30. Румянцев А.Г., Чернов В.М. Проблема использования внутривенных препаратов железа в клинической практике // Гематол. и трансфузиол. – 2001. – Т. 46, №6. – С. 34-37.
31. Селиванов Е.А., Данилова Т.Н. Настоящее и будущее Службы крови России // Пробл. гематол. – 2005. – №3. – С. 51-58.
32. Селиванов Е.А., Четкин А.В., Григорян М.Ш. Современное состояние донорства крови и её компонентов в Российской Федерации // Трансфузиология. – 2012. – №3. – С. 4-13.
33. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Кочарян А.А. Железодефицитная анемия: актуальная проблема, адекватное лечение // Гинекология. – 2006. – Т. 8, №5. – С. 1-7.
34. Убайдуллаева З.И. Риск развития дисбаланса в статусе метаболических нутриентов у женщин – активных доноров плазмы // Дневник Казанской мед. школы. – 2014. – №11. – С. 18-21.
35. Хорунженко Е.Е. Уровень здоровья населения как проблема донорства // Пробл. гематол. – 2001. – №3. – С. 63.
36. Чернявский Д.Б., Луценко Е.В., Бабарыкин А.В. и др. Эффективность проведения донорской акции «Наш дар во имя жизни» среди студентов вузов г. Новосибирска // Пробл. гематол. – 2005. – №3. – С. 58-59.
37. Чорная С.М., Поспелова Т.И., Корастелева Н.В. Изучение распространенности дефицита железа у доноров крови // Пробл. гематол. – 2005. – №3. – С. 60.
38. Чорная С.М., Поспелова Т.И. Проблема дефицита железа у доноров крови // Гематол. и трансфузиол. – 2006. – №1. – С. 87.
39. Шеффер Р.М., Гаше К., Хук Р., Краффт А. Железное письмо: Рекомендации по лечению железодефицитной анемии // Гематол. и трансфузиол. – 2004. – Т. 49, №4. – С. 40-48.
40. Dallman P.R. Iron deficiency: Diagnosis and treatment // West. J. Med. – 1981. – Vol. 134, №6. – P. 469-505.

#### ПРОБЛЕМА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА В ДОНОРСТВЕ

Исмаилова З.А., Убайдуллаева З.И.

*Освещена проблема широко распространенного нутриентного дефицита у доноров крови: железодефицит, этиологические причины развития дефицита железа на фоне донаций крови, особенно регулярных, неконтролируемых, феррокинетиические расчеты потерь железа у доноров крови; показана необходимость феррокинетиического мониторинга статуса железа организма доноров, обозначены перспективы донорства в странах СНГ.*

**Ключевые слова:** донорство, дефицит железа, феррокинетиический мониторинг, перспективы.



## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ В ХИРУРГИИ ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Назирова Ф.Г., Акбаров М.М., Сайдазимов Э.М., Нишанов М.Ш.,  
Хакимов Ю.У., Сирожиддинов К.К.

## ЖИГАРНИНГ ҲАЖМИЙ ҲОСИЛАЛРИ ХИРУРГИЯСИДА ЗАМАОНАВИЙ ТЕНДЕНЦИЯЛАР ВА ҚАРАШЛАР ЭВОЛЮЦИЯСИ

Назирова Ф.Г., Акбаров М.М., Сайдазимов Э.М., Нишанов М.Ш.,  
Хакимов Ю.У., Сирожиддинов К.К.

## CURRENT TRENDS AND EVOLUTION OF VIEWS ON THE SURGERY OF THE VOLUMETRIC FORMATIONS OF THE LIVER

Nazirov, F.G., Akbarov, M.M., Saydazimov, E.M., Nishanov, M.Sh.,  
Khakimov, Yu.U., Sirozhiddinov, K.K.

*Республиканский специализированный научно-практический  
медицинский центр хирургии им. акад. В. Вахидова*

*Резекцион операциялар натижаларини баҳолаш мақсадида кундалик қўлланиладиган текширувлар қаторида МСКТ ангиография, контрастли кучайтиргич билан МРТ, ангиографик гепатография, ЖЭ ни баҳолаш учун титроқнинг критик частотасини аниқлаш каби замонавий текшириш усуллари қўлланилди. Ўтказилган таҳлил текшириш учун янги устувор йўналишларни аниқлашга имкон яратди, бунинг асосида амалий хирургияда диагностик алгоритмлар ишлаб чиқилди. Жигарда резекцион операцияларни бажаришга қўрсатма ва қарши қўрсатмаларни белгилашда жигардаги ҳосиланинг тарқалганлиги, унинг магистрал қон-томирлар билан муносабати, органнинг зарарланмаган қисми ҳажми, жигар функциясининг бузилиш даражаси ҳақида аниқ тасаввурга эга бўлиш шарт. Буларнинг барчаси қуйидагиларни ўз ичига оладиган инструментал текшириш комплексини қўллашни назарда тутди: гепатобилиар соҳани ультратовушли текшириш, мультиспирал компьютер томографияси, контрастли кучайтириш билан магнит резонанс томография, жигарни радиоизотопли сканирлаш, жигарнинг специфик онкомаркерлари ( $\alpha$ -фетопротеин) даражасини аниқлаш.*

**Калит сўзлар:** ҳажмий ҳосилалар, жигар резекцияси, жигар етишмовчилиги, жишар шишларига оид аниқ белгилар.

*To assess the results of resection interventions, along with the routine examination complex, modern methods are used, including MSCT angiography, MRI with contrast enhancement, angiographic hepatography, determination of the critical frequency of flicker to assess the severity of PE. In determining indications and contraindications for resection intervention on the liver, it is necessary to have an accurate idea of the prevalence of the structural formation of the liver, its relationship with the main vessels, the volume of the unaffected part of the organ, the degree of functional impairment of the liver. All this implies the use of a rational complex instrumental examination, including ultrasound examination of the hepatobiliary zone, multislice computed tomography, magnetic resonance imaging with contrast enhancement, radioisotope scanning of the liver, determination of the level of specific hepatic tumor markers ( $\alpha$ -fetoprotein).*

**Key words:** focal lesions, liver resection, liver failure, specific liver tumor markers.

Хирургическая гепатология – быстро развивающееся направление в медицине. Еще в 70-80-е годы XX века оперативное лечение по поводу объемных образований печени проводилось крайне редко из-за несовершенства методов диагностики и оперативной техники, а летальность приближалась к 50% [13,42,50].

Мировой опыт обширных резекций печени и применение современных, почти бескровных технологий хирургических вмешательств на печени, миниинвазивных методов и развитие эндовидеохирургии снизили риск осложнений и летальных исходов до минимума [22,47]. Значительным толчком в развитии обширных резекций печени послужило внедрение новых диагностических методов: УЗИ, КТ, ангиографии, МРТ, что позволило выявлять очаговые поражения печени на ранних стадиях и в значительной степени расширило контингент больных

для оказания квалифицированного хирургического пособия [14,27].

В настоящее время обширные резекции печени (ОРП) остаются операцией выбора при злокачественных опухолях печени. Несмотря на большой арсенал методов лечения, направленных на расширение возможностей, выполнить обширную резекцию (артериальная и портальная эмболизация сосудов печени, эмболизация печеночных вен, различные режимы системной и региональной химиотерапии, двухэтапные вмешательства) существенного роста резектабельности первичного и метастатического рака печени не отмечается [6,8,9,11,12,16,19,21,32].

Становлению хирургии печени способствовало совершенствование анестезиологического пособия и интенсивной терапии, техники операций и особенно методов остановки кровотечения. Однако и сегодня ре-

зекция печени остается достаточно сложной и рискованной операцией, что подтверждается высоким уровнем осложнений и летальности.

Анализ эволюции совершенствования технологии ОРП базируется на разработке нескольких фундаментальных вопросов. Это, прежде всего, глубокое изучение топографической анатомии печени, позволившее определить строение и соотношение артериальной, венозной и билиарной систем печени [26,42,48].

Во-вторых, внедрение современных технических приемов и средств, обеспечивающих достаточно быстрое и менее травматичное разделение паренхимы печени [3,13,36,37,43,44,47-49].

В-третьих, применение различных гемостатических препаратов, способствующих уменьшению частоты послеоперационных кровотечений из культи печени и использование технологий временного выключения печени из кровообращения, позволяющих выполнять резекции предельно большого объема [5,35,39,41,43].

В-четвёртых, успехи совершенствования ОРП в хирургической гепатологии напрямую зависят от развития анестезиологии и интенсивной терапии. Это касается всего спектра фармакологической защиты печени и применения современных анестетиков, а также различных методик анестезиологического обеспечения временного выключения печени из кровообращения [38,39].

Оперативная техника анатомических резекций печени до настоящего времени во многих хирургических школах отличается различными вариантами выполнения вмешательств. Единство взглядов при выполнении ОРП: все оперативные вмешательства на печени должны основываться на хорошей анатомической разработке и выполняться с учетом внутриорганный архитектоники сосудисто-секреторных ножек удаляемой части органа [16,21,34].

В этой связи основным законом хирургической гепатологии остаётся принцип необходимости учета расположения венозного дренажа при выполнении резекции печени различного объема, а плоскость разделения ткани печени должна проходить в 5 мм кнутри или кнаружи от соответствующей печеночной вены [28,44,48].

Что касается классификации операций на печени, то она основана на учете сегментарного строения печени, а также характера выполнения операций. При этом названия операций и обозначаемый ими объем в англоязычных странах и Европы имеют свои отличия.

Неизменным остаётся принцип анатомических обширных резекций печени: удаление с учетом сегментарного строения объемом более 50% (3-х сегментов более сегментов) паренхимы, а именно гемигепатэктомия и расширенная гемигепатэктомия. При этом выполнение левосторонней гемигепатэктомии влечёт за собой удаление 35%, правосторонней – 65%, а право- или левосторонней расширенной гемигепатэктомии – Э до 70-80% объема органа [36].

В 2000 году в Brisbane (Австралия) была принята единая терминология резекций печени. Использование единой анатомической классификации резекций печени позволяет легко сравнивать результаты вмешательств в разных клиниках, говорить на одном языке, когда речь идет о варианте операции на печени. Европейская классификация операций на печени основана на сегментарной анатомии по Куино, что соответствует рекомендациям Терминологического Комитета Международной ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов (ИПРВА).

При отборе пациентов для выполнения ОРП основной задачей является детальное обследование на наличие метастазов в другие органы, а также исключение тяжёлой патологии сердечно-сосудистой системы и почечной недостаточности [34].

Расширенная резекция печени считается невыполнимой при массивном поражении печени с вовлечением обеих долей, поражением кавальных, портальных ворот и нижней полой вены, внепеченочной диссеминации процесса, а также при тяжелом состоянии больного. Необходимым условием при проведении предельно допустимой резекции печени является достаточный (не менее 20%) объем непораженной части печени с адекватным независимым кровотоком и желчеоттоком, отсутствие цирроза печени, удовлетворительное общее состояние больного [9,31,41].

В хирургии печени сегментарные резекции, широкое внедрение которых отмечается с начала 80-х гг. прошлого столетия, первоначально оценивались как технически более сложные и менее предпочтительные при злокачественных опухолях операции по сравнению с обширными резекциями [13]. Тем не менее, в течение последних 20 лет отмечается неуклонный рост удельного веса сегментарных резекций печени в общем объеме резекционных вмешательств, в первую очередь за счет больных злокачественными опухолями печени [26]. Основным преимуществом сегментарных резекций является их органосберегающий характер [21,22]. Поиск путей повышения радикальности и уменьшения травматичности сегментарных резекций продолжается до настоящего времени [12,19,32,34].

До сих пор не утихают дискуссии о преимуществах анатомических резекций печени перед атипичными при злокачественных опухолях, особенно метастатическом колоректальном раке (КРР) печени [30-33,46-49].

Несмотря на расширение показаний к повторным резекциям печени, не решена проблема определения показаний к этим операциям, продолжается изучение их ближайших и отдаленных результатов, прогностических факторов выживаемости [1,3,8,10].

В отдельной оценке нуждаются вопросы профилактики и лечения резидуального эхинококкоза печени, хирургические вмешательства при котором тесно связаны с проблемами повторных резекций печени [9,31].

Одной из основных составляющих безопасности резекций печени любого объема является профилактика интраоперационной кровопотери. В последние

годы кровопотеря при таких операциях значительно снизилась, но все же остается существенной и, по данным большинства авторов, превышает 2 л [2,13]. При существующем многообразии факторов, влияющих на кровопотерю, крайне затруднен поиск наиболее действенных способов ее снижения или сочетания этих способов.

Оптимальным способом сосудистой изоляции при стандартных обширных резекциях печени (в случаях очаговых образований небольших размеров, позволяющих свободно манипулировать в глоссальных и кавальных воротах печени) является полная изоляция удаляемой половины печени: перевязка портальной ножки и печеночной вены до этапа разделения паренхимы печени. Объем кровопотери при этом варианте операции, как правило, минимальный и не превышает 1000 мл [8].

Наиболее сложные ситуации возникают при опухолях печени больших размеров центральной или задней локализации, прорастающих магистральные печеночные вены, когда существует высокий риск повреждения печеночных вен или нижней полой вены, массивного кровотечения и воздушной эмболии. Объем кровопотери в таких ситуациях может превысить 5000 мл. В подобных случаях для профилактики развития угрожающих жизни геморрагий используют методику полного выключения печени из кровообращения, которая заключается в пережатии гепатодуоденальной связки, а также нижней полой вены в под- и надпеченочных отделах [23].

При больших опухолях печени, прорастающих диафрагму или нижнюю полую вену, достичь полной сосудистой изоляции органа трудно, а порой невозможно. В таких случаях рекомендуется выполнять обширную резекцию печени в условиях искусственного кровообращения, глубокой гипотермии и полной остановки перфузии. Данный метод позволяет выполнять резекции печени в бескровном поле у ряда больных, которые ранее считались неоперабельными [9].

С использованием современных технологий и накоплением мирового опыта в последние годы удалось значительно снизить объем кровопотери при выполнении неосложненных обширных резекций печени. В этих случаях потеря крови не превышает 1000-1500 мл. Однако при некоторых ситуациях вопросы профилактики массивной кровопотери окончательно не решены. Это относится к локализации патологического очага в портальных и особенно кавальных воротах печени, новообразованиям печени гигантских размеров, а также к пациентам с циррозом печени при наличии портальной гипертензии и дефицита факторов свертывания крови [12].

При гиперваскулярных опухолях гигантских размеров (особенно гемангиомах) показано проведение в предоперационном периоде рентгеноэндоваскулярной окклюзии артерий, питающих опухоль, с целью уменьшения ее размеров, кровенаполнения и развития гиперкоагуляционной реакции системы гемостаза. Следует использовать максимально удобный доступ (вплоть до торакоабдоминального) и широкую

мобилизацию печени. Целесообразно применение методики полного выключения печени из кровообращения. Абсолютно необходимо использование аппаратов возврата крови типа Cell Saver. Выделение и лигирование печеночной вены и коротких печеночных вен в этих случаях следует выполнять не экстрапаренхиматозно, а в процессе разделения паренхимы [16].

При циррозе печени с целью профилактики операционной кровопотери показано проведение дооперационной коррекции системы гемостаза, анестезии с пониженными цифрами центрального венозного давления, использование Cell Saver, прецизионной техники разделения паренхимы [23,33]. У больных с механической желтухой необходимо выполнение билиарной декомпрессии и коррекции системы гемостаза в предоперационном периоде. Выполнение обширных резекций печени возможно при уровне билирубина не выше 150 мкмоль/л [23].

При невозможности подхода в воротах печени к сосудисто-секреторной ножке с целью ее лигирования показан фиссуральный метод резекции с пережатием гепатодуоденальной связки и нижней полой вены [8].

Эффективность методов сосудистой изоляции оценивается противоречиво, равно как и безопасность самих методов сосудистой изоляции [14,15,18].

Повышение безопасности ОРП во многом определяется корректным предоперационным планированием объема и технических аспектов предстоящей резекции. Точное представление об индивидуальных особенностях сосудистой анатомии печени позволяют получить современные компьютерные томографы. Однако в последние годы большинство публикаций посвящено изучению особенностей сосудистой анатомии с точки зрения ее применения к задачам трансплантации печени [19,39,42].

Среди стратегий, направленных на повышение операбельности образований печени, выделяют: 1) этапную химиотерапию; 2) эмболизацию воротной вены, так как 70-80% массы ткани печени регенерирует в первые 4 недели; 3) этапные резекции.

Среди основных причин, сдерживающих широкое внедрение резекций печени в клиническую практику, остаются трудности гемо- и холестаза. Значительным шагом в развитии хирургической гепатологии явилось внедрение для рассечения тканей печени специальных скальпелей [4,28,46], криовоздействия [1,24,33], плазменных установок [4,22], ультразвуковых аспираторов [6,32].

К современным кровосберегающим технологиям относится превентивное наложение турникетов в над- и подпеченочные отделы нижней полой вены, использование клип-аппликаторов (много- и однократные) и аппаратов SEQUESTRA-1000, Brat 2 и аппаратов кровосбережения (Cell-Sever), применение гемостатических субстанций: тахокомб, серджицел, спонгостан, и др. Однако не все эти методы обеспечивают надежный гемо- и желчестаз. Обсуждаются вопросы, посвященные успешному использованию высокоинтенсивных лазеров при некоторых операциях на печени. Отношение к ним со



стороны хирургической общественности весьма сдержанное, что отчасти связано с недостаточным числом клинических исследований.

С целью снижения риска массивной кровопотери широко используется сосудистая реконструкция при ОРП, выполняемых как по поводу опухолей печени и опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны, так и при трансплантации печени. Резекция печени с сосудистой пластикой обеспечивает необходимую радикальность хирургического вмешательства, лучшую выживаемость и более благоприятное течение послеоперационного периода в сравнении с различными видами резекций печени, выполняемых без сосудистой пластики [40,48]. Одним из ярких примеров подобного вмешательства может служить артериализация портальной вены при левосторонней трисегментэктомии, выполненной по поводу протоковой холангиокарциномы, требующей обширного хирургического вмешательства для достижения необходимой радикальности операции (RO). P. Neuhaus (1999) неопровержимо доказали, что резекция RO дает большую выживаемость.

Преимуществом внутривисцеральной диссекции при ОРП является то, что с ее помощью может быть выполнена любая типичная и атипичная резекция печени, при этом жертвовать здоровыми печеночными тканями не приходится. Это очень быстрая и менее шокогенная операция, чем классическая анатомическая резекция. При ее проведении крови требуется не больше, чем при любой обширной операции в брюшной полости.

Анализ риска ишемии при выполнении ОРП выявил, что ворота печени в течение 10 минут могут быть пережаты безо всякой опасности осложнений [13,21]. В 1964 году Lortat – Jacob были предприняты попытки охладить печень с помощью местного применения солевого раствора температурой 0°C с целью пережатия ворот для быстрого обеспечения гипотермической защиты и исключения кровообращения примерно на 30 минут, однако этот метод сложен и признан излишним, поэтому в настоящее время гипотермию в хирургии печени не применяют.

#### Литература

1. Вишневский В.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З. Селективная сосудистая изоляция печени при сегментарных резекциях: безопасность, влияние на объем кровопотери // *Анналы хир. гепатол.* – 2010. – Т. 15, №2. – С. 24-30.
2. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. Трансплантация печени. – М.: Мединформ. агентство, 2008. – С. 86-87.
3. Ефанов М.Г. Сегментарные резекции при очаговых образованиях печени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2010. – 21 с.
4. Кочиева М.П., Багмет Н.Н., Абдуллаев А.Г., Скипенко О.Г. Хирургический взгляд на лечение билиарных кист печени и поликистоза // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2010. – Т. 20, №1. – С. 30-37.
5. Кубышкин В.А., Вишневский В.А., Кахаров М.А. и др. Эволюция методов хирургического лечения эхинококкоза печени // *Анналы хир. гепатол.* – 2002. – Т. 7, №1. – С. 18-22.
6. Назыров Ф.Г., Девятов А.В., Махмудов У.М. Комплексный подход к хирургическому лечению эхинококкоза печени и органов брюшной полости: Материалы научно-практической конференции. – Ташкент, 2004. – С. 50.

7. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. и др. Резекция печени: современные технологии при опухолевом поражении // *Анналы хир. гепатол.* – 2010. – Т. 15, №2. – С. 9-17.

8. Полищук Л.О., Козьмин Л.Д., Строяковский Д.Л. и др. Непосредственные результаты резекций печени после неoadъювантной химиотерапии колоректального рака (сравнительный анализ) // *Хирургия.* – 2010. – №1. – С. 30-40.

9. Скипенко О.Г., Шатверян Г.А., Багмет Н.Н. и др. Хирургическая гепатология в РНЦХ: от истоков в развитии... // *Хирургия.* – 2013. – №2. – С. 8-16.

10. Федоров А.В. Робот-ассистированные операции в абдоминальной хирургии // *Хирургия.* – 2010. – №1. – С. 16-21.

11. Чардаров Н.К., Ганиев Ф.А., Багмет Н.Н., Скипенко О.Г. Гемангиомы печени: взгляд хирурга // *Анналы хир. гепатол.* – 2012. – №1. – С. 86-93.

12. Agrawal S., Agarwal S., Arnason T. et al. Management of Hepatocellular Adenoma: Recent Advances // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 5.

13. Aleksandrova K. et al. Inflammatory and metabolic biomarkers and risk of liver and biliary tract cancer // *Hepatology.* – 2014. – Vol. 17.

14. Ali A.H., Carey E.J., Lindor K.D. Diagnosis and management of primary biliary cirrhosis // *Exp. Rev. Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 10. – P. 1-12.

15. Aloia T.A., Fahy B.N., Fischer C.P. et al. Predicting poor outcome following hepatectomy: analysis of 2313 hepatectomies in the NSQIP database // *HPB (Oxf.).* – 2009. – Vol. 11. – P. 510-515.

16. Azoulay D., Maggi U., Lim C. et al. Liver resection using total vascular exclusion of the liver preserving the caval flow, in situ hypothermic portal perfusion and temporary porta-caval shunt: a new technique for central tumors // *Hepatobiliary Surg. Nutr.* – 2014. – Vol. 3, №3. – P. 149-153.

17. Bismuth H., Houssin D., Castaing D. Major and Minor Segmentectomies "Régliées" in Liver Surgery // *Wld J. Surg.* – 1982. – Vol. 6. – P. 10-24.

18. Dannenberg S., Eder F. 130 Years of bile duct surgery - a short historical review of the pioneering contributions to surgery of the gallbladder and bile duct by Professors Carl Langenbuch and Hans Kehr // *Zentralbl. Chir.* – 2012. – Bd. 137, №1. – S. 16-19.

19. de Martel C., Ferlay J., Franceschi S. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 607-615.

20. Dhirra S., Fiel M.I. Update on the new classification of hepatic adenomas: clinical, molecular, and pathologic characteristics // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2014. – Vol. 138, №8. – P. 1090-1097.

21. Di Fabio F., Samim M., Di Gioia P. et al. Laparoscopic major hepatectomies: clinical outcomes and classification // *Wld J. Surg.* – 2014. – Vol. 38, №12. – P. 3169-3174.

22. Dopazo C., Bilbao I., Sapisochin G. et al. Are repeat liver resections a safe and effective treatment for recurrent colorectal liver metastases? // *HPB (Oxf.).* – 2009. – Vol. 11 (Suppl. 2). – P. 102.

23. Drognitz O., Holzner P., Glatz T. et al. The surgical technique of laparoscopic right hemihepatectomy. Technical aspects and results // *Chirurg.* – 2014. – Vol. 85, №2. – P. 139-146.

24. Farges O., Vibert E., Cosse C. et al. "Surgeons' intuition" versus "prognostic models": predicting the risk of liver resections // *Ann. Surg.* – 2014. – Vol. 260, №5. – P. 923-930.

25. Fedirko V. et al. Consumption of fish and meats and risk of hepatocellular carcinoma: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24, №8. – P. 2166-2173.

26. Hoffmann K, Müller-Bütow V, Franz C. et al. Factors predictive of survival after stapler hepatectomy of hepatocellular carcinoma: a multivariate, single-center analysis // *Anticancer Res.* – 2014. – Vol. 34, №2. – P. 767-776.
27. Hwang S., Lee S.G., Ko G.Y. Sequential preoperative ipsilateral hepatic vein embolization after portal vein embolization to induce further liver regeneration in patients with hepatobiliary malignancy // *Ann. Surg.* – 2009. – Vol. 249, №4. – P. 608-616.
28. Iimuro Y, Kondo Y, Suzumura K. et al. Regional hepatic regeneration after liver resection correlates well with preceding changes in the regional portal circulation in humans // *Dig. Dis. Sci.* – 2013. – Vol. 58, №10. – P. 3001-3009.
29. Ishii M., Mizuguchi T, Harada K. et al. Comprehensive review of post-liver resection surgical complications and a new universal classification and grading system // *Wld J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 27, №6 (10). – P. 745-751.
30. Jia C.K., Weng J., Chen Y.K., Fu Y. Anatomic resection of liver segments 6-8 for hepatocellular carcinoma // *Wld J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20 (15). – P. 4433-4439.
31. Kang C.M., Choi G.H., Kim D.H. et al. Revisiting the role of nonanatomic resection of small ( $\leq 4$  cm) and single hepatocellular carcinoma in patients with well-preserved liver function // *J. Surg. Res.* – 2010. – Vol. 160. – P. 81-89.
32. Kauffmann R., Fong Y. Post-hepatectomy liver failure // *Hepatobiliary Surg. Nutr.* – 2014. – Vol. 3, №5. – P. 238-246.
33. Khan A.S., Fowler K.J., Chapman W.C. Current surgical treatment strategies for hepatocellular carcinoma in North America // *Wld J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20 (41). – P. 15007-15017.
34. Kupcsulik P. Laparoscopic liver surgery // *Magy Seb.* – 2014. – Vol. 67, №4. – P. 243-251.
35. Lee J.M., Park J.W., Choi B.I. 2014 KLCSG-NCC Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: HCC Diagnostic Algorithm // *Dig. Dis.* – 2014. – Vol. 32, №6. – P. 764-777.
36. Lubezky N., Oyfe I, Contreras A.G. et al. Segment 4 and the left lateral segment regeneration pattern after resection of the middle hepatic vein in a living donor right hepatectomy // *HPB (Oxf.)*. – 2014. – Vol. 11.
37. Lukanova A. et al. Prediagnostic plasma testosterone, sex hormone-binding globulin, IGF-I and hepatocellular carcinoma: etiological factors or risk markers? // *Int. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 134, №1. – P. 164-173.
38. Mangan T.L., Benedetti K.A., Starzl T.E. Fifty years later // *Clin. Transpl.* – 2013. – Vol. 317. – P. 105-109.
39. Mirnezami R. et al. Short- and long-term outcomes after laparoscopic and open hepatic resection: systematic review and meta-analysis // *HPB (Oxf.)*. – 2011. – Vol. 13, №5. – P. 295-308.
40. Nathan H., Weiss M.J., Soff G.A. et al. Pharmacologic prophylaxis, postoperative INR, and risk of venous thromboembolism after hepatectomy // *J. Gastrointest. Surg.* – 2014. – Vol. 18, №2. – P. 295-302.
41. Neumann U.P. Seehofer D., Neuhaus P. The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma // *Dtsch Arztebl. Int.* – 2010. – Bd. 107, №19. – S. 335-342.
42. Ortmann E., Besser M.W., Klein A.A. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice // *Brit. J. Anaesth.* – 2013. – Vol. 111, №4. – P. 549-563.
43. Pagano D., Spada M., Parikh V. et al. Liver regeneration after liver resection: clinical aspects and correlation with infective complications // *Wld J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20 (22). – P. 6953-6960.
44. Palavecino M., Chun Y.S., Madoff D.C. Major hepatic resection for hepatocellular carcinoma with or without portal vein embolization: Perioperative outcome and survival // *Surgery.* – 2009. – Vol. 145, №4. – P. 399-405.
45. Patkowski W., Stankiewicz R., Grąt M. et al. Poor outcomes after liver transplantation in patients with incidental cholangiocarcinoma irrespective of tumor localization // *Transplant. Proc.* – 2014. – Vol. 46, №8. – P. 2774-2776.
46. Quattlebaum J.K. Massive resection of the liver // *Ann. Surg.* – 1953. – Vol. 137, №6. – P. 787-796.
47. Quattlebaum J.K., Quattlebaum J.K. Technique of hepatic resection // *Surgery.* – 1965. – Vol. 58, №6. – P. 1075-1080.
48. Ravaioli M., Ercolani G., Neri F. et al. Liver transplantation for hepatic tumors: a systematic review // *Wld J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20 (18). – P. 5345-5352.
49. Shiganova A.M., Vyzhigina M.A., Buniatian K.A. et al. The role of immune monitoring in major liver resections from the position of the operative trauma and anaesthesia protection level // *Anest. Reanimatol.* – 2013. – Vol. 2. – P. 30-34.
50. Spolverato G., Ejaz A., Hyder O. et al. Failure to rescue as a source of variation in hospital mortality after hepatic surgery // *Brit. J. Surg.* – 2014. – Vol. 101, №7. – P. 836-846.

### СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ХИРУРГИЮ ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Назирова Ф.Г., Акбаров М.М., Сайдазимов Э.М.,  
Нишанов М.Ш., Хакимов Ю.У., Сирождидинов К.К.

*Для оценки результатов резекционных вмешательств, наряду с рутинным комплексом обследования, применяются современные методы, включающие МСКТ ангиографию, МРТ с контрастным усилением, ангиографическую гепатографию, определение критической частоты мерцания для оценки тяжести ПЭ. При определении показаний и противопоказаний к резекционным вмешательствам на печени необходимо иметь точное представление о распространенности структурного образования печени, его взаимоотношении с магистральными сосудами, объеме непораженной части органа, степени функциональных нарушений печени. Все это подразумевает использование рационального комплекса инструментального обследования, включающего ультразвуковое исследование гепатобилиарной зоны, мультиспиральную компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию с контрастным усилением, радиоизотопное сканирование печени, определение уровня специфических печёночных онкомаркеров ( $\alpha$ -фетопротеина).*

**Ключевые слова:** очаговые образования, резекция печени, печеночная недостаточность, специфические печёночные онкомаркеры.



**РУБЦЫ: МОРФОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

Садыков Р.Р., Бабажонов А.Б., Палымбетова Д.Н.

**ЧАНДИҚЛАР: МОРФОГЕНЕЗЛИ, КЛАССИФИКАЦИЯСИ, ДИАГНОСТИКАСИ ВА ДАВОЛАНИШИ**

Садыков Р.Р., Бабажонов А.Б., Палымбетова Д.Н.

**SCARS: MORPHOGENESIS, CLASSIFICATION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SCARS**

Sadykov R.R., Babajonov A.B., Palymbetova D.N.

*Ташкентская медицинская академия*

*Чандиқли тери патологияларининг юқори частотада учраши, чандиқларни самарадор даволаш ва профилактика усулларининг йўқлиги, чандиқли беморларнинг ҳаёт сифатига бўлган талабнинг ошиши ушбу муаммони долзарб ҳолга келтиради. Бундан ташқари, патологик чандиқланишининг морфогенезига бўлган қизиқиш ортиб бораётганлигига қарамасдан, бир қатор муаллифлар қарашларидаги мулоҳазалар мавжудлиги, бу масалани янада чуқурроқ ўрганишни талаб қилади. Турли хил этиологияли чандиқларнинг даволаш усуллари, қўллаш тажрибаси умумлаштирилиб, комбинирланган даволаш ва асосий даволаш усуллари самарадорлигини назорат қилишга урғу берилган.*

**Калит сўзлар:** чандиқ тўқимаси, морфогенез, ташхис, жарроҳлик ва консерватив даво.

*High frequency of scar skin pathology, the lack of schemes for highly effective treatment and prevention of scarring, increased demands on the quality of life of patients with scars make this problem urgent. Moreover, despite the increased interest of researchers in the problem of the morphogenesis of pathological scars it is necessary further study of it. Summarized the experience of using different methods of scars treatment with different etiologies and emphasized on combined treatment.*

**Key words:** Scar tissue, scar, morphogenesis, diagnostics, surgical and conservative treatment.

**Р**убец – соединительнотканная структура, воз-  
никшая в месте повреждения кожи различными  
травмирующими факторами и направленная на  
поддержание гомеостаза организма. Согласно совре-  
менным представлениям, рубец относится к группе  
вторичных элементов и является результатом ново-  
образования соединительной ткани на месте повре-  
жденной кожи и более глубоких тканей [2,3,19].

В настоящее время известно более 15 вариантов  
классификаций рубцов кожи в зависимости от ха-  
рактера рубцовой ткани, протяженности рубца, эти-  
ологии его появления, толщины, степени зрелости,  
связи с подлежащими тканями, часть из которых по-  
вторяют друг друга [1,7].

В 1996 году в Вене на международной конферен-  
ции по рубцам кожи было принято решение: все рубцы  
кожи делить на физиологические и нефизиологические  
(патологические), а патологические, в свою очередь, –  
на гипертрофические и келоидные. Однако есть рубцы,  
образующиеся вследствие адекватных патофизиологи-  
ческих реакций (гипотрофические, нормотрофические,  
атрофические); рубцы, в возникновении которых при-  
нимают участие дополнительные патофизиологиче-  
ские факторы общего и местного значения [7].

В.В. Юденич, В.М. Гришкевич и А.Е. Белоусов  
предложили выделять рубцы атрофические, гипер-  
трофические и келоидные. А.Е. Резникова делит их  
на атрофические, нормотрофические, гипертрофи-  
ческие и келоидные [1,12]. А.Б. Шехтер, А.Е. Гуллер  
в 2008 году разработали клинико-морфологическую  
классификацию, которая разграничивает такие по-  
нятия, как «клинический тип рубца» (атрофический,

нормотрофический, гипертрофический) и «вид руб-  
цовой ткани» [3,12].

Согласно классификации, клинический тип  
рубца неоднозначно соотносится с его гистологи-  
ческой структурой, но зависит от состава и функ-  
ционального состояния тканей, образующих его  
субэпидермальную часть, то есть количественно-  
го соотношения фиброзно-измененной дермы и ги-  
пертрофической рубцовой ткани. После заживления  
(эпителизации) ран процесс эволюции рубца про-  
должается длительное время, и клинический тип  
рубца закономерно изменяется в связи с перестрой-  
кой тканевой композиции по мере увеличения сро-  
ка его существования. Авторы считают, что в норме  
по мере созревания рубца количество тканей-ком-  
понентов, присутствующих в его составе, уменьша-  
ется, а рубец изменяется от гипертрофического к  
нормотрофическому. Этот процесс преобразования  
продолжается в течение 4-5 лет после травмы.

Исходя от этого, классификация создает основу для  
патогенетически обоснованного выбора методов профи-  
лактики и лечения (консервативного или хирургическо-  
го), а также прогнозирования рецидивов рубцов [3].

Механизмы образования рубцов. Образование  
рубцовой ткани является финальной фазой ранево-  
го процесса. К образованию патологических рубцов  
приводит изменение нормального течения процесса  
заживления раны [1,7,14].

В настоящее время выделяют три стадии форми-  
рования рубца [7,9]:

фибробластическую (до 30 дней), которая ха-  
рактеризуется эпителизацией раневого дефекта,

обилием сосудов и пролиферацией юных фибробластов, образованием большого количества аморфного вещества и продукцией ретикулярных волокон;

волоконистую (30-40 дней), характеризующуюся скоплением зрелых фибробластов, синтезирующих коллагеновые волокна;

гиалиновую, которая характеризуется гиалинозом коллагеновых волокон рубцовой ткани, уменьшением количества фибробластов и сосудов.



**А**

Согласно результатам патоморфологических исследований, в первые месяцы после травмы, когда синтез коллагена в ретикулярном слое рубца происходит оптимально, общая площадь поперечного сечения сосудов папиллярного слоя рубцовой ткани значительно выше, чем в интактной коже за счет увеличения просвета сосудов (рис. 1), несмотря на уменьшение общего количества сосудов в рубцовой ткани [7,11,14].



**В**

**Рис. 1. Рубец: увеличенные сосуды различных диаметров в слое соединительной ткани через 4 месяца после эпителизации (а). Интактная кожа. Сосуды с нормальным диаметром в слое соединительной ткани (б). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200.**

Значительное увеличение просвета сосудов сопровождается увеличением их проницаемости, пропиткой тканей белками плазмы и адсорбцией их неизменными волокнистыми структурами вместе с последующим осаждением. Этот механизм инициирует образование узлов в волокнистой соединительной ткани (рис. 2): пучки волокон коллагена теряют фибрилляцию и сливаются в однородную плотную хрящевую массу, клеточные элементы сжимаются и подвергаются атрофии [7].



**Рис. 2. Узел в рубцовой ткани (через 1 год после эпителизации раны): гиалинизированная аваскулярная зона, окруженная пучками коллагеновых волокон. Диффузное коричневое окрашивание коллагеновых волокон вокруг узла. Ув. ×200.**

Иногда признаки нарушений кровообращения выявляются через 4-5 недель после эпителизации, что указывает на интенсивную стимуляцию фибро-

бластов и активный синтез коллагена. Раннее появление сосудистых расстройств в рубцовой ткани является неблагоприятным прогностическим признаком, поскольку эти расстройства вызывают образование узловых структур и повышают устойчивость рубца к терапии коллагеназой, поскольку узлы не содержат коллагеновых структур.

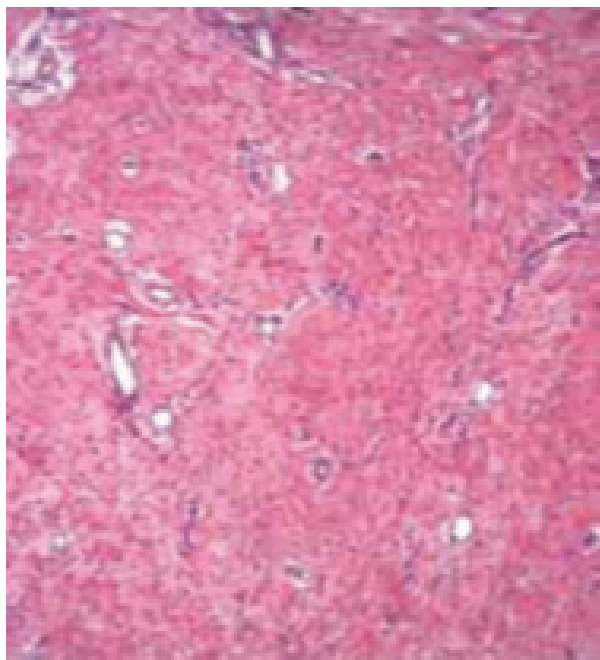
Появление цианоза и отека в первые 3-6 месяцев после эпителизации указывает на нарушение венозного оттока и развитие гипертрофического рубца [8].

Начиная с 5-6-го месяца после эпителизации обычно отмечаются мозаичные участки расширенных сосудов и сосудов, сжатых пучками коллагеновых волокон (рис. 3, 4).



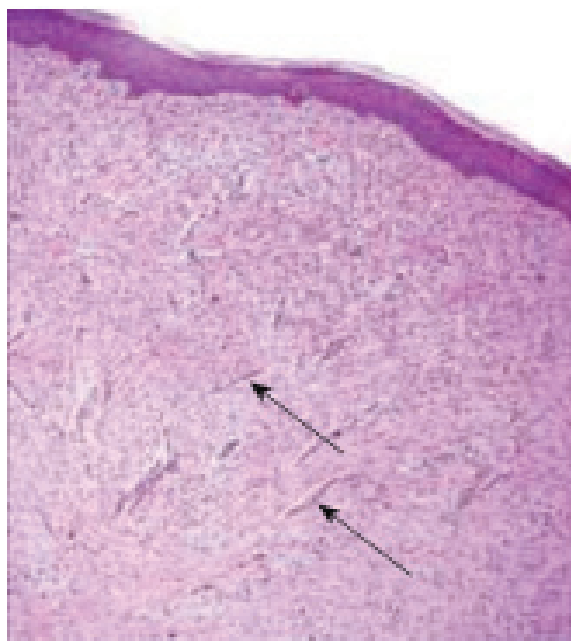
**Рис. 3. Рубцы через 5 мес. после эпителизации: выраженное расширение сосудов соединительной ткани слоя рубца. Окраска гематоксилином и эозином.**

Клинически на этом этапе наблюдается уменьшение отека, повышенная шершавость рельефа рубцов и пестрый цвет вследствие того, что бледные области чередуются с ярко-розовыми. Считается, что растущий объем коллагеновых волокон сжимает артериолы, что приводит к трофическим нарушениям в виде гиперкератоза и трещин кожи.



**Рис. 4. Рубец на стадии реструктуризации сосудов (фаза артериальных нарушений): уменьшение просвета кожных сосудов за счет сжатия пучками коллагеновых волокон. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200.**

В период от 12 месяцев до 2-3-х лет после травмы количество кровеносных сосудов, сжатых рубцовой тканью, увеличивается. Обычно сосуды не содержат сформированных элементов (рис. 5).



**Рис. 5. Рубец: щелевидные сосуды дермы, сжатые компактно расположенными волокнами**

**соединительной ткани. Через 12 мес. после эпителизации раны. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200.**

Дальше цвет рубца станет как у неповрежденной кожи; однако его поверхность остается неравномерной, с повышенной плотностью. Симптомы, такие как зуд и жжение, облегчаются.

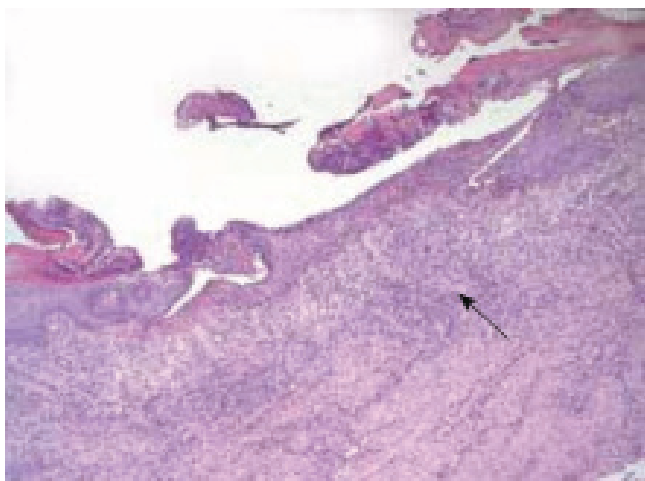
Однако кровообращение в рубце необратимо уменьшается из-за облитерации сосудов, сжатых коллагеном. Когда рубец локализуется в функционально активной зоне, повышенная потребность в кислороде и гипоксии часто приводит к появлению признаков, свидетельствующих о местной декомпенсации кровообращения. Функциональная нагрузка активирует приток артерий, в том числе и к покровным тканям, вызывая переполнение венул и провоцируя нарушение венозного оттока, которые приводят к образованию пузырьков и эрозий с характерными особенностями медленной эпителизации и частыми рецидивами (рис. 6). Со временем эрозия может превратиться в рецидивирующую трофическую язву [7].



**Рис. 6. Гистологический образец: эпителизированная эпидермальная эрозия гипертрофического рубца: воспалительный рост эпителия, выраженная диффузная лимфоцитарная инфильтрация папиллярного слоя. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200.**

Нарушение целостности эпидермиса вызывает дополнительную активацию воспалительных клеток, которые оказывают стимулирующее действие на фибробласты через фиброгенные цитокины, приводя к обострению фиброзных изменений (рис. 7).

Этот самоподдерживающийся процесс может вызвать длительную задержку (в течение многих лет) перехода рубца на следующий этап и приведет к быстрому развитию тяжелых контрактур. Анализ клинического и гистологического рисунка указывает на значительное ухудшение состояния кровообращения в рубцовой ткани из-за сжатия сосудистой сети дермы [7,8].



**Рис. 7. Гистологический образец: нарушение целостности эпидермиса и папиллярного слоя рубца. Выраженная диффузная лимфоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 200$ .**

Исходя из вышеперечисленных фактов, многие авторы склонны считать, что развитие рубцовой ткани продолжается в среднем 1-3 года после эпителизации ран, несмотря на результаты исследований, проведенных в последние 30 лет, которые показывают, что строение рубца даже через несколько лет после заживления ран претерпевает изменения [4,6].

Методы диагностика рубцов. С проблемой дифференциальной диагностики рубцов нередко сталкивается любой практикующий хирург, хотя особенно остро эта проблема стоит, конечно же, в пластической хирургии [11,12].

Методы диагностики рубцового процесса можно разделить на следующие группы: гистологические (инвазивные) и ультразвуковые (неинвазивные).

Наиболее информативными методами, позволяющими получить более ценную и полную диагностическую информацию о рубцовом процессе, является изучение биоптатов рубцово-измененных тканей с использованием гистологических и биохимических методик [3,12,23]. На сегодняшний день морфологический метод диагностики – это единственный объективный метод дифференциальной диагностики рубцов, позволяющий дифференцировать типы рубцов с высокой точностью [1]. Кроме того, морфометрическое исследование предоставляет информацию о площади поперечного сечения сосудов, а также количестве сосудов и клеток.

Гистологическое исследование рубца возможно при необходимости верификации диагноза, так как метод показывает различия состояний дермальной сосудистой сети рубцов на разных стадиях развития и по сравнению с интактной кожей [1,12].

Несмотря на существенные патогенетические и морфологические различия, клинически обе разновидности рубцов нередко сходны, что и приводит к большому количеству диагностических ошибок [1,2,20].

Эхографическая картина келоидных рубцов имеет ряд важных отличий: отсутствие четкой границы

между рубцом и подлежащими тканями, что свидетельствует об инвазивном характере роста келоида; снижение общей эхогенности в области келоидного рубца с наличием бесструктурных участков, а также наличие единичных артериальных сосудов, проникающих в рубцовую ткань.

Показаниями к ультразвуковому исследованию при лечении рубцовых деформаций являются дифференциальная диагностика типа рубцов (гипертрофические или келоидные); неясная клиническая картина глубины поражения и сохранности подлежащих анатомических структур [1,12].

На сегодняшний день в медицинской практике для оценки кровоснабжения рубцовых тканей наиболее часто применяются другие методы неинвазивной диагностики, такие как лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и полярография [10,20]. Ограничением методов ЛДФ и полярографии является локальность измерений – только в зоне постановки датчика [1,15,21].

За рубежом для оценки состояния послеожоговых рубцов и поиска оптимальных сосудов-перфорантов перед выкраиванием свободных лоскутов широко применяется тепловизионный метод [1,17,20].

Методы лечения рубцов. Лечение рубцов и деформаций, вызванных ими, остаётся одной из наиболее сложных проблем пластической и реконструктивной хирургии [15,20].

Для устранения рубцовой деформации необходимо дифференцированное применение хирургического и комплексного консервативного и физиотерапевтического лечения [18]. По мнению ряда авторов, хирургический метод должен сочетаться с одним, а возможно, и с двумя методами терапевтического лечения [14,16]. При монотерапии частота рецидивов достигает по разным источникам от 45 до 100% случаев [2,7,20]. Образующиеся при этом келоиды нередко превышают размеры рубцов до операции [13,21].

Хирургические методы лечения. Хирургическое иссечение келоидных и гипертрофических рубцов является одним из распространённых и старейших методов лечения, который широко освещён в литературе. Выбор хирургического метода зависит от характера рубца, его внешнего вида, локализации, глубины, площади и от вызываемых им функциональных расстройств и косметических недостатков [13].

В литературе часто описываются следующие хирургические методы лечения рубцов.

Простое иссечение рубцов (с последующим сшиванием краев раны) направлено на формирование более тонкого рубца. Оно показано при относительно небольшой ширине рубца и хорошей подвижности краев раны [13,21]. После удаления рубцовой ткани края раны мобилизуют и соединяют одним из способов:

- полосками пластыря;
- удаляемыми непрерывными интра- или эпидермальными швами;
- неудаляемыми рассасывающимися субдермальными швами с дополнительным наложением впоследствии удаляемого шва (или без него);

- многослойными швами – при значительной глубине раны.

Пластика местными тканями (пластика трапецевидными или встречными треугольными лоскутами). Основным принципом такой хирургической коррекции являлось изменение направления рубца. Эти методы применялись при ограниченных рубцовых тяжах [7,11,12].

Экспандерная дермотензия. Методом, позволяющим получить материал, идентичный утраченному по цвету, структуре, эластичности, волосяному покрову, является дермотензия – имплантация под близлежащие неповрежденные участки кожи экспандеров, дозированное растяжение кожи и пластика раны, образовавшейся после иссечения рубца [11].

Важные моменты в ведении пациентов – правильные адекватные индивидуальные предоперационные и послеоперационные периоды для создания оптимальных условий репарации тканей. После иссечения рубцово-деформированных тканей необходима длительная противорецидивная терапия.

Хирургические методы можно использовать при обширных рубцовых поражениях, вызывающих функциональные нарушения, а также при невозможности или неэффективности лечения консервативными мероприятиями [12,13].

Гормонотерапия. Широкое распространение получила гормональная терапия келоидных и гипертрофических рубцов, а именно назначение кортикотропина и стероидов коркового слоя надпочечников. В основе их действия лежит ингибирование синтеза медиаторов воспаления и пролиферации фибробластов, что приводит к снижению уровня глюкозаминогликанов и коллагена в ране [14,21]. К препаратам данной группы относятся:

- гидрокортизон, применяется в виде инъекций и местно [12];

- триамцинолона ацетат, применяется инъекционно в зону повреждения с интервалом 4-6 нед.

- бетаметазона дипропионат, применяется в виде топических форм. Особенностью действия этого препарата является уменьшение рельефа рубцовой ткани за счет изменения кинетики фибробластов и резорбции соединительной ткани [14].

При применении кортикостероидных препаратов возможно развитие таких осложнений, как атрофия кожи, телеангиоэктазии и нарушение пигментации.

С.Б. Коновальская (2003) рекомендовала внутривенное введение препарата кеналог в раннем послеоперационном периоде. Курс лечения состоит из 7 инъекций с интервалом 2-4 недели, дозы определялись индивидуально – 1 мг/см<sup>2</sup> (рубец) кеналога [12].

Гормонотерапия используется в трех направлениях [7]:

- монотерапия (для радикального лечения келоидных рубцов);

- в сочетании с другими методами (хирургической операцией, силиконовыми покрытиями и т. д.);

- для симптоматического лечения.

Ферментные препараты. К ферментным препаратам, применяемым для лечения пациентов с па-

тологических рубцами, относятся коллагеназы и гиалуронидазы, гидролизующие коллаген и гликозаминогликаны в рубцовой ткани с дальнейшим восстановлением нормального состава и структуры внеклеточного матрикса [7,14].

Специфическим субстратом гиалуронидазы являются гликозаминогликаны – «цементирующее» вещество соединительной ткани. В результате гидролиза уменьшается вязкость гликозаминогликанов, способность связывать воду и ионы металлов. Как следствие, увеличивается проницаемость тканей, улучшается их трофика, уменьшаются отеки, повышается эластичность рубцово-измененных участков.

Терапия давлением. Постоянная компрессия 20-40 мм рт. ст. применяется 12-24 часа в сутки на протяжении 3-12 месяцев. С одной стороны, она противостоит росту рубцовой ткани, механически удерживая ее в ограниченном пространстве; с другой, – сдавливая сосуды рубца, блокирует его питание, что приводит к остановке его роста и частичной регрессии.

Основные средства прескотерапии:

- компрессионное белье (иммобилизует и уменьшает натяжение тканей);

- силикон (применяется спустя один месяц после операции).

Компрессионная одежда признана средством первой линии, вошедшим в мировые стандарты профилактики рубцов. Она шьется из особых материалов по специальным лекалам таким образом, чтобы давление на каждый сантиметр кожи составляло 25 мм рт. ст. Ношение компрессионной одежды показано при угрозе формирования обширных рубцов после травм, ожогов. Дозированное давление на рубцы вызывает их побледнение и размягчение вплоть до полного сглаживания.

Силиконовые пластины – это высокоэффективное средство, однако его применение ограничивает необходимость фиксации при помощи пластырей: поскольку пластину необходимо носить круглосуточно в течение длительного времени, возникают мацерация и воспаление кожи. Кроме того, пластину невозможно фиксировать к подвижным и открытым участкам тела. Более удобная форма силикона – силиконовый медицинский гель [10,12,14,19].

Лучевая терапия. Радиотерапия для лечения гипертрофических рубцов и келоидов используется как монотерапия или в комбинации с хирургическим иссечением рубцов и является одним из старых методов лечения. Но самостоятельная лучевая терапия, как было установлено, менее эффективна, чем в комплексе с хирургическим вмешательством.

Лазерная терапия. Преимуществом лазерной терапии является то, что ткани иссекаются с кровоостанавливающим эффектом и минимальной травмой, благодаря чему устраняются чрезмерные воспалительные реакции [12].

В настоящее время лазерную терапию используют в комбинации с другими методами. Для достижения более сильного уплощения рубца применялось сочетание дополнительных сеансов терапии более

современным лазером на алюмоиттриевом гранате (длина волны 1064 нм) и инъекций стероидов [15,20].

Криотерапия. Криотерапия применяется как альтернативный оперативному лечению гипертрофических и келоидных рубцов метод. Суть метода заключается в замораживании тканей рубца и последующем их оттаивании, благодаря чему происходят некроз и отторжение тканей [1,2,12].

Учитывая различия механизмов гипертрофии и неодинаковую глубину расположения очагов юной растущей соединительной ткани, для лечения келоидов целесообразно применять СВЧ-криогенный метод [12,15].

Другие методы лечения. В последние годы для профилактики и коррекции рубцов кожи применяется препарат ферменкол, который представляет собой ферментный комплекс из 9 коллагенолитических протеаз. Его применяют при накожной аппликации, с помощью электрофореза, фонофореза [8,9,20].

Некоторые методы лечения изучены недостаточно. К новым методам относятся инъекции 5-фторурацила и блеомицина в место поражения – это цитостатики, способные угнетать пролиферацию клеток, однако механизм их действия до конца не изучен [15,19].

Внутриочаговый 5-фторурацил применялся для лечения рубцовых гипертрофий в качестве монотерапии, а также в комбинации с внутриочаговыми инъекциями стероидов. Он может рассматриваться как альтернативный метод лечения при имеющихся противопоказаниях к другим методам или для лечения рубцов, трудно поддающихся терапии [12,18,20].

Применение интерферонов ( $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -) тоже является методом, находящимся на стадии изучения. Внутриочаговое введение интерферона в рубцовую ткань увеличивает распад коллагена I, II и III типов [17,20].

В профилактике и лечении келоидных и гипертрофических рубцов очень популярны мази, содержащие гепарин и луковый экстракт. Их терапевтические эффекты, тем не менее, по-прежнему спорны, механизмы действия до конца не изучены [22].

Как известно, антагонисты кальция, действуя на кальциевые каналы L-типа гладкомышечных клеток сосудов микроциркуляторного русла (в частности артериол), предотвращают их вазоконстрикцию, индуцированную норадреналином и эндотелином [6].

С.В. Ключарева, О.С. Нечаева, И.Г. Курганская (2009) для лечения патологического рубцевания тканей использовали препарат – гель эгаллохит (галладерм), содержащий 10% эпигаллокатехин-3-галлата, и селективный лазерный прибор Яхрома-Мед. Действие этой комплексной терапии обусловлено свойствами катехинов, которые модулируют ангиогенез, подавляют чрезмерный синтез коллагена фибробластами, и избирательными действиями лазера, который генерирует одновременно излучение двух длин волн: зеленой (511 нм) и желтой (578 нм), на сосудистые или пигментные дефекты кожи с минимальным повреждением окружающей ткани [5].

#### Литература

1. Богомолова Е.Б., Мартусевич А.К., Клеменова И.А. и др.

Применение современных методов визуализации в оценке состояния и прогнозирования развития патологических рубцов // Медицина. – 2017. – №3. – С. 58-75.

2. Брагина И.Ю., Алтухова Т.Н. Физиотерапия рубцов: обзор современных технологий // Экспер. и клин. дерматокосметол. – 2009. – №5. – С. 30-38.

3. Гуллер А.Е., Шехтер А.Б. Рубцы кожи человека: диагностика, основанная на морфологических данных // Экспер. и клин. дерматокосметол. – 2005. – №6. – С. 11-16.

4. Карапетян Г.Э., Пахомова Р.А., Кочетова Л.В. и др. Лечение гипертрофических и келоидных рубцов // Фундамент. исследования. – 2013. – №3. – С. 70-73.

5. Ключарева С.В., Нечаева О.С., Курганская И.Г. Патологические рубцы в практике дерматокосметолога – новые возможности терапии препаратом «Эгаллохит» («Галладерм») // Вестн. эстет. медицины. – 2009. – №2. – С. 1-8.

6. Ковалевский А.А., Федотов В.К., Пилипенко П.Г., Долгих В.Т. Лечение больных с послеожоговыми гипертрофическими и келоидными рубцами // Бюл. сибирской медицины. – 2008. – №4. – С. 70-77.

7. Ковалёва Л.Н. Современный дифференцированный подход к комплексному лечению и профилактике рубцов кожи разной этиологии // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2016. – №1-4. – С. 188-198.

8. Филиппова О.В., Афоничев К.А., Красногорский И.Н. и др. Клинико-морфологические особенности сосудистого русла гипертрофической рубцовой ткани в разные сроки ее формирования // Ортопед., травматол. и восп. хирургия детского возраста. – 2017. – Т. 5, вып. 3. – С. 25-35.

9. Филиппова О.В., Красногорский И.Н., Афоничев К.А., Баиндурашвили А.Г. Структурные изменения и клеточные реакции в послеожоговой рубцовой ткани у детей // Клин. дерматол. и венерол. – 2014. – №5. – С. 21-30.

10. Фисталь Н.Н. Профилактика и лечение послеожоговых рубцов. Актуальні проблеми сучасної медицини // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13, вип. 1 (41). – С. 224-227.

11. Шаробаро В.И., Мороз В.Ю., Юденич А.А. и др. Пластические операции на лице и шее после ожогов // Клин. практика. – 2013. – №4 (16). – С. 17-21.

12. Шаробаро В.И., Романец О.П., Гречишников М.И., Баева А.А. Методы оптимизации лечения и профилактики рубцов // Хирургия. – 2015. – №9. – С. 85-90.

13. Шнайдер Д.А., Дробышева К.О. Метод коррекции ранних и длительно существующих гипертрофических и келоидных рубцов // Саратовский науч.-мед. журн. – 2014. – Т. 10, №3. – С. 558-560.

14. Черняков А.В. Профилактика и лечение патологических рубцов в хирургической практике // Рус. мед. журн. – 2017. Т. 27. – С. 1-5.

15. Gold M.H., Berman B., Clementoni M.T. et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 1-evaluating the evidence // Dermatol/ Surg. – 2014. – Vol. 40, №8. – P. 817-824.

16. Lee J.H., Kim S.E., Lee A.Y. Effects of interferon-alpha2b on keloid treatment with triamcinolone acetonide intralesional injection // Int. J. Dermatol. – 2008. – Vol. 47. – P. 183-186.

17. Lee K.Ch., Dretzke J., Grover L. et al. A systematic review of objective burn scar measurements // Burns & Trauma. – 2016. – Vol. 4. – P. 14.

18. Liu W. Surgery and chemotherapy of keloids. Materials of the 5th Japan Scar Workshop. – Tokyo (S.i.), 2010. – P. 1-2.

19. Middelkoop E., Monstrey S., Van den Kerckhove E. The scars' therapy: new practical recommendations // Вопр. реконстр. и пласт. хирургии. – 2013. – Vol. 44, №1. – P. 56-60.

20. Mustoe T.A., Cooter R.D., Gold M.N. et al. International advisory panel on scar management // Plast. Reconstr. Surg. – 2002. – Vol. 110. – P. 560-571.

21. Mutalik S. Treatment of keloids and hypertrophic scars //



Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. – 2005. – Vol. 71. – P. 3-8.

22. Pikula M., Żebrowska M.E., Pobłocka-Olech L. et al. Effect of enoxaparin and onion extract on human skin fibroblast cell line – Therapeutic implications for the treatment of keloids // Pharm. Biol. Feb. – 2014. – Vol. 52, №2. – P. 262-267.

23. Viera H., Amini S, Valens W, Berman B. Innovative therapies in the treatment of keloids and hypertrophic scars // J. Clin. Aesthet. Dermatol. – 2010. – Vol. 3, №5. – P. 20-26.

### **РУБЦЫ: МОРФОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

Садыков Р.Р., Бабажонов А.Б., Палымбетова Д.Н.

*Высокая частота рубцовой патологии кожи, отсутствие схем высокоэффективного лечения*

*и профилактики рубцов, повышенные требования к качеству жизни пациентов с рубцами делают эту проблему весьма актуальной. Кроме того, несмотря на интерес исследователей к проблеме морфогенеза патологических рубцов, необходимо дальнейшее изучение этого вопроса. Обобщен опыт различных методов лечения рубцов разной этиологии, акцент сделан на комбинированное лечение.*

**Ключевые слова:** рубцовая ткань, морфогенез, диагностика, хирургическое и консервативное лечение.



**NEW APPROACHES TO THE REMOVAL OF PROTEIN-BOUND TOXINS FROM BLOOD PLASMA OF UREMIC PATIENTS**

Sarnatskaya V. V., Aripova D. Sh., Mikhailovsky S. V., Kasimov Sh. Z.

**НОВЫЕ МЕТОДЫ ВЫВЕДЕНИЯ БЕЛКОВОСВЯЗАННЫХ ТОКСИНОВ ИЗ ПЛАЗМЫ У УРЕМИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

Сарнацкая В.В., Арипова Д.Ш., Михайловский С.В., Касымов Ш.З.

**УРЕМИЯ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОЛРАДА ПЛАЗМАДАН ОҚСИЛ БИЛАН БОҒЛАНГАН ТОКСИНЛАРНИ ҲАЙДАШ ЯНГИ УСУЛЛАРИ**

Сарнацкая В.В., Арипова Д.Ш., Михайловский С.В., Касымов Ш.З.

*Tashkent medical academy*

*Освещены теоретические аспекты разработки эффективного метода удаления белковосвязанных уре- мических токсинов. Показано, что методы поточной и дифференциальной сканирующей микрокалориметрии эффективны для оценки степени лигандной загрузки сывороточного альбумина с белковосвязанными уре- мическими токсинами. Подтверждение – работа поддержана программой грантов INTAS-04-082-7065*

**Ключевые слова:** белковосвязанные уре- мические токсины, человеческий сывороточный альбумин, микрокалориметрия, активированный уголь, фракция, гемосорбция.

*Оқсил билан боғланган уремик токсинларни ҳайдашни янги ва самарали усуллари ривожланишининг на- зарий жиҳатлари таъкидланди. Оқсил билан боғланган уремик токсинлар билан бирга, зардоб албуминлари- ни лиганд даражасини баҳолашда потокли ва дифференциал сканерли микрокалориметрия усули самарали эканлиги кўрсатилган. Тасдиқлаш – иш INTAS-04-082-7065 грант дастури томонидан қўллаб-қувватланди.*

**Калит сўзлар:** оқсил билан боғланган уремик токсинлар, зардоб албумин, микрокалориметрия, актив- лаштирилган кўмир, фракция, гемосорбция.

The molecules of albumin isolated from blood plasma of the patients being kept on chronic dialysis are demonstrating significant alterations of conformation and complex-forming properties the correction of which by conventional methods of extracorporeal detoxification (exhaustive dialysis, treatment on synthetic Spherical Carbon Nitrogen (SCN) carbons) are practically ineffective. Deliganding of uremic albumin maybe successfully performed on conventional carbon haemosorbents upon preliminary separation of blood plasma and its dilution with acetate buffer 1:1 at pH=5.08. Treatment of the whole blood of patients onto new mass fractal deliganding carbon i.e. haemosorbents of Hemosorbents Granulated Deliganding (HSGD) trade mark These HSGD haemosorbents are quite effectively could be used for restoration of main parameters of uremic Human Serum Albumin (HSA) molecules conformation and ligand-binding activity simultaneously with hemodialysis upon the protection by locally performed citrate anticoagulation as an easier and cheaper method scheme for the removal of protein-bound uremic toxins.

There is no doubt that the problem of extracorporeal removal of protein-bound uremic toxins is the one of the most important tasks of the therapy of the terminal stage of chronic renal insufficiency [4]. Long time ago it has been stated that transport proteins of blood plasma of uremic patients, and, first of all, serum albumin possess the decreased affinity to medicinal preparations due to their overloading with protein-bound endogenous metabolites. Let's note that according to classification

[24], albumin possesses 3 main centers for binding pharmaceuticals. The complex-forming properties of all these centers in albumin isolated from uremic plasma are suppressed, while the binding capacity of such plasma is decreased, respectively.

According to modern view [1, 27], the significant number of compounds being at some level protein-bound is taking part in realization of uremic toxicosis: 2-methoxyresorcinol, 3-deoxyglucose, 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionic acid, Fructoselysine, Glyoxal, Hippuric acid, Homocysteine, Indoxylsulphate, Kynurenine, Kynurenic acid, p-cresol, Pentosidine, Phenol, p-OH-hippuric acid, Retinol-binding protein, Spermidine, Spermine, Leptin, Melatonin, Ne-(carboxymethyl)lysine.

Let's select from that list 3 protein-bound uremic toxins. That are characterized by strong, medium and low affinity to human serum albumin, i.e. CMPF, indoxylsulphate and hippuric acid respectively [20].

On the opinion of Tsutsumi et al. [26], exactly these 3 metabolites, i.e. 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionic acid (CMPF), indoxylsulphate (IS) and hippuric acid (HA) are the most important inhibitors of binding of pharmaceuticals with uremic HSA. CMPF is a typical representative of urofuranoid acids possessing strongly pronounced lipophilic properties and high (near 10<sup>8</sup> M<sup>-1</sup>) constant of association with HSA molecule. At normal state that metabolite is excreted in unaltered form in urine being involved, due to its high affinity to albumin, in active tubular secretion [9]. CMPF suppresses the activity of glutathione-S-transferase and

production of iodine in rat hepatocytes [13], possesses certain nephrotoxicity and inhibits erythropoiesis [18]. That uremic toxin suppresses the binding of non-conjugated bilirubin and a number of medicinal preparations, including furosemide, with HSA [25].

In healthy donors indoxylsulphate (IS) is excreted in urine by tubular secretion. Accumulation of that metabolite possessing medium affinity to HSA, in the fluids of body of uremic patients is being thought to be linked to cerebral disfunction, disturbance of iodine metabolism and acceleration of the progression of renal insufficiency associated for example with an increased index of glomerular sclerosis [17]. Indoxylsulphate is also suppressing hepatocyte' transport of thyroxine and formation of colonies of erythroblasts and lymphoblasts in cell cultures of bone marrow [13, 12]. Among preparations and metabolites the binding of which with HSA became negatively affected in the presence of elevated concentration of indoxylsulphate, one may name diazepam, warfarin, L-tryptophane, furosemide, salicylates [5, 10, 14, 17, 19].

Hippuric acid (HA) is least of all tightly bound with HSA. As well as CMPF and IS, it suppresses the production of iodine by hepatocytes, but for manifestation of such effect the concentration of that metabolite should be 10 fold higher than the concentration of CMPF. Among pharmaceuticals with which hippuric acid competes for transport sites of HSA, without a doubt, salicylates should be mentioned [5].

Fig. 1a presents the melting curve of purified (defatted) HSA received by the method of differential scanning microcalorimetry (DSMC). That method is very sensitive to the degree of HSA liganding, and therefore very suitable for evaluation of the loading of mentioned transport protein with different hydrophobic toxins and metabolites [22]. As it follows, CMPF renders the strongest influence on the results of DSMC, increasing the temperature of denaturation of albumin and transforming unimodal curve of its melting to bimodal one. One may see it especially clear, where upon the increase of CMPF/albumin relation to 2:1 the melting curve is practically identical to that for the complex "albumin - nonconjugated bilirubin" [16].

For evaluation of the degree of loading of discrete transport centers of albumin with hydrophobic metabolites, the method of flow microcalorimetry is being successfully used; it consists in the precise measurement of amount of heat excreted or absorbed during the process of complex-formation of albumin with marker ligands addressed to certain binding sites of the molecule of that protein [7]. Naturally upon the increase of the degree of occupation of each concrete binding center, an absolute value of heat (enthalpy) of complex formation is decreasing. Where the addition of IS and HA (but not CMPF) causes the apparent alterations in the heats of binding of marker ligands, exactly salicylic acid and phenol red.

In turn, the elevation of concentration (0, 60, 120, 180, 240 and 300  $\mu\text{mol}$ ) of CMPF which is possessing trophy toward bilirubin's binding center on albumin molecule notably elevates the content of free fraction

of bromophenol blue (from 7 up to 24 %) that is considered the standard marker of bilirubin's center, thus demonstrating the increased degree of occupation exactly of that center of the molecule by this uremic toxin.

The methods of differential scanning and flow microcalorimetry in combination with the classic method of equilibrium dialysis provide complete enough information on the changes of molecular conformation and complex-forming activity of HS A molecules upon the loading by typical representatives of protein-bound uremic toxins in model studies and, consequently, they may be adequately used for evaluation of the respective alterations of HSA isolated from blood plasma of uremic patients. Especially one should note that the method of isolation of HSA from blood plasma of uremic patients should be delicate enough, i.e. it should favor the preservation of "ligand coating" of protein-carrier molecule [29].

Represents the differences in melting thermograms of albumin fractions isolated from blood plasma of healthy donors and uremic patients undergoing chronic hemodialysis treatment. That phenomenon has been studied in detail on 47 patients undergoing chronic alimentary dialysis from 6 months to 20 years [21]. As it follows from this picture the most pronounced deviations in the shape of melting curves of albumin are observed in patients undergoing dialysis from 1 to 5 years. The analogous results have been obtained on enthalpy of binding of marker ligands, and upon the study of spectra of fluorescence of tryptophane where the respective curve for the period of 1-5 years is the most different from that for HSA of healthy donors (data not presented).

For the first glance, the fact that upon increased duration of alimentary haemodialysis in uremic patients the conformation and complex-forming characteristics of uremic albumin are becoming evidently better, is paradoxical. Nevertheless it could be explained that not only plasma albumin content is important prognostic factor in prediction of survival rate of dialysis patients [19] but also functional abilities of that transport protein should be taken into account.

All abovementioned points on the expediency of the active extracorporeal removal of protein bound uremic toxins that may be substantially narrowed down to the development of the methods of normalization of conformational and transport functions of the molecule of uremic albumin. More than 10 years ago Dr. John Daugirdas [8] has described the different aspects of problem for the removal of hydrophobic uremic toxins that have been formulated as 3 questions of "Dialysis doctor":

For what extent the protein-bound compounds possessing toxic properties are removed upon standard dialysis, high-flux-dialysis or hemofiltration, and isn't it better to remove these compounds using peritoneal dialysis;

If some protein-bound components are removed not too properly, is there the proof for the fact that their accumulation in the body causes toxic effects. Also, one should distinguish toxicity caused by protein-bound toxins as they are, and toxicity, that depends on the occupation by them of special sites on serum albumin,

and the elevation of concentration of free fractions of other toxic compounds displacing uremic metabolites from their normal bonds with transport protein;

Do the practical methods for elevating the removal of protein-bound components during hemodialysis exist? Are there some other additive methods including diet ones, that allow to decrease plasma concentration of toxic protein-bound components in patients with uremia?

The first two questions somehow have found their explanation in multiple to-day studies on the problem of protein-bound uremic toxins [28, 30, 22], but the third question of “dialysis doctor” still remains unanswered.

The reason for inefficiency of conventional dialysis is the discrepancy of the size of pores of dialysis membrane and the size of protein molecules containing tightly bound ligands. Moreover, the use of heparin activating lipoprotein lipase during dialysis is leading to enhancement of liganding of HSA molecule by non-esterified fatty acids and “deterioration” of the mode of melting curves of uremic albumin (the shift of the maximum of curve to the right) due to elevation of its loading with these hydrophobic metabolites (data not presented).

The binding capacity of transport sites of albumin, especially of the site for middle-chained fatty acids (octanoate) slightly decreases. The parameters of binding for HSA of the patients undergoing constant peritoneal dialysis are practically no different from these in patients before hemodialysis, except unexpected increase of functional potency of the center of long-chained fatty acids tested by SDS.

At the same time, the shape of melting curves of HSA of patients undergoing hemodialysis is practically similar to that in patients undergoing peritoneal dialysis, demonstrating inefficacy of both methods for the removal of the mostly tightly bound to albumin uremic toxins [11].

Nor “depleting” (24 hours) laboratory dialysis of blood plasma of uremic patients, nor its purification on conventional synthetic carbon SCN haemosorbents doesn’t alter significantly nor the shape of melting curves of albumin, nor its complex-formation properties. At the same time it is known that one may achieve sufficiently good purification of serum albumin on standard activated carbons using pH-dependent induction of conformation of the protein [6].

It was demonstrated that albumin preparations isolated from blood plasma of uremic patients pre-treated by purification on conventional SCN-2K carbonic haemosorbent at acidic range of pH (pH=3) improved the activity of the majority of binding sites towards specific marker ligands. However, the treatment of plasma at pH=3 is too “rigorous” to preserve the native state of all proteins of uremic plasma. At the same time, at least one legalized medical technology where the adsorptive purification of blood plasma occurs at significantly lowered pH, is known [15]. That technology known as Heparin-induced Extracorporeal Low-density Lipoprotein (HELP) and directed on the removal of atherogenic lipoproteins of low and very low density, results in: 1) Separation of plasma; 2) Dilution of plasma

with acetate buffer (pH=5.08) at the relation 1:1; 3) Precipitation of Lipoprotein of Low Density (LPLD) with heparin; and 4) Removal of the precipitate and heparin. Naturally, in that case we are interested only in the part concerning acidification of blood plasma.

The melting curve of uremic albumin isolated from plasma that underwent the dilution with acetate buffer (pH=5.08) and the next purification on SCN carbons, looks even somehow better than that obtained upon purification at pH=3, while the purification at pH=7 is practically ineffective. That result is in accordance with the data of flow microcalorimetry and the data obtained by equilibrium dialysis with the dye methyl red.

So, in principle, the procedure parallel to the dialysis may be performed, when blood plasma of uremic patient is being diluted in ‘on-line’ regimen by acetate buffer, undergoes the treatment onto carbonic adsorptive columns and returns to the main contour before the entrance to the traditional system for bicarbonate dialysis, that is responsible apart from other functions for the normalization of pH and removal of the excess of acetate and water. However, such system despite its apparent perspective for the solving the tasks for the removal of protein-bound uremic toxins, still is considered too bulky and expensive than it’ll be reasonable from the practical point of view.

Recently we have developed the new type of carbonic haemosorbents specially designed for the removal of protein-bound compounds [23]. According to the results of transformation of conventional synthetic carbon obtained by carbonization and activation of phenolformaldehyde resins to the haemosorbent special toward protein-bound metabolites (nonconjugated bilirubin) that preserves the original properties toward free-soluble compounds of low molecular weight (creatinin) upon somewhat elevated capacity to the marker of compounds of middle molecular weight substance - vitamin B 12 .

**Table 1.**  
**Transformation of conventional phenolformaldehyde carbon (sample 1) into deliganding form (sample 2) [32].**

Bulk weight, g/cm <sup>3</sup>	Adsorption of creatinin (M.w.=113.1), mg/g	Adsorption of vitamin B12 (M.w.=71355), mg/g	Adsorption of bilirubin (M.w.=584), from 3% HSA solution, mg/g
0.33, sample 1	52.5	162.5	0.56
0.168, sample 2	52.7	191.2	4.71

These haemosorbents produced on the base of pyrolysis of nitrogen-containing synthetic resins under the mark Haemo Somenta Granulated Deliganding (HSGD) possess so-called fractal, i.e. ‘broken’ structure of the innate surface where instead of standard hierarchy branching of pores (macropores-mesopores-micropores), the co-existence of all their types in each unit of the adsorbent’s volume is supposed [32]. The degree of factality of carbonic adsorbents has been

evaluated by an index  $\alpha$  obtained by analysis of the curves of small-angle neutron scattering (SANS).

**Table 2.**  
**Correlation between the degree of fractality of carbonic adsorbent ( $\alpha$ ) and adsorption of nonconjugated bilirubin (mg/g) from albumin-containing solution [16]**

Coefficient $\alpha$	Type of structure	Adsorption of bilirubin (mg/g)
-3.51	Fractal surface	0.82
-2.99	Mass-fractal	5.20
-2.80	Mass-fractal	13.40
-2.39	Mass-fractal	98.70

As it follows from the Table 10, enhancement of the values of coefficient  $\alpha$  from -3.51 to -2.39 (the range where, possibly, the transition from superficially-fractal to mostly mass-fractal structure occurs) correlates with the sharp (more than 100-fold) increase of sorption of nonconjugated bilirubin from 3% solution of HSA. Conventional carbonic haemosorbents of SCN class ( $\alpha = -3.51$ ) possess moderate adsorptive capacity by that index (near 0.6-1.0 mg/g). High adsorptive capacity of carbonic haemosorbents of HSGD trade-mark may be explained, for example, by the short diffuse way passed by the complex "carrier-ligand" from the place of its primary position to the place of adsorptive binding of ligand and the wide range of the sizes and shapes of adsorbent's pores placed in each micro-volume of granules which allows to find their appropriate configuration responding to actual conformational state of protein-ligand complex [2].

Application of HSGD haemosorbents allows to create the original device for effective pre-hepatocytic removal of bile components and their precursors (apparatus "Artificial liver") [16].

Ideology of the use of deliganding mass fractal haemosorbents is, apparently, reasonable enough also for solving the tasks for the removal of non-protein-bound and weakly protein-bound uremic toxins. Comparative measurement of standard capacity of two trade-marks haemosorbents towards uric acid which is presented mostly in a free form demonstrated the high preference of HSGD over SCN haemosorbents (1750 and 490 mg/g, respectively). As it follows from the Fig. 7 a, the contact with HSGD haemosorbent completely restores the normal shape of melting curves of albumin loaded with CMPF and effectively purified the model mixtures of HSA supplemented by CMPF, indoxylsulphate and hippuric acid in 4 hours microcolumn experiments.

Experimental time of adsorption has been selected taking into account the duration of hemodialysis session.

The treatment of the total plasma of uremic patients on HSGD haemosorbents leads to the restoration of practically normal shape of melting curves of uremic albumin and complex-forming capacity of its binding sites that undoubtedly points on the high level of purification of blood plasma of uremic patients from protein-bound toxins. It's necessary to note that all abovementioned is related only to blood plasma of dialysis patients not suffering from diabetes because in the last case the restoration of normal conformation-acceptor properties of albumin is hindered due to the

presence of covalent bonds between that protein and final products of glycation and oxidation [3, 31].

So, for the removal of protein-bound toxins from the body of the majority of patients undergoing chronic supportive dialysis, the next easy scheme not requiring separation of plasma and its dilution with acetate buffer may be proposed. The problem of regulation of the levels of heparinization which are essentially different for dialysis and haemocarbo-perfusion [27] is easily solved in that scheme using additional citratization of blood passing through haemosorbent [32] with the next removal of the excess of citrate and restoration of ion balance by dialysis unit.

An application of these HSGD haemosorbents in the treatment of children with multi-organ failure caused by heavy poisoning with death cap allows to reduce up to 6-fold the lethality compared with the variant of therapy based on the use of conventional carbonic haemosorbent.

All mentioned is making realistic the perspectives of effective application of carbonic mass fractal and combined adsorbents not only on the therapy of acute and chronic renal insufficiency, but also the control of other heavy clinical states related, in particular, to the manifestation of the syndrome of systemic inflammatory response and poly-organic insufficiency.

#### Conclusions:

1. The methods of flow and differential scanning microcalorimetry are appropriate for evaluation of the level of loading of human serum albumin with protein-bound uremic toxins.

2. The molecule of albumin isolated from blood plasma of the patients undergoing chronic hemodialysis demonstrates significant alterations of conformation and complex-forming properties, correction of which by routinely used methods of extracorporeal detoxification (dialysis, treatment on synthetic carbons of SCN type) is practically impossible.

3. Deliganding of uremic albumin may be successfully performed on conventional carbonic haemosorbents upon preliminary separation of plasma and its dilution with acetate buffer at the relation 1:1 at pH=5.08

4. Potentially easier and economically more acceptable scheme for the removal of protein-bound uremic toxins relays in the treatment of the whole blood of patients on deliganding haemosorbents = of HSGD carbons performed simultaneously with haemodialysis upon the protection of locally done citrate anticoagulation.

#### References

1. Bajenov L.G., Kasimov Sh.Z., Kosnikova L.V., Pizayeva E.V., Gutnikova A.R. Biotechnological modification of sorption materials by microorganisms and their biologically active substances // NATO advanced study institute. - 2009. - Biodefence: advanced materials and methods for health protection. - P.57.
2. Kasimov Sh.Z., Mirishova S.A., Aripova D.S., Eshmuminov D.K. Haemosorption in complex management of hepatargy // NATO advanced study institute. - 2009. - Biodefence: advanced materials and methods for health protection. - P.42.
3. Agalou S., Ahmed N., Thomalley P.J., Dawnay A. Advanced glycation end product free adducts are cleared by dialysis // Ann NY Acad Sci. - 2005. - Vol. 1043. - P.734-739.
4. Boure T., Vanholder R. Biochemical and clinical evidence

- for uremic toxicity // *Artif Organs*. - 2004. - Vol. 28. - P.248-253.
5. Bowmer C.J., Lindup W.E. Decreased drug binding in uraemia: effect of indoxylsulphate and other endogenous substances on the binding of drugs and dyes to human albumin // *Biochem Pharmacol*. - 1982. - Vol. 31. - P.319-323.
  6. Chen R.F. Removal of fatty acids from serum albumin by charcoal treatment // *J Biol Chem*. - 1967. - Vol. 242. - P.173-181.
  7. Coassolo P., Sarrazin M., Sari J.C., Briand C. Microcalorimetric studies on the binding of some benzodiazepine derivatives to human serum albumin // *Biochem Pharmacol*. - 1978. - Vol. 27. - P.2787-2792.
  8. Daugirdas J.T., Schneditz D. Protein bound toxins in uremia // *ASAIOJ*. - 1995. - 4 EM. - P.719-724.
  9. Henderson S.J., Lindup W.E. Renal organic acid transport: uptake by rat kidney slices of a furan dicarboxylic acid which inhibits plasma protein binding of acidic ligands in uremia // *J Pharmacol Exp Ther*. - 1992. - Vol. 263. - P.54-60.
  10. Ikeda K., Yoshitomi H., Nakayama T., Goto S., Kimura T. Plasma protein binding of frusemide in renal failure rabbits: investigation of endogenous protein binding inhibitors // *J Pharm Pharmacol*. - 1984. - Vol. 36. P.663-667.
  11. Ivanov A.I., Sarnatskaya V.V., Maslenny V.N. Comparative study of albumin thermodynamic parameters in ESRD patients treated by HD and CAPD // *Abstracts of 3rd Intern. // Symp. On Uremic Toxicity, Nagoya, Japan*. - 1997. - P.175.
  12. Kawashima Y. Study on the uremic protein binding inhibitors as uremic toxin: toxic effect on erythroid colony formation, lymphocyte blast formation and renal function // *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. - 1989. - Vol. 31. - P.1151-1161.
  13. Lim C.F., Bernard B.F., de Jong M., Docter R., Krenning E.P., Hennemann G. A furan fatty acid and indoxyl sulfate are the putative inhibitors of thyroxine hepatocyte transport in uremia // *J Clin Endocrinol Metab*. - 1993. - Vol. 76. - P.318-324.
  14. Mc Namara P.J., Lalka D., Gibaldi M. Endogenous accumulation products and serum protein binding in uremia // *J Lab Clin Med*. - 1981. - Vol. 98. - P.730-740.
  15. Nascimento M.M., Pasqual D.D., dos Santos J.E., Riella M.C. Six years of treatment with the HELP system of a patient with familial hypercholesterolemia. // *Braz J Med Biol Res*. - 2002. - Vol. 35. - P.775-782.
  16. Nikolaev V.G., Samatskaya V.V., Bardakhyvskaya K.I., Susak Ya.M., Snejkova E.A., Chemomyz V.D., Tsybalyuk R.S., Uvarov V.Yu., Gurina N.M. Efferent Therapy. - 2003. - Vol. 9. - P.26-39.
  17. Niwa T., Ise M., Miyazaki T. Progression of glomerular sclerosis in experimental uremic rats by administration of indole, a precursor of indoxyl sulfate // *Am J Nephrol*. - 1994. - Vol. 14. - P.207-212.
  18. Niwa T., Yazawa T., Kodama T., Uehara Y., Maeda K., Yamada, K. Efficient removal of albumin-bound furancarboxylic acid, an inhibitor of erythropoiesis, by continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Nephron*. - 1990. - Vol. 56. - P.241-245.
  19. Port F.K. Morbidity and mortality in dialysis patients // *Kidney Int*. - 1994. - Vol. 6. - P.1728-1737.
  20. Sakai T., Takadate A., Otagiri M. Characterization of binding site of uremic toxins on human serum albumin // *Biol Pharm Bull*. - 1995. - Vol. 18. - P.1755-1761.
  21. Sarnatskaya V.V., Ivanov A.I., Nikolaev V.G., Rotellar E., von Appen K., Haspar M., Maslenny V.N., Klinkmann H. Structure and binding properties of serum albumin in uremic patients at different periods of hemodialysis // *Artif Organs*. - 1998. - Vol. 22. - P.107-115.
  22. Sarnatskaya V.V., Lindup W.E., Niwa T., Ivanov A.I., Yushko L.A., Tjia J., Maslenny V.N., Korneeva L.N., Nikolaev V.G. Effect of protein-bound uraemic toxins on the thermodynamic characteristics of human albumin // *Biochem Pharmacol*. - 2002. - Vol. 63. - P.1287-1296.
  23. Sarnatskaya V.V., Lindup W.E., Walther P., Maslenny V.N., Yushko L.A., Sidorenko A.S., Nikolaev A.V., Nikolaev V.G. Albumin, bilirubin, and activated carbon: new edges of an old triangle. *Art if Cells Blood // Substit Immobil Biotechnol Journal*. - 2002. - Vol. 30. - P.113-126.
  24. Sudlow G., Birkett D.J., Wade D.N. Further characterization of specific drug binding sites on human serum albumin // *Molecular Pharmacology*. - 1976. - Vol. 12. - P.1052-1061.
  25. Takamura N., Maruyama T., Otagiri M. Effects of uremic toxins and fatty acids on serum protein binding of furosemide: possible mechanism of the binding defect in uremia // *Clinical Chemistry*. - 1997. - Vol. 43. - P.2274-2280.
  26. Tsutsumi Y., Deguchi T., Takano M., Takadate A., Lindup W.E., Otagiri M. Renal disposition of a furan dicarboxylic acid and other uremic toxins in the rat // *J. Pharmacology*. - 2002. - Vol. 303. - P.880-887
  27. Vanholder R., Glorieux G., Lameire N. New insights in uremic toxicity // *Contrib Nephrol*. - 2005. - Vol. 149. - P.315-324.
  28. Vanholder R., De Smet R., Glorieux G., Argiles A., Baurmeister U., Brunet P., Clark W., Cohen G., De Deyn P.P., Deppisch R., Descamps-Latscha B., Henle T., Jorres A., Lemke H.D., Massy Z.A., Passlick-Deetjen J., Rodriguez M., Stegmayr B., Stenvinkel P., Tetta C., Wanner C., Zidek W. European Uremic Toxin Work Group (EUTox) // *Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability // Kidney Int*. - 2003. - Vol. 63. - P.1934-1943.
  29. Vasileva R., Jakab M., Hasko F. Application of ion-exchange chromatography for the production of human albumin // *J. Chromatography*. - 1981. - Vol. 30. - P.279-284.
  30. Ward, R.A. Protein-leaking membranes for hemodialysis: a new class of membranes in search of an application // *Journal of the American Society of Nephrology*. - 2005. - Vol. 116. - P.2421-2430.
  31. Yang X.B., Hou F.F., Wu Q., Zhou H., Liu Z.R., Yang Y., Zhang X. Increased levels of advanced oxidation protein products are associated with atherosclerosis in chronic kidney disease // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. - 2005. - Vol. 44. - P.342-346.
  32. Certificate on the State registration, number 2647/2004 on 26.03.2004

**NEW APPROACHES TO THE REMOVAL OF PROTEIN-BOUND TOXINS FROM BLOOD PLASMA OF UREMIC PATIENTS**

Sarnatskaya V. V., Aripova D. Sh., Mikhailovsky S. V., Kasimov Sh. Z.

*The article elucidates the theoretical aspects of the effective method development for the removal of protein-bound uremic toxins. It is shown that the methods of flow and differential scanning microcalorimetry are effective for the evaluation of the degree of ligand loading of human serum albumin with protein-bound uremic toxins. Acknowledgment - This work supported by INTAS-04-082-7065 grant program.*

**Key words:** protein-bound uremic toxins, human serum albumin, microcalorimetry, activated carbons, fraction, hemosorption.



**ЦИТОХРОМ P 450 И МЕТАБОЛИЗМ ТРАМАДОЛА**

Хайрединова И.И., Ашуров З.Ш.

**ЦИТОХРОМ P 450 ВА ТРАМАДОЛ МЕТАБОЛИЗМИ**

Хайрединова И.И., Ашуров З.Ш.

**CYTOCHROME P 450 AND THE METABOLISM OF TRAMADOL**

Khayredinova I.I., Ashurov Z.Sh.

Ташкентская медицинская академия

*Наркотик моддаларни суиистеъмол қилиш ва унга боғлиқликнинг ривожланишига мослашиш учун асос, индивидуал, генетик жиҳатдан аниқланган хусусиятлар ҳисобланади. Мақолада цитохром P 450нинг трамадол биотрансформациясида таъсири, шунингдек, цитохромнинг полиморфизми клиник симптомларга таъсири кўриб чиқилган.*

**Калит сўзлар:** психофаол моддалар, метаболизм, цитохром P450 изозимлари, трамадол.

*The basis of predisposition to psychoactive substance abuse and dependence development is individual, genetically determined characteristics. Was studied the influence of cytochrome P 450 in the biotransformation of tramadol, as well as the polymorphism of cytochromes which may affect to clinical symptoms.*

**Key words:** psychoactive substance, metabolism, isozymes of cytochrome P450, tramadol

**А**нализ литературы, посвященной вопросам биологических основ зависимости от психоактивных веществ (ПАВ), выполненных зарубежными и отечественными исследователями (Л.А. Турсунходжаева, Н.И. Ходжаева, М.Л. Аграновский, У.И. Кучкоров, Ж.Т. Рустамова, З.Ш. Ашуров, Ф.А. Шигакова), выявил множество факторов, свидетельствующих о том, что в общей популяции населения имеется категория лиц с врожденной склонностью к злоупотреблению алкоголем или наркотиками. Как правило, это лица с отягощенной наследственностью, которые входят в группу высокого риска. В связи с этим особое значение приобретает поиск генетических «маркеров» – предикторов зависимости для выявления лиц с биологической наследственной предрасположенностью к злоупотреблению психоактивными веществами и, как следствие, с высоким биологическим риском развития зависимости от ПАВ.

Многие авторы говорят о существовании генетической предрасположенности к зависимости от ПАВ, что является одной из важнейших задач молекулярной генетики наркологических заболеваний. Кроме того, запросом сегодняшнего дня является оптимизация и персонализация фармакотерапии. А.И. Арчаков и соавт. [2] отмечают, что различия в скорости метаболизма лекарственных средств у разных людей часто оказываются причиной неадекватного фармакологического ответа на введение лекарств, поэтому развитие персонализированной медицины невозможно без изучения метаболизма лекарственных препаратов и ответной реакции организма на препарат. Подобный адресный подход, лежащий в основе персонализированной медицины, позволит не только повысить безопасность медикаментозного лечения, но и сократить расходы на коррекцию нежелатель-

ных реакций. Персональный подбор лекарств и доз достигается методами генотипирования и фенотипирования, с помощью которых становится возможным определение индивидуальных особенностей пациента [1].

Цитохром P-450-зависимые монооксигеназы. Как известно, основная роль в метаболизме ксенобиотиков принадлежит ферментам суперсемейства цитохромов P-450, которые представляют собой гем-содержащие монооксигеназы и входят в состав микросомальной монооксигеназной системы. Система локализована на мембранах эндоплазматического ретикулума и включает, кроме цитохрома P-450, NADPH-цитохром-P-450-редуктазу и цитохром b5 [8]. Цитохром P-450-зависимые монооксигеназы взаимодействуют с химическими веществами, попавшими в клетку, превращают их в полярные, более растворимые соединения. Для высокомолекулярных, гидрофобных молекул эти реакции – единственные, способные перевести их из гидрофобной мембранной фазы клетки в ее водную фазу и, таким образом, вовлечь в дальнейшие превращения. Биологический смысл функционирования цитохром P-450-зависимых монооксигеназ (1-й фазы биотрансформации) состоит в придании липофильным соединениям реактивных свойств, что позволяет им вступать в реакции конъюгации. Реакции конъюгации составляют 2-ю фазу биотрансформации липофильных ксенобиотиков, которые в 1-й фазе при участии цитохром P-450-зависимых монооксигеназ приобрели реактивные группы. В ходе этих реакций происходит связывание продуктов реакции с эндогенными конъюгирующими агентами, приводящее к изменению их физико-химических свойств и ограничивающее дальнейшие превращения продуктов метаболизма в организме. Как правило, конъюгаты быстро экскретируются [9].

Функциональное сопряжение между фазами. В реакции конъюгации ксенобиотики могут вступать не только после биотрансформации в цитохром Р-450-зависимых реакциях, но и напрямую, и затем подвергаться или не подвергаться Р-450-зависимому окислению. Таким образом, возникает функциональное сопряжение 1-й и 2-й фаз биотрансформации ксенобиотиков. Принципиально важно, что результатом этих превращений может быть как уменьшение, так и усиление токсичности исходной молекулы [3]. Выделяют следующие комбинации взаимодействия фаз биотрансформации: 1. Токсичный ксенобиотик последовательно трансформируется в менее токсичный продукт как на стадии взаимодействия с цитохром Р-450-зависимыми монооксигеназами, так и в реакциях конъюгации. 2. Ксенобиотик трансформируется в цитохром Р-450-зависимых реакциях в менее токсичный метаболит, но его токсичность возрастает в результате конъюгации. 3. Ксенобиотик трансформируется в цитохром Р-450-зависимых реакциях в более реактивный метаболит, но его токсичность снижается в результате конъюгации. 4. Токсичность ксенобиотика возрастает и при взаимодействии с цитохром Р-450-зависимыми монооксигеназами, и в реакциях конъюгации [9].

Изоферменты цитохрома Р-450. Суперсемейство генов, кодирующих различные изоформы цитохрома Р-450, представлено генами, расположенными в различных хромосомах. Согласно современной номенклатуре, название гена состоит из префикса СYP (Cytochrome Р-450) и номера (римская или арабская цифра), обозначающего семейство (совпадение аминокислотной последовательности кодируемых белков около 40%). Затем следует буква, обозначающая подсемейство (55% и более гомология), и арабская цифра, соответствующая той или иной изоформе, например, СYP1А1 [19].

В связи с тем, что активность изоформ оценивается по каталитической активности в отношении того или иного модельного субстрата, используются такие названия, как аминопирин-N-деметилаза (N-деметилаза аминопирина), р-гидроксилаза анилина, бензпиренгидроксилаза. Изоферменты цитохрома Р-450 – представители разных семейств и подсемейств – отличаются субстратной специфичностью и регуляторами активности (ингибиторами и индукторами), однако некоторые из них могут иметь перекрестную субстратную специфичность одинаковых ингибиторов и индукторов.

В настоящее время у человека идентифицировано 58 форм цитохрома Р-450, 12 из которых участвуют в метаболизме ксенобиотиков. Причём в метаболизме лекарственных средств в основном принимают участие изоферменты семейств I, II и III; в частности, изоферменты СYP3А4, СYP1А2, СYP2С9, СYP2С19, СYP2D6, СYP2Е1 катализируют около 90% реакций гидроксилирования лекарственных соединений [7,26]. Роль основных изоферментов цитохрома Р-450 в биотрансформации лекарственных средств показана на рис. 1.



Рис. 1. Роль основных изоферментов цитохрома Р-450 в биотрансформации лекарственных средств [5].

Активность монооксигеназной системы в отношении того или иного лекарственного препарата определяется, главным образом, концентрацией и функциональной способностью, то есть активностью специфичных для него изоформ цитохрома Р-450. Другие компоненты монооксигеназной системы NADPH-зависимая редуктаза и цитохром b5, как правило, не являются лимитирующими факторами в монооксигеназных реакциях. Поэтому индивидуальные особенности метаболизма лекарственных соединений определяются персональным профилем – концентрацией и активностью цитохромов Р-450 [2].

Индивидуальная активность изоферментов при отсутствии ингибиторов или индукторов стабильна в течение жизни. На активность цитохромов Р-450 оказывает влияние множество факторов – курение, алкоголь, возраст, генетика, питание, болезни. Эти факторы отвечают за формирование индивидуальных особенностей работы ферментов Р-450 и определяют эффекты лекарственного взаимодействия у конкретного пациента.

Полиморфизм генов. Генетическая изменчивость (полиморфизм) цитохромов может влиять на реакцию пациента на наркотики. Метаболизм лекарственного средства с помощью ферментов СYP450 проявляет генетическую изменчивость (полиморфизм), которая влияет на реакцию пациента на конкретный препарат.

Полиморфизм Р-450 был впервые изучен на гене, кодирующем структуру фермента СYP2С19 [12]. При изучении метаболизма и клинической эффективности противосудорожного препарата S-мефенитоина было установлено, что они зависят от полиморфизма гена СYP2С19, выражающегося в том, что вследствие мутации и замены всего одного нуклеотида в 5м экзоне гена СYP2С19, при синтезе гидроксилазы СYP2С19, она оказывается короче на 20 аминокислот и становится функционально неактивной. В зависимости от состояния этого гена было выделено 3 группы пациентов: гомозиготы, гетерозиготы и лица с мутантным генотипом [12].

Конкретный ген кодирует каждый фермент СYP450. Каждый человек наследует один генетиче-



ский аллель от каждого родителя. Аллели называются «дикого типа» или «вариант» с диким типом, наиболее часто встречающиеся в общей популяции. «Обширный» (то есть, нормальный) метаболит получил две копии аллеля дикого типа. Полиморфизм происходит, когда вариант аллеля заменяет один или оба аллеля дикого типа. Вариант аллеля обычно кодирует фермент CYP450, который уменьшенной или отсутствием активности. Лица с двумя копиями варианта аллеля проявляют «плохой» метаболизм, в то время как те, с одним дикого типа и один вариант аллеля снизили активность фермента. И, наконец, некоторые люди наследуют множественные копии аллеля дикого типа, что приводит к активности избытка фермента. Этот фенотип называется «сверхбыстрый».

Разница в ответ на наркотики у лиц, различного этнического происхождения также может быть вызвана генетическими изменениями ферментов, транспортеров наркотиков и рецепторов наркотиков [25].

Тестирование генотипа может выявлять лиц, обладающих слабым метаболизмом или являющихся нечувствительными к лекарствам, метаболизирующимся CYP450. Генетические изменения в CYP450 следует учитывать, когда пациенты проявляют необычную чувствительность или устойчивость к воздействию лекарств в обычных дозах [4].

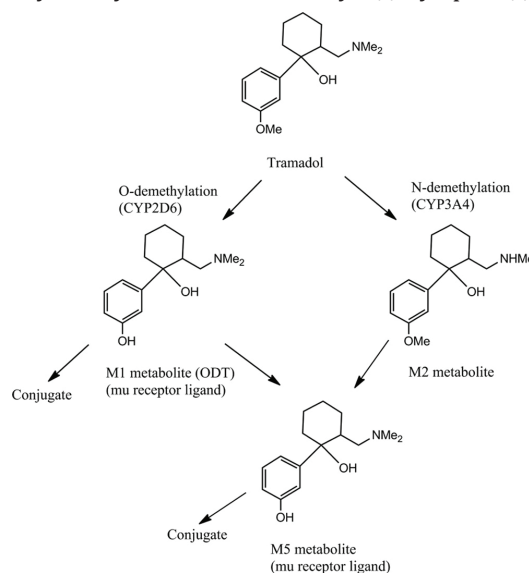
Исследования выявили связь между неблагоприятными последствиями и вариант CYP450 аллели. Пациентам следует тщательно следить за развитием побочных эффектов препарата или терапевтических неудачах, когда ингибитором или индуктором CYP450 является добавленный ЛП. К сильной токсичности могут привести ЛП, являющиеся ингибиторами CYP450: атипичные антипсихотические препараты, бензодиазепины, циклоспорин (Sandimmune), статины, или варфарин (Coumadin). Всегда следует соблюдать осторожность при добавлении следующих веществ к лекарственным препаратам, которые пациенты принимают: амиодарон (кордарон), противотуберкулезные ЛП, грейпфрутовый сок, макролид и ketolide антибиотики, pondihdropine, кальция антагонисты или ингибиторы протеазы.

Многие лекарственные взаимодействия являются результатом изменения метаболизма CYP450. Препараты взаимодействуют с системой CYP450 несколькими способами. Препарат может быть усвоен только одним CYP450 (например, метопролол путем CYP2D6) или несколькими ферментами (например, варфарин (кумадин) с помощью CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4). Препараты, вызывающие метаболические лекарственные взаимодействия, называются ингибиторами либо индукторами. Ингибиторы блокируют метаболическую активность одного или нескольких ферментов CYP450. Степень, в которой ингибитор воздействует на метаболизм лекарственного препарата, зависит от таких факторов, как доза и способность ингибитора связываться с ферментом. Например, сертралин (Zoloft) в дозе 50 мг считается умеренным ингибитором CYP2D6, но если дозу увеличивают до 200 мг, он

становится сильным ингибитором, при этом ингибирующие эффекты обычно возникают сразу.

Метаболизм трамадола. Трамадол подвергается метаболизму в печени с помощью изоферментов цитохрома P450 CYP2B6, CYP2D6 и CYP3A4, подвергаясь O- и N-деметилированию до пяти различных метаболитов. Среди этих метаболитов наиболее значимым является O-деметилтрамадол, так как он имеет в 200 раз большее сродство, чем (+) - трамадол и, кроме того, имеет период полувыведения 9 часов, по сравнению с 6 часами у трамадола [10,14,17,22,24,26].

Поскольку CYP450-опосредованная фаза I реакции медленнее, чем реакции конъюгации фазы II, они становятся ограничивающими скорость в общем метаболическом отношении субстратных препаратов CYP. Метаболизм I фазы трамадола, показанный на рис. 2, катализируется CYP2D6 и CYP3A4, с реакцией O-деметилирования с активным метаболитом M1, катализируемым CYP2D6. Примерно 80% трамадола метаболизируется CYP2D6, легко насыщенным, низкомоющим высокоаффинным ферментом, который составляет всего от 1 до 5% от содержания CYP печени. Поскольку метаболизирующая способность пациентов с печеночной недостаточностью может быть значительно снижена, может произойти токсичность в рекомендуемой дозе, но это еще не изучено у пациентов с заболеванием печени [11]. Хотя препарат метаболизируется в печени, неизменный трамадол и его метаболиты в основном выводятся из организма с мочой [15]. При почечной недостаточности снижается клиренс и происходит двукратное увеличение периода полураспада трамадола и метаболита M1 [15,21]. Поскольку при диализе удаляется только 7% вводимой дозы, пациенты могут получают свою обычную дозу трамадола.



**Рис. 2. Метаболизм трамадола.**

N-деметилирование в неактивный метаболит, N-десметилтрамадол (M2), катализируется CYP2B6 и CYP3A4. CYP3A4 отвечает за метаболизм 50% всех лекарств, хотя он проявляет полиморфизм и подвержен индукции и ингибированию с помощью других

субстратов, сообщалось о нескольких значительных взаимодействиях лекарственных средств между трамаолом и субстратами CYP3A4 [13,21,18].

Трамадол биоактивен к M1, основному метаболиту опиоидов, CYP2D6, и существует значительная изменчивость в эффективности и количестве ферментов CYP2D6 среди индивидуумов. Большая фенотипическая вариация влияет на скорость метаболизма и скорость накопления или элиминации. Особенность данного изофермента – его высокая межвидовая и внутривидовая вариабельность активности, причиной которой заключается в генетическом полиморфизме. Такой полиморфизм может приводить к 30-40-кратной разнице в клиренсе препаратов, что приводит к выходу концентрации из терапевтического окна как по нижней, так и по верхней границе [6].

Как следствие, такие различия в активности CYP2D6 могут вызвать не только серьезные НЛР (например, при антидепрессантной терапии), но и может наблюдаться отсутствие фармакологического эффекта (например, отсутствие анальгетического эффекта опиоидных препаратов).

Влияние активности группы CYP2D6 на активность опиоидного анальгетика и профиль побочных эффектов трамадола было продемонстрировано в исследовании фармакокинетики J. Kirchheiner и соавт. [17]. Дупликация гена CYP2D6 оценивалась после пероральной дозы трамадола в дозе 100 мг. Было установлено, что биодоступность активного метаболита M1 составляет около 3% от вводимой дозы у медленных метаболизаторов. Примечательно, что в группе «медленных» метаболизаторов выявлены самые высокие концентрации исходного соединения трамадола. Напротив, биодоступность метаболита M1 составляла 63% в «распространённых» и 86% в «сверхактивных». В соответствии с этими фармакокинетическими различиями «сверхактивные» проявляли более сильный опиоидный ответ, включая повышенную толерантность к боли, больший миоз и более высокую частоту тошноты по сравнению с «распространёнными».

Фармакогенетическое тестирование трамадола исторически использовалось для объяснения неэффективности или токсичности. Цель персонализированной медицины достигается с увеличением доступности коммерческих наборов для тестирования фармакогенетики. Ферменты, метаболизирующие наркотики, представляют собой основную задачу для исследований и испытаний, а также доступны панели для анализа метаболизма психотропных и опиоидных препаратов.

Тестирование выявило заметные расовые, этнические и региональные закономерности в распространенности генетических полиморфизмов CYP. Фенотип «медленные» метаболизаторы чаще встречается среди афроамериканцев, в кавказских популяциях их на 6-10% меньше, наименьший процент – среди азиатских популяций (от 1 до 2%). Напротив, «сверхактивные» сосредоточены в Египте, Иране, Саудовской Аравии и на северо-востоке Африки, где чаще наблюдаются трагические опиоидные аналь-

гетические эффекты, наркомания, тошнота и угнетение дыхания [16,20,23].

### Выводы

1. Клинико-синдромологическая структура зависимости от ПАВ, которые выступают в качестве сверхсложного «мозаичного» фенотипа (фенотипа зависимости), определяемого многовариантным взаимодействием генов. Можно предположить значительную генотипическую гетерогенность предрасположенности к зависимости от ПАВ, что обуславливает необходимость расширения поиска от одного двух генов-кандидатов к целостной системе генетических детерминант.

2. Значительная фенотипическая (клиническая) гетерогенность болезней зависимости от ПАВ в сочетании с генетической гетерогенностью диктует необходимость функционального подхода к поиску генов-кандидатов, вовлеченных в этиопатогенез зависимости. Идентификации генов позволят осуществлять раннюю профилактику с включением общих социально-психологических и воспитательно-образовательных программ для всего населения и специальных программ для лиц с предрасположенностью к развитию наркологических заболеваний.

### Литература

1. Абдрашитов Р.Х., Гильдеева Г.Н., Раменская Г.В., Смирнов В.В. Обзор существующих методик оценки активности CYP2D6 с применением экзогенных и эндогенных маркеров // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2015. – №1. – С. 4-11.
2. Арчаков А.И., Лисица А.В., Петушкова Н.А., Карузина И.И. Цитохромы P-450, лекарственная болезнь и персонализированная медицина // Клиническая медицина. – 2008. – №2. – С. 4-8.
3. Вавилин В.А., Макарова Г.П., Талайченко В.В. Кинетика и динамика пребывания токсических соединений в организме. – Новосибирск, 2008. – 148 с.
4. Исаков В.А. Фармакогенетический анализ метаболизма и клинической эффективности ингибиторов протонного насоса // Клиническая фармакология и терапия. – 2003. – Т. 12, №1. – С. 32-37.
5. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Реафарм, 2004. – 21 с.
6. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Ших Е.В. Изучение биотрансформации лекарственных средств – путь к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии // Врач. – 2007. – №1. – С. 6-8.
7. Кукес В.Г., Грачев С.И., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – Изд. 2-е. – 50 с.
8. Москалева Н.Е., Згода В.Г. Современные методы анализа цитохромов P-450 // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58, №6. – С. 617-634.
9. Черняк Ю.И., Колесников С.И., Черняк Е.В. Цитохром P-450: основные представления, методы исследования, значение для практической медицины. – Иркутск: ИГУ, 2014. – Изд. 2-е. – 47 с.
10. Armstrong S.C., Wynn G.H., Sandson N.B. Pharmacokinetic drug interactions of synthetic opiate analgesics // Psychosomatics. – 2009. – Vol. 50. – P. 169-176.
11. Bosilkovska M., Walder B., Besson M. et al. Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications // Drugs. – 2012. – Vol. 72. – P. 1645-1669.
12. De Marais S., Wilkinson G., Blaisdell J. et al. The major genetic defect responsible for the polymorphism of Smephenytoin metabolism in humans // J. Biol. Chem. – 1994.

-Vol. 269. – P. 15419-15422.

13. Huang S.-S., Jou S.-H., Chiu N.-Y. Catatonia associated with coadministration of tramadol and meperidine // J. Formos. Med. Assoc. – 2007. – Vol. 106. – P. 323-326.

14. Hui-Chen L., Yang Y., Na W. et al. Pharmacokinetics of the enantiomers of trans-tramadol and its active metabolite, trans-O-demethyltramadol, in healthy male and female Chinese volunteers // Chirality. – 2004. – Vol. 16. – P. 112-118.

15. King S., Forbes K., Hanks G.W. et al. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project // Palliat. Med. – 2011. – Vol. 25. – P. 525-552.

16. Kirchheiner J., Schmidt H., Tzvetkov M. et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication // Pharmacogenomics J. – 2007. – Vol. 7. – P. 257-265.

17. Kirchheiner J., Keulen J.T., Bauer S. et al. Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol // J. Clin. Psychopharmacol. – 2008. – Vol. 28. – P. 78-83.

18. Kovács G., Péter L. Complex hallucination (visual-auditory) during coadministration of tramadol and clarithromycin // Neuropsychopharmacol. Hung. – 2010. – Vol. 12. – P. 309-312.

19. Nebert D.W., Russell D.W. Clinical importance of the cytochrome P450 // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1155-1162.

20. Mehrpour O. Addiction and seizure ability of tramadol in high-risk patients // Indian J. Anaesth. – 2013. – Vol. 57. – P. 86-87.

21. Skinner-Robertson S., Fradette C., Bouchard S. et al. Pharmacokinetics of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers following administration of extended-release tablets to elderly and young subjects // Drug. Aging. – 2015. – Vol. 32. – P. 1029-1043.

22. Stamer U.M., Musshoff F., Kobilyay M. et al. Concentrations

of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes // Clin. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 82. – P. 41-47.

23. Stamer U.M., Stüber F., Muders T., Musshoff F. Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and CYP2D6 gene duplication // Anesth. Analg. – 2008. – Vol. 107. – P. 926-929.

24. Stamer U.M., Lee E.H., Rauters N.I. et al. CYP2D6- and CYP3A-dependent enantioselective plasma concentrations of ondansetron in postanesthesia care // Anesth. Analg. – 2011. – Vol. 113. – P. 48-54.

25. Weber W. Populations and genetic polymorphisms // Mol. Diagn. – 1999. – Vol. 4, №4. – P. 299-307.

26. Zanger U.M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation // Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 138. – P. 103-141.

## ЦИТОХРОМ P 450 И МЕТАБОЛИЗМ ТРАМАДОЛА

Хайрединова И.И., Ашуров З.Ш.

*Основой предрасположенности к злоупотреблению психоактивными веществами и развитию зависимости являются индивидуальные, генетически детерминированные характеристики. Рассмотрено влияние цитохрома P-450 в биотрансформации трамадола, а также полиморфизм цитохромов, который может повлиять на клиническую симптоматику.*

**Ключевые слова:** психоактивные вещества, метаболизм, изоферменты цитохрома P450, трамадол.



## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Шарипова В.Х., Алимов А.Х., Валиханов А.А.

### ЖАРРОҲЛИКДАН КЕЙИНГИ КОГНИТИВ ДИСФУНКЦИЯ МУАММОСИНИНГ БУГУНГИ ҲОЛАТИ

Шарипова В.Х., Алимов А.Х., Валиханов А.А.

### CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION

Sharipova V.H., Alimov A.H., Valihanov A.A.

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

*Жарроҳликдан кейинги когнитив дисфункция замонавий анестезиология, хирургия ва неврологиянинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Ушбу патологиянинг ривожланишида анестезия ва жарроҳлик операциясининг аҳамияти охиригача ўрганилмаган. Тадқиқотда жарроҳликдан кейинги когнитив дисфункция этиопатогенези ва профилактикаси ҳамда нейрпсихологик тест ўтказиш бўйича маълумотлар кўриб чиқилган. Шунингдек, оғриқсизлантириш тури ва когнитив бузилишларнинг юзага келиши ўртасидаги боғлиқлик борасидаги маълумотлар келтирилган.*

**Калит сўзлар:** жарроҳликдан кейинги когнитив дисфункция, регионар анестезия, умумий анестезия, нейрпсихологик тестлар, нейрояллиғланиш.

*Postoperative cognitive dysfunction (POCD) remains as one of the actual issues of current anesthesiology, surgery and neurology. The role of anesthesia and surgical operation in development of this pathology is still unknown. The issues of etiopathogenesis, prophylaxis of POCD and neuropsychological testing are discussed in the review. Also data about links between the type of anesthesia and the occurrence of cognitive decline is given.*

**Key words:** postoperative cognitive dysfunction (POCD), regional resuscitation, general anesthesia, neuropsychological tests, neuroinflammation.

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) – это нарушение когнитивных функций, возникающее после операции и проявляющееся снижением памяти, внимания, мыслительных процессов и других интеллектуальных функций. ПОКД утяжеляет течение раннего послеоперационного периода, а в более отдаленном сроке ухудшает качество жизни больных ввиду их профессиональной, социальной и бытовой дезадаптации [44]. Эта патология может возникнуть у пациентов всех возрастных групп, но чаще наблюдается у больных пожилого и старческого возраста [25,59]. Частота ПОКД достигает 30-40% к моменту выписки из стационара и снижается до 5-12% в сроки до 3-х месяцев после некардиохирургических операций [39]. Проявления послеоперационных когнитивных нарушений – часто субклинические и развиваются без каких-либо изменений, выявляемых при инструментальных диагностических исследованиях [61]. В некоторых случаях только сам пациент или члены его семьи могут заметить изменения в когнитивной сфере [38].

Наиболее часто ПОКД встречается после операций с использованием искусственного кровообращения (ИК), и большинство исследований проведены именно у больных данной категории [17]. По данным М.Ф. Newman и соавт. [41], ПОКД через 6 недель, 6 месяцев и 5 лет после кардиохирургических операций с использованием ИК встречается с частотой соответственно 36, 24 и 42%. Нарушения, наблюдаемые в ранние сроки после операции, позволяют

говорить о том, что эти нарушения сохраняться и в более поздние сроки. J.E. Scott соавт. [50] утверждают, что после протезирования крупных суставов частота ПОКД варьирует от 16 до 45%.

**Этиология и патофизиология.** Впервые сведения о возникновении стойких нарушений в памяти у больных, перенесших хирургические операции, можно встретить в работах, опубликованных более 60 лет назад [9]. Несмотря на всестороннее изучение проблемы ПОКД в течение этих лет, этиология и патогенез ее остаются неясными, а вопросы выбора оптимальных методов профилактики и лечения этого вида расстройств ждут своего решения [27]. Доступные на сегодняшний день данные указывают на различные факторы как возможную причину ПОКД. Так, Н.М., Krumholz и соавт. [31] объясняют это эффектом переживания операции (включая эффект госпитализации, который в литературе называется «послебольничный синдром»). Р. Vlisides и соавт. [57] указывают на потенциальный нейротоксический эффект анестетиков.

Несмотря на всестороннее изучение проблемы ПОКД, до сегодняшнего дня не существует единого мнения об этиологии и патогенезе данной патологии. Некоторые ученые, такие как Х.М. Li, А.М. Brambrink, А.М. Овезов утверждают, что этиологическим фактором ПОКД является прямое токсическое воздействия общих анестетиков на нервную систему. Другие специалисты считают что основной этиофактор данного осложнения – сама хирургическая операция [3,4,13,32].

В исследовании с использованием стандартизированных методов оценки когнитивного статуса и хорошего статистического дизайна L. Evered, B. Silbert [19] сравнили частоту возникновения ПОКД после операций АКШ (с использованием ИК, в условиях общей анестезии), коронарной ангиографии (только седация), тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (спинальная и поверхностная общая анестезия). ПОКД через 3 месяца встречалась в 16, 21 и 16%. Удивительно, но самая малоинвазивная процедура, которая проводилась только седацией, ассоциировалась с самой высокой частотой ПОКД. Это указывает на то, что прогнозировать развитие только по объему вмешательства или только по виду анестезии затруднительно.

На нервные структуры прямой токсический эффект могут оказать анестетики. Например, исследования N. Hua и соавт. [23], проведенные на лабораторных крысах, показали, что высокие дозы ингаляционных анестетиков улучшают проницаемость гемато-энцефалического барьера, вызывая ухудшение когнитивных функций.

В исследованиях W. Slikker и соавт. [51] длительная инфузия кетамина у новорожденных обезьян привела к нейродегенерации и нейроапоптозу; сопоставимые результаты были получены и при использовании изофлюрана [13]. В исследовании Y. Zhang и соавт. [62] наблюдалось индуцирование апоптоза после анестезии севофлюраном. Однако результаты мультицентрового международного исследования послеоперационной когнитивной дисфункции (ISPOCD-1 и ISPOCD-2), при котором больные наблюдались в среднем 11 лет, не выявили значимой связи между анестезией, ПОКД и деменцией [37,52].

Есть данные о воспалительных медиаторах как патогенетическом факторе развития ПОКД. B. Riedel и соавт. [47] утверждают, что хирургическая агрессия вызывает активацию местных и далее системных провоспалительных факторов (ИЛ-1 $\beta$ , ИД-6, фактор некроза опухоли и др.), которые нарушают целостность гематоэнцефалического барьера [16]. N. Terrando и соавт. [54] на основании результатов исследования, проведенного на лабораторных мышах, высказали предположение, что перенесенная операция может вызывать ПОКД путем индуцирования системного воспалительного ответа, через активацию иммунной системы и воспалительных цитокинов. Последние в результате своих действий на гемато-энцефалический барьер могут индуцировать воспалительный процесс в гиппокампе – области головного мозга, отвечающей за память и обучение.

Ряд авторов изучали связь между экспрессией различных маркеров нейровоспаления с развитием когнитивных нарушений. Так, X. Run et al. [48] выявили увеличение фосфорилирования Тау белка после анестезии. Значение белка s100b в развитии когнитивных нарушений у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, изучали D. Tomaszewski и соавт. [55], которые выявили прямую корреляцию между данным маркером и ПОКД.

Причина высокой частоты ПОКД при травматологических и ортопедических операциях неясна. Потенциальным этиологическим фактором многие авторы считают в том числе и тромбоемболические осложнения, влияние анестезии и обезболивающих средств [50]. Кроме того, причиной высокой частоты когнитивной дисфункции после травматологических операций могут быть перелом длинных костей, длительная иммобилизация, периоперационный стресс, хирургическая техника и др. [61].

**Факторы риска.** Как правило, факторы риска ПОКД могут быть разделены на 3 группы: факторы, связанные с пациентом, анестезией и операцией. Факторы, связанные с пациентом, – пожилой возраст, низкий уровень образования, предоперационная «немая» ишемия мозга, предоперационная субклиническая деменция, метаболический синдром, генетические изменения, такие как, нарушения экспрессии гена аполипопротеин E и др. [20,24,28].

Возможными факторами риска, связанными с анестезией, могут стать эффекты от препаратов, использованных для анестезии, премедикации, а также продолжительность и глубина анестезии. Факторами общей анестезии, участвующими в патогенезе ПОКД, могут быть изменения: метаболические, гемореологические, гипоксические, токсические и др [5,6]. Y.D. Reijmer и соавт. [46] указали на интраоперационную гипергликемию как фактор риска возникновения когнитивных нарушений у недиабетических больных. Факторами, связанными с операцией, являются повторная операция, послеоперационные осложнения [45], операции на сердце и сосудах, операция-индуцированная нейровоспаление, на которое в последнее время обращается все больше внимания [53].

Однако единственным фактором риска ПОКД, роль которого не вызывает сомнения, – это преклонный возраст [7]. По мнению многих авторов, некоторые анестетики предрасполагают к возникновению когнитивных дисфункций больше, чем другие. Изучено отрицательное влияние кетамина на послеоперационный когнитивный статус, в отличие от пропофола, при использовании которого такие изменения не возникали [1,2].

Некоторые специалисты в качестве факторов риска приводят следующие: общая анестезия по сравнению с регионарной анестезией, длительная операция, повторная операция, послеоперационные респираторные осложнения, послеоперационная инфекция, лечение холинергическими препаратами и бензодиазепинами. Дополнительные факторы риска – мужской пол, депрессия, шум, яркий свет, гипонатриемия, гипоальбуминемия и др. [12,15,21,56]. Более длительным, стойким нарушениям, таким как ПОКД, часто предшествуют также когнитивные нарушения в виде послеоперационного делирия [33,49].

**Нейропсихологическое тестирование.** На сегодняшний день нет общепризнанных критериев оценки и диагностики ПОКД [18,38]. Диагностика требует предоперационной и послеоперационной оценки с помощью нейропсихологического те-

стирования. Используется множество тестов, такие как тест вербальной памяти (AVLT – auditory verbal learning test), тест запоминания чисел (DST – digit span test), тест замещения чисел и букв (DLST – digit-letter substitution test), тест Струпа, тест на выстраивание последовательности (TMT – trail making test) и др. [18]. Имеются также комплексные тесты, такие как MMSE (Mini mental status exam), MoCA (Montreal Cognitive Assessment Scale). Комплексные тесты часто используются для выявления исходных когнитивных нарушений. Обычно ПОКД констатируется, когда наблюдается ухудшение результатов тестов на 20% минимум в двух доменах по сравнению с исходными показателями или при абсолютном отклонении ( $>1$  SD) от исходных результатов в 2 и более нейропсихологических тестах [40]. По данным G. Blaise и соавт. [12], вариабельность в частоте ПОКД может быть вследствие языковых различий в тестах, использования разных тестов в разных исследованиях, трудностей составления группы, «потери» пациентов к моменту тестирования в позднем послеоперационном периоде. В некоторых нейропсихологических тестах наблюдается так называемый «эффект обучения», когда при повторном тестировании ввиду запоминания больными некоторых моментов исследования, отмечается ложное улучшение показателей [38].

Другая проблема касается времени установления диагноза ПОКД. Лекарства, используемые в послеоперационном периоде, такие как опиоиды, или дискомфорт, который может иметь место в виде послеоперационной боли, могут оказать эффект на когнитивный статус больного, тем самым влияя на результаты тестирования. К сожалению, этот факт иногда не учитывается исследователями, в литературе нередко встречаются публикации результатов исследований, при которых оценка когнитивных функций больных проводилась в раннем послеоперационном периоде. Некоторые авторы придерживаются мнения о необходимости послеоперационной оценки когнитивной сферы не раньше, чем через 2 недели после операции [12]. На наш взгляд, послеоперационное тестирование целесообразно проводить на 5-7-е сутки послеоперационного периода, так как к этому времени опиоидные анальгетики, как правило, уже не используются, и у больных отсутствует послеоперационная боль.

Нейропсихологические тесты, с помощью которых оцениваются отдельные когнитивные домены, как правило, более достоверные и, в отличие от комплексных тестов, не имеют «эффект обучения» или имеют его в меньшей степени, но требуют больше времени для проведения тестов. В настоящее время необходимо совершенствовать комплексные тесты, с помощью которых можно было бы за короткое время оценивать отдельные когнитивные домены.

**Регионарная vs общая анестезия.** Снижается ли риск ПОКД при использовании регионарной анестезии? Данные литературы о взаимосвязи между видом анестезии и риском развития ПОКД противоречивы. Так, M. Parker и соавт. [43] указывают на значительное преимущество регионарной анестезии (спинальная анестезия, эпидуральная анестезия,

блокады периферических нервов), как следствие для возникновения нарушений в кратковременной памяти у больных преклонного возраста. Другие авторы, например, F. Barbosa соавт. [8], D.N. Campbell [14] и S. Mason и соавт. [34], на основании результатах собственных исследований заявляют об отсутствии значимого отличия в возникновении ПОКД в группах с использованием общей и регионарной анестезии.

В мета-анализе, проведенном J. Guay [22], было проанализировано 26 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) и проведено сравнение групп пациентов, у которых применялись регионарная и общая анестезии. Каждая группа включала более 1100 больных. Роль общей анестезии как этиофактора долговременной ПОКД у взрослых доказать не удалось.

M.J. Jones и соавт. [26] рандомизировали 146 пациентов в возрасте 60 лет и старше, которым предстояло тотальное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава в группы общей и спинальной анестезии. Больные наблюдались в течение 90 дней. По результатам проведенных нейропсихологических тестов значимой разницы между группами в послеоперационном периоде не выявлена.

W.R. Nielson и соавт. [42] 98 пациентов в возрасте 60-86 лет, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, рандомизировали в группы общей или спинальной анестезии. Через 3 месяца у пациентов обеих групп когнитивных и психологических изменений не выявлено.

В исследование, проведенное D. Bigler и соавт. [10], были включены 40 пациентов старше 60 лет, прооперированные по поводу перелома бедренной кости с использованием спинальной или общей анестезии. Значимой разницы в когнитивных функциях на протяжении всего послеоперационного периода в сроки наблюдения до 3-х месяцев не выявлено.

P. Williams-Russo и соавт. [60] наблюдали 262 пациента старше 40 лет (средний возраст 69 лет), которым было проведено тотальное протезирование коленного сустава. Больные были разделены на группы эпидуральной и общей анестезии. Когнитивный статус оценивался с помощью 10 нейропсихологических тестов до операции, а также через неделю и 6 месяцев после операции. Изменения когнитивных функций по сравнению с исходными показателями отмечались к концу 1-й недели послеоперационного периода, а через 6 месяцев результаты тестирования улучшились и достигли исходных показателей, значимой разницы между группами не наблюдалось.

L.S. Rasmussen и соавт. [45] провели мультицентровое исследование, которое включало 428 пациентов старше 60 лет, перенесших некардиохирургические операции под регионарной (спинальной или эпидуральной) или общей анестезией. Через 3 месяца после операции значимой разницы между группами в частоте когнитивной дисфункций не обнаружено.

Анализ данных показал, что кратковременные нарушения когнитивных функций после общей анестезии встречаются чаще, чем после регионарной анестезии. У пожилых пациентов при отсутствии

противопоказаний следует отдавать предпочтение регионарной анестезии, поскольку при этом достигается более эффективная послеоперационная анальгезия и значительно уменьшается необходимость в использовании опиоидов. В настоящее время нет доказательств преимущества регионарной анестезии перед общей анестезией в предотвращении долгосрочных когнитивных нарушений.

**Профилактика.** Имеется много данных о методах медикаментозной и немедикаментозной профилактики ПОКД. В частности, авторы утверждают о необходимости сокращения сроков пребывания больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии и в стационаре в целом. Особенно это касается больных пожилого и старческого возраста, для которых должны быть созданы условия для постоянного контакта с родными и близкими. Необходимо также воздерживаться от использования бензодиазепинов и опиоидов [45].

В качестве нейропротективной терапии для профилактики ПОКД авторы используют разные препараты, такие как лидокаин, магния сульфат, нимодипин, дексаметазон, цитиколин, кетамин и др.

В небольшом рандомизированном клиническом исследовании S.J. Mitchell и соавт. наблюдали улучшение нейропсихологической функции у 65 пациентов, перенесших хирургические вмешательства на митральном клапане [35,36]. Больным была проведена внутривенная инфузия лидокаина, концентрация препарата в плазме крови поддерживалась на уровне 6-12 мкМ в течение 48 часов. Когнитивные функции оценивались до операции, через 10 дней и 10 недель после операции.

D. Wang и соавт. [58] провели исследование ПОКД с целью изучения роли лидокаина. 118 пациенты были рандомизированы в исследуемую и контрольную группы. Нейропсихологическое тестирование проводилось до операции и через 9 дней после операции. В группе с интраоперационным применением лидокаина отмечалось значительное снижение частоты ПОКД.

F. Bilotta и соавт. [11] опубликовали результаты обзора 25 РКИ, посвященных профилактике ПОКД. Были изучены препараты: лидокаин, тиопентал, кетамин, пропофол, нимодипин, ксенон, аторвастатин, магния сульфат, парацетам, эритропоэтин, 17-эстрадиол. Применение лидокаина, кетамина и магния сульфата привело к противоречивым результатам по возникновению ПОКД. Частота ПОКД в исследуемой и контрольной группах не различалась при использовании других препаратов, ни один препарат не снизил смертность.

По данным L. Krenk и соавт. [29,30], при применении фаст-трек системы, при котором сокращается время нахождения больного в больнице, отмечалось уменьшение количества случаев послеоперационного делирия и ПОКД у больных, перенесших протезирование тазобедренного и коленного сустава.

#### Выводы

1. ПОКД имеет полиэтиологический характер. Большая часть специалистов анестезиологов-реани-

матологов придерживаются мнения, что основным фактором развития ПОКД является влияние общей анестезии и применяемых при этом анестетиков. Исследования проводились в сравнительном аспекте с изучением влияния ингаляционных анестетиков, внутривенных анестетиков, опиоидов. Однозначных результатов не получено. Нет убедительных данных, доказывающих, что ПОКД вызывает тот или иной вид анестетика. Это осложнение может возникать после операций, при которых применялась регионарная анестезия.

2. В последнее время все больше публикаций посвящено влиянию хирургической агрессии и операции на развитие ПОКД. Авторы их пытаются доказать этиологическую роль повреждающего действия хирургической операции в развитии ПОКД.

3. Мы поставили перед собой цель провести исследование, направленное на определение фактора, провоцирующего ПОКД: что же является причиной – операционная хирургическая агрессия или действие общих анестетиков или вида анестезии. В РНЦЭМП проводится изучение причин развития ПОКД, в частности изучается роль провоспалительных медиаторов в патогенезе данного осложнения.

#### Литература

- Исаев С.В. Влияние периоперационных факторов и выбора метода анестезии на частоту когнитивных расстройств в послеоперационный период // Вестн. интенсив. терапии. – 2004. – №3. – С. 67-69.
- Неймарк М.И., Давыдов В.В. Состояние высших психических функций у больных, перенесших анестезию с применением дипривана и кетамина // Общ. реаниматол. – 2005. – №1 (2). – С. 45-52.
- Овезов А.М., Любов М.А., Надькина Е.Д., Мятчин П.С. Церебропротекция в профилактике ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии // Леч. врач. – 2013. – №3. – С. 66-72.
- Овезов А.М., Пантелеева М.В., Князева А.В. и др. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции // Неврол., нейропсихиатр. и психосоматика. – 2016. – №8 (3). – С. 101-105.
- Сабилов Д.М., Эшонов О.Ш., Батиров У.Б., Хайдарова С.Э. Послеоперационная когнитивная дисфункция // Вестн. экстр. медицины. – 2017. – №2. – С. 115-119.
- Усенко Л.В., Криштафор А.А., Полинчук И.С. Послеоперационные когнитивные расстройства как осложнение общей анестезии. Значение ранней фармакологической нейропротекции // Медицина неотложных состояний. – 2015. – №2 (65). – С. 24-31.
- An L.N., Yue Y., Guo W.Z. et al. Surgical trauma induces iron accumulation and oxidative stress in a rodent model of postoperative cognitive dysfunction // Biol. Trace Elem. Res. – 2013. – Vol. 151. – P. 277-283.
- Barbosa F.T., Jucá M.J., Castro A.A., Cavalcante J.C. Neuraxial anaesthesia for lower-limb revascularization // Cochrane Datab. Syst. Rev. – 2013. – Vol. 7.
- Bedford P.D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people // Lancet. – 1955. – Vol. 269. – P. 259-263.
- Bigler D., Adelhøj B., Petring O.U. Mental function and morbidity after acute hip surgery during spinal and general anaesthesia // Anaesthesia. – 1985. – Vol. 40, №7. – P. 672-676.
- Bilotta F., Gelb A.W., Stazi E. et al. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials // Brit. J. Anaesth. – 2013. – Vol. 110. – P. 113-120.
- Blaise G., Taha R., Qi Y. Postoperative cognitive dysfunction (POCD) // Anaesth. Rounds. – 2007. – Vol. 6. – P. 1-6.

13. Brambrink A.M., Evers A.S., Avidan M.S. et al. Isoflurane-induced Neuroapoptosis in the Neonatal Rhesus Macaque Brain // *Anesthesiology*. – 2010. – Vol. 112. – P. 834-841.
14. Campbell D.N., Lim M., Muir M.K. et al. A prospective randomised study of local versus general anaesthesia for cataract surgery // *Anaesthesia*. – 1993. – Vol. 48, №5. – P. 422-428.
15. Canet J., Raeder J., Rasmussen L. S. et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly // *Acta Anaesth. Scand.* – 2003. – Vol. 47, №10. – P. 1204-1210.
16. Cibelli M., Fidalgo A.R., Terrando N. et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction // *Ann. Neurol.* – 2010. – Vol. 68. – P. 360-368.
17. Coburn M., Fahlenkamp A., Zoremba N., and G. Schaelte. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prophylaxis // *Anaesthesist*. – 2010. – Vol. 59, №2. – P. 177-185.
18. Deiner S., Silverstein J. H. Postoperative delirium and cognitive dysfunction // *Brit. J. Anaesth.* – 2009. – Vol. 103, №1. – P. i41-i46.
19. Evered L., Silbert B. Postoperative cognitive dysfunction and non-cardiac surgery // *Anaesth. Analg.* – 2018. – Vol. 127. – P. 496-505.
20. Feng X., Degos V., Koch L.G. et al. Surgery results in exaggerated and persistent cognitive decline in a rat model of the metabolic syndrome // *Anesthesiology*. – 2013. – Vol. 118. – P. 1098-1105.
21. Fines D.P., Severn A.M. Anaesthesia and cognitive disturbance in the elderly // *Contin. Educat. Anaesth. Crit. Care Pain*. – 2006. – Vol. 6, №1. – P. 37-40.
22. Guay J. General anaesthesia does not contribute to long-term postoperative cognitive dysfunction in adults: A meta-analysis // *Indian J. Anaesth.* – 2011. – Vol. 55, №4. – P. 358-363.
23. Hua N., Guoc D., Wang H. et al. Involvement of the blood-brain barrier opening in cognitive decline in aged rats following orthopedic surgery and high concentration of sevoflurane inhalation // *Brain Res.* – 2014. – Vol. 1551. – P. 13-24.
24. Ito A., Goto T., Maekawa K. et al. Postoperative neurological complications and risk factors for pre-existing silent brain infarction in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting // *J. Anaesth.* – 2012. – Vol. 26. – P. 405-411.
25. Johnson T., Monk T., Rasmussen L.S. et al. Postoperative Cognitive Dysfunction in Middle-aged Patients // *Anesthesiology*. – 2002. – Vol. 96, №6. – P. 1351-1357.
26. Jones M.J., Piggott S.E., Vaughan R.S. et al. Cognitive and functional competence after anesthesia in patients aged over 60: controlled trial of general and regional anaesthesia for elective hip or knee replacement // *Brit. Med. J.* – 1990. – Vol. 300 (6741). – P. 1683-1687.
27. Khalil S., Roussel J., Schubert A., Emory L. Postoperative Cognitive Dysfunction: An Updated Review // *J. Neurol. Neurophysiol.* – 2015. – Vol. 6, №2. – P. 290-297.
28. Kline R.P., Pirraglia E., Cheng H. et al. Surgery and brain atrophy in cognitively normal elderly subjects and subjects diagnosed with mild cognitive impairment // *Anesthesiology*. – 2012. – Vol. 116. – P. 603-612.
29. Krenk L., Rasmussen L.S., Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction // *Acta Anaesth. Scand.* – 2010. – Vol. 54, №8. – P. 951-956.
30. Krenk L., Rasmussen L.S., Hansen T.B. et al. Delirium after fast-track hip and knee arthroplasty // *Brit. J. Anaesth.* – 2012. – Vol. 108, №4. – P. 607-611.
31. Krumholz H.M. Post-hospital syndrome-an acquired, transient condition of generalized risk // *New Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 100-102.
32. Li X.M., Su F., Ji M.H. et al. Disruption of hippocampal neuregulin 1-ErbB4 signaling contributes to the hippocampus-dependent cognitive impairment induced by isoflurane in aged mice // *Anesthesiology*. – 2014. – Vol. 121. – P. 79-88.
33. Marcantonio E.R., Flacker J.M., Michaels M., Resnick N.M. Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture // *J. Amer. Geriatr. Soc.* – 2000. – Vol. 48, №6. – P. 618-624.
34. Mason S.E., Noel-Storr A., Ritchie C.W. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis // *J. Alzheimers Dis.* – 2010. – Vol. 22 (Suppl 3). – P. 67-79.
35. Mitchell S.J., Pellett O., Gorman D.F. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999. – Vol. 67. – P. 1117-1124.
36. Mitchell S.J., Merry A.F., Frampton C. et al. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations: a follow-up study // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 87. – P. 820-825.
37. Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S. et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351 (9106). – P. 857-861.
38. Monk T.G., Price C.C. Postoperative cognitive disorders // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2011. – Vol. 17, №4. – P. 376-381.
39. Monk T.G., Weldon B.C., Garvan C.W. et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery // *Anesthesiology*. – 2008. – Vol. 108. – P. 18-30.
40. Morandi A., Pandharipande P., Jackson J.C. et al. Understanding terminology of delirium and long-term cognitive impairment in critically ill patients // *Best Pract. Res. Clin. Anaesth.* – 2012. – Vol. 26, №3. – P. 267-276.
41. Newman M.F., Kirchner J.L., Phillips-Bute B. et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery // *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 395-402.
42. Nielson W.R., Gelb A.W., Casey J.E. et al. Long-term cognitive and social sequelae of general versus regional anesthesia during arthroplasty in the elderly // *Anesthesiology*. – 1990. – Vol. 73, №6. – P. 1103-1109.
43. Parker M.J., Handoll H.H., Griffiths R. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults // *Cochrane Datab. Syst. Rev.* – 2001. – Vol. 18, №4.
44. Rasmussen L.S. Defining postoperative cognitive dysfunction // *Europ. J. Anaesth.* – 1998. – Vol. 15, №6. – P. 761-764.
45. Rasmussen L.S., Johnson T., Kuipers H.M. et al. ISPOCD2 (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) Investigators. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients // *Acta Anaesth. Scand.* – 2003. – Vol. 47, №3. – P. 260-266.
46. Reijmer Y.D., van den Berg E., Dekker J.M. et al. Development of vascular risk factors over 15 years in relation to cognition: the Hoorn Study // *J. Amer. Geriatr. Soc.* – 2012. – Vol. 60. – P. 1426-1433.
47. Riedel B., Browne K., Silbert B. Cerebral protection: inflammation, endothelial dysfunction, and postoperative cognitive dysfunction // *Curr. Opin. Anesth.* – 2014. – Vol. 27. – P. 89-97.
48. Run X., Liang Z., Zhang L. et al. Anesthesia induces phosphorylation of tau // *J. Alzheimers Dis.* – 2009. – Vol. 16. – P. 619-626.
49. Sanders R.D., Pandharipande P.P., Davidson A.J. et al. Anticipating and managing postoperative delirium and cognitive decline in adults // *Brit. Med. J.* – 2011. – Vol. 343. – P. d4331.
50. Scott J.E., Mathias J.L., Kneebone A. C. Postoperative cognitive dysfunction after total joint arthroplasty in the elderly: a meta-analysis // *J. Arthroplast.* – 2014. – Vol. 29, №2. – P. 261.e1-267.e1.
51. Slikker W., Zou X., Hotchkiss C.E. et al. Ketamine-induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey // *Toxicol. Sci.* – 2007. – Vol. 98. – P. 145-158.
52. Steinmetz J., Siersma V., Kessing L.V., Rasmussen L.S., ISPOCD Group. Is postoperative cognitive dysfunction a risk factor for dementia? A cohort follow-up study // *Brit. J.*



Anaesth. – 2013. – Vol. 110. – P. 92-97.

53. Terrando N., Eriksson L.I., Ryu J.K. et al. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline // Ann. Neurol. – 2011. – Vol. 70. – P. 986-995.

54. Terrando N., Monaco C., Ma D. et al. Tumor necrosis factor-alpha triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline // Proc. Nat. Acad. Sci USA. – 2010. – Vol. 107. – P. 20518-20522.

55. Tomaszewski D., Rybicki Z., Mozański M. The influence of bone cement implantation in primary hip arthroplasty on S100B protein serum concentration and patients' cognitive functions as markers of brain damage // Europ. J. Trauma Emerg. Surg. – 2010. – Vol. 36, №1. – P. 31-43.

56. Veering B.T. Management of anaesthesia in elderly patients // Curr. Opin. Anaesth. – 1999. – Vol. 12, №3. – P. 333-336.

57. Vlisides P., Xie Z. Neurotoxicity of general anesthetics: an update // Curr. Pharm. Des. – 2012. – Vol. 18. – P. 6232-6240.

58. Wang D., Wu X., Li J. et al. The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery // Anesth. Analg. – 2002. – Vol. 95. – P. 1134-1141.

59. Warner Voigt D.O., Olson M.D., Sprung J. et al. Cognitive and Behavioral Outcomes after Early Exposure to Anesthesia and Surgery // Pediatrics. – 2011. – Vol. 128. – P. 1053-1061.

60. Williams-Russo P., Sharrock N.E., Mattis S. et al. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial // J.A.M.A. – 1995. – Vol. 274, №1. – P. 44-50.

61. Wu C.L., Hsu W., Richman J.M., Raja S.N. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia // Region. Anesth. Pain Med. – 2004. – Vol. 29, №3.

– P. 257-268.

62. Zhang Y., Xu Z., Wang H. et al. Anesthetics Isoflurane and Desflurane Differently Affect Mitochondrial Function, Learning, and Memory // Ann. Neurol. – 2012. – Vol. 71. – P. 687-698.

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Шарипова В.Х., Алимов А.Х., Валиханов А.А.

*Послеоперационная когнитивная дисфункция остается одной из актуальных проблем современной анестезиологии, хирургии и неврологии. Роль анестезии и хирургической операции в развитии данной патологии остается до конца не изученной. В обзоре рассматриваются вопросы этиопатогенеза, профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции и нейропсихологического тестирования. Приводятся данные о взаимосвязи между видом анестезии и возникновением когнитивных нарушений.*

**Ключевые слова:** *послеоперационная когнитивная дисфункция, регионарная анестезия, общая анестезия, нейропсихологические тесты, нейровоспаление.*

**КИНМИКС ТАЪСИРИДА МИОКАРД ДЕВОРИНИНГ ЎЗГАРИШИ**

Ахмедова С.М., Миршаропов У.М., Тияблов И.А.

**ИЗМЕНЕНИЯ СТЕНОК МИОКАРДА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ КИНМИКСА**

Ахмедова С.М., Миршаропов У.М., Тияблов И.А.

**CHANGES IN THE WALLS OF THE MIOCARDIUM UNDER THE INFLUENCE OF KINMIKS**

Ahmedova SM, Mirsharopov U.M., Tilyabov I.A.

Тошкент тиббиёт академияси

Экспериментальная биология и медицина

**Цель:** оценка микроскопических, субмикроскопических и морфометрических изменений стенки миокарда сердца в период раннего постнатального онтогенеза при воздействии пестицидов, перешедших через материнское молоко. **Материал и методы:** для эксперимента послужили микропрепараты миокарда 205 крыс различного периода раннего постнатального онтогенеза. **Результаты.** Исследования показали что, при воздействии кинмикса и кинмикса толщина стенок предсердия и желудочков во всех возрастах уменьшается по сравнению с контрольной группой. Изменение зависит от вида пестицида, возраста крысы и отделов сердца. **Выводы:** При воздействии пестицидов в миокарде сердца наблюдаются патоморфологические изменения свидетельствующие о развитие токсического миокардита.

**Ключевые слова:** сердце крысы, пестициды, постнатальный онтогенез.

**Objective:** To estimate the microscopic, sub-microscopic and morphometric changes of the myocardium of the heart wall during early postnatal ontogenesis under the influence of pesticides which have passed through the mother's milk. **Materials and methods:** The material for the experiment served as the slides of rat myocardium 205 different period of early postnatal ontogenesis. **Results:** Studies have shown that, when exposed manager that kinmiks thickness and atrial and ventricular walls at all ages is reduced as compared with the control group. The change depends on the type of pesticide, rat age and heart. **Conclusion:** When exposed to pesticides in the myocardium of the heart observed pathological changes indicative of developing toxic myocarditis.

**Key words:** rat heart, pesticides, postnatal ontogenesis.

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра юрак қон-томир тизими касалликлари аҳолининг меҳнатга лаёқатли ёшдаги контингентини ногиронлигига олиб келади ва ер юзидаги аҳоли орасида ўлим сабабининг олдинги ўринларини эгаллайди. Бутун дунёда ҳар йили 17 миллион одам юрак касалликларидан кўз юмади, бу барча ўлим кўрсаткичини 29% ни ташкил этади. Европада йилига юрак қон-томир патологиясидан 4 миллион инсон ҳаётдан кўз юмса, АҚШда юрак қон-томир касалликларидан ўлим кўрсаткичи 37,3% ни, яъни ҳар бир 2,7 ўлимнинг 1 тасини ташкил қилади. Статистик маълумотларга кўра республикамиздаги юрак қон-томир тизими касалликларидан ўлим кўрсаткичи барча ўлим кўрсаткичларини 58% ни ташкил қилади, юрак қон- омир касалликларининг 20-50% да эса тўсатдан ўлим ривожланади.

Организмнинг мавжудлигини ташқи дунё билан алоқасиз таъсаввур қилиб бўлмайди, чунки у очик тизим сингари мавжуд. Ҳозирги пайтда узум, мева боғларини, ва айниқса пахта далаларини қайта ишлашда қишлоқ хўжалигида ҳар-хил кимёвий бирикмалар ишлатилади [4,6,7]. Кимёвий бирикмаларнинг катта қисми, жумладан пестицидларнинг қўлланилиши қишлоқ хўжалигида юқори самарадорлик бериш билан бир қаторда ташқи муҳитга шу қаторда инсон организмга салбий таъсирини айтиб ўтиш жоиз. Охирги йилларда бутун дунёда 4 млрд г ерга 3,2 млн тонна турли

хил пестицидлар ишлатилади. Шубҳасиз, кам миқдорда узоқ вақт ишлатилган пестицидлар юрак қон томир касалликларини, ҳар-хил этиологиялик миокардитларнинг кечишини чуқурлаштиради ва такрорланишини тезлаштиради. Шунинг учун пестицидларнинг одам ва ҳайвонлар организмга, шу жумладан юрак-қон томир тизимга таъсирини ўрганиш катта қизиқиш акс эттиради [2,5]. Шу билан бир қаторда пестицидларнинг ўсаётган ёш организмга таъсири долзарб ўринни эгаллайди. Одам ва ҳайвонларнинг юраги ҳаёт тарзи ва унинг организмга умумий таъсири натижасида мослашуви ва ўзгариши мумкин [1]. Юракнинг ўзгариши умумбиологик қизиқишни акс эттирибгина қолмай, ташқи муҳит омилларига боғлиқ ҳолда ривожланувчи физиологик жараёнларни очишда муҳим аҳамият касб этади.

Юқоридагиларни инобатга олиб пестицидларнинг юракга таъсирини, айниқса она сути орқали бола организмга ўтган пестицидларни ўрганиш ва тадқиқотлар олиб бориш зарур бўлиб ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг мақсади**

Илк постнатал даврда она сути орқали ўтган кинмикс таъсирида юрак миокарди деворини микроскопик ва морфометрик ўзгаришининг баҳолашдан иборат.

**Материал ва усуллар**

Тадқиқотлар эрта постнатал онтогенез давридаги 55 та лаборатор оқ каламушларда ўтказилган тек-

ширувлар натижасида илмий асосланган. Тажрибалар «Экспериментал ва бошқа илмий мақсадларда фойдаланиладиган умуртқали ҳайвонларни муҳофаза қилиш Европа конвенцияси»га мувофиқ ўтказилди (Страсбург, 1985). Текшириш учун олинган каламуш болалари 1, 6, 11, 16 ва 21 кунлик гуруҳларга бўлинди. Ҳайвонлар 2 гуруҳга бўлинди. Биринчи гуруҳда каламушлар туғилгандан сўнг уларнинг оналарига ҳар куни 5 МДУ дозада кинмикс пестициди юборилди ва каламуш болалари юқорида қайд этилган муддатларда жонсизлантирилди. Назорат гуруҳида она каламушларга ҳар куни эрталаб оч қоринга ёшига мос равишда 1 мл ҳажмда дистиллирланган сув берилди. Она каламушлар учун зонд сифатида 1 рақамли ўмров ости катетеридан фойдаланилди. Микротом ёрдамида олинган қалинлиги 8-10 мкмли гистологик кесмалар гематоксилин ва эозин, Ван-Гизон, Вейгерт усули ва ретикуляр толалари Н.А.Юрина модификацияси билан Фут бўйича кумуш югуртириш усулида аниқланди.

Тадқиқотлар натижасида олинган маълумотлар статистик ишлов функциялари киритилган Microsoft Office Excel-2012 дастурий пакети ёрдамида Pentium-IV компьютерида статистик ишланди.

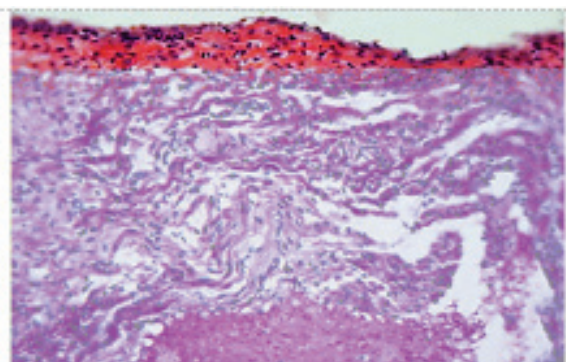
#### Натижа ва муҳокама

Она сути билан озикланиш даврида кинмикс таъсир эттирилганда каламуш болалари юрагининг қоринчасининг морфометрик текширув натижалари тажрибанинг дастлабки муддатларидан юракнинг барча бўлимлари девори қалинлигининг назорат гуруҳига нисбатан кичиклигини кўрсатди. Қоринчалар деворлари қалинлигининг ўсишдан орқада қолиши 11-кунда кузатилган: у назорат кўрсаткичидан 31 % гача кам бўлган. Энг кам ўзгаришлар 21-кунда аниқланган, бунда тажриба гуруҳ кўрсаткичлари назорат гуруҳи билан таққослаганда 4% дан 19% гача пастроқ бўлган. Юракнинг чап ва ўнг бўлмаси қалинлигини назорат гуруҳи билан таққослаш илмий тажрибанинг барча муддатларида эндокард ва миокард қалинлигининг назорат кўрсаткичидан 6% дан 23% гача кам бўлганлигини кўрсатган. Юракнинг чап ва ўнг бўлмаси маълумотлари орасидаги тафовут аниқланмаган. Шу билан бирга, эпикарднинг қалинлиги назорат кўрсаткичидан 2% дан 11,5% гача кам.

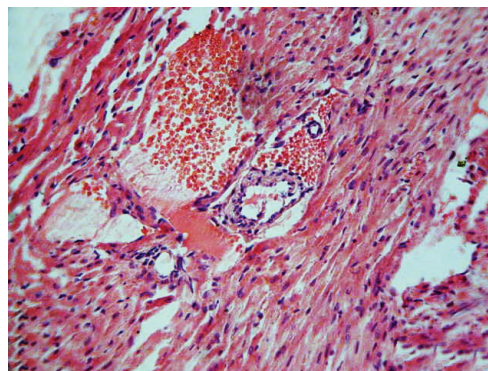
Она сути билан озикланиш даврида кинмикс таъсир эттирилганда каламуш болалари юрак де-

ворининг турли томирлари диаметрининг морфометрик текширувлари натижалари шуни кўрсатдики, 6 кундан бошлаб ички диаметрининг камайиши билан артериал томирлар торайган. 6-кунлик муддатда артериялар диаметри ўртача  $49,8 \pm 4,3$  мкм ни ташкил қилиб, назорат кўрсаткичидан 12,3% кам, 11 кунлик каламуш болаларида  $52,5 \pm 5,6$  мкм бўлиб, меъёрдан 8,8 % кам, 16 кунлик муддатда  $56,7 \pm 6,3$  мкм ни ташкил қилиб, меъёрдан 11,2% кичик, 21 кунлик муддат  $61,3 \pm 7,3$  мкм бўлиб, бу кўрсаткич меъёрдан 7,6% камдир. Шуни қайд қилиш жоизки, юрак артерияси диаметри ёш ошиб бориши билан катталашади, бироқ меъёр кўрсаткичлари билан таққосланганда унинг бирмунча орқада қолиши аниқланди. Тадқиқотнинг турли муддатларида артериолалар диаметрининг ўзгариш динамикаси худди шундай тенденцияга эга: ўрганилган мазкур кўрсаткич барча муддатларда назорат гуруҳига нисбатан кичиклигини сақлаб қолди.

Кинмикс билан заҳарланган она каламушлардан туғилган болаларда эрта постнатал онтогенез даврида юракнинг микроскопик текширув натижалари юракнинг структур элементларидаги патоморфологик ўзгаришлар шиш-дисциркулятор, дистрофик-дегенератив ва яллиғланиш-деструктив жараёнлар кўринишида намоён бўлди. Тажрибанинг илк кунларида патоморфологик ўзгаришларга микроциркулятор тизим томирлари, веноз томирлар учради ва тажрибанинг охириги кунларида (21 кунда) ўзгаришлар артерияларни ҳам қамраб олди. Бунда юракнинг майда томирларида қон билан тўлиш, стаз ва диапедез қон қуйилишлари аниқланиб, улар периваскуляр шиш, бириктирувчи тўқимали строманинг бўқиши ва дезорганизацияси билан бирга кечди. Дисциркулятор бузилишлар томирларнинг кенгайиши ва қон билан тўлиши, периваскуляр шиш ва диапедез қон қуйилишининг ривожланиши кўринишида веноз томирларга тарқалди, бу микроциркулятор томирларнинг дисциркуляцияси ва томирлар девори ўтказувчанлигининг ошиши натижасида ривожланадиган пестициднинг токсик таъсири оқибатидир. Микротомирлар ва веноз томирлари ўтказувчанлигининг ошиши қон суяқ қисмининг томир девори орқали атрофдаги бириктирувчи тўқимага чиқиши билан кечди (1-а расм).



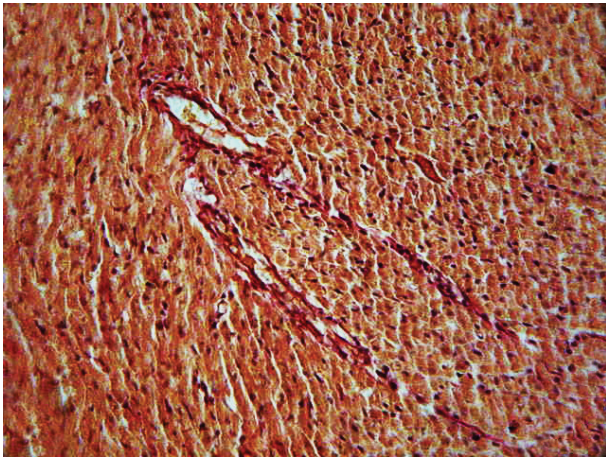
а) тажрибанинг 6-куни. Интерстицийнинг бўртиши ҳисобига миокарднинг юмшаши. Бўялиши: гематоксилин-эозин. X: 10x20



б) тажрибанинг 16-куни. Синусоидларнинг кенгайиши, артериялар атрофи ва интерстицийдаги яллиғланиш инфилтрати. Бўялиши: гематоксилин-эозин. X: 10x20

1-расм. Кинмикс таъсирида каламуш болалари миокардидаги морфологик ўзгаришлар

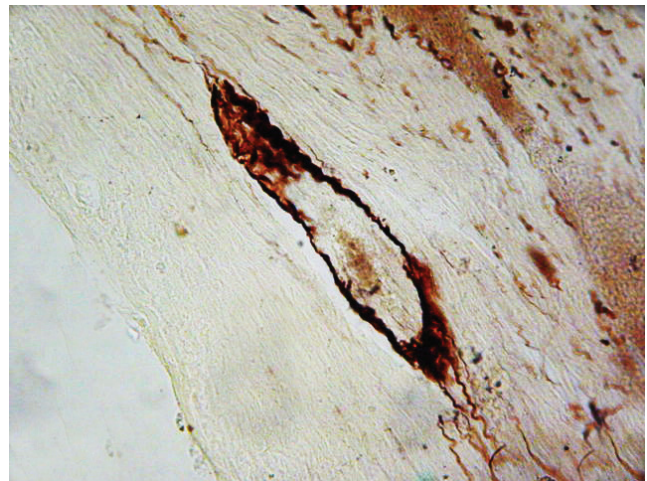
Натижада аморф моддада гликозаминогликанларнинг қайта тақсимланиши, тўқима кислоталиги ва гидрофиллигининг ошиши билан тўқима суюқлигининг сифат ҳамда миқдори ўзгариб, томир-строма тўқимасидаги ҳам хужайравий, ҳам толали тузилмалар дезорганизациясининг ривожланишига олиб келди. Бу толали тузилмаларнинг мукоид ва фибриноид бўлиши кўринишида намоён бўлди. Хусусан, юракда мазкур ўзгаришлар, биринчи навбатда, томирлар девори ва периваскуляр бириктирувчи тўқимани қамраб олди. Тола тузилмаларининг фибриноид бўлиши альтератив ўзгаришларнинг пайдо бўлиши билан бирга кечиб, аксинча, уларга қарши яллиғланиш ва гиперпластик жараёнлар ривожланди. Текширувлар кўрсатадики, яллиғланиш жараёнининг максимал даражаси тадқиқотнинг 16-кунда кузатилиб ҳамда, у периваскуляр ва интерстициал лимфогистиоцитар инфильтрат билан ифодаланди (1-б расм). Тўқималарда пролифератив инфильтратнинг пайдо бўлиши аутоиммун табиатга эга сурункали яллиғланиш жараёнининг ривожланишидан далолат беради. Маълумки, лимфогистиоцитар хужайралар пролиферацияси биринчи навбатда грануляциян, сўнгра эса бириктирувчи тўқиманинг ривожланиши кўринишидаги гиперпластик жараёнларнинг ривожланиши билан кечади ва Ван-Гизон усулида аниқланувчи томир-стромал интерстициал строманинг йўғонлашувига олиб келади (1-в расм).



**в) тажрибанинг 21-куни. Периваскуляр ва интерстициал склероз. Бўялиши: Ван-Гизон бўйича. X: 10x20**

Бунда мушаклараро интерстицийнинг ретикуляр толалари сийраклашган ва емирилиш ҳолатида, томирлар деворида эса уларнинг бир хилда бўлмаган йўғонлашуви қайд этилди (1-г расм).

Юқорида қайд этилган юракнинг томир-строма тўқимасидаги ўзгаришлар паренхиматоз хужайралар ёки кардиомиоцитлардаги моддалар алмашинувининг бузилишига олиб келади. Кардиомиоцитлардаги мазкур ўзгаришлар морфологик жиҳатдан оқсилли гиалин-томчи ва вакуоляр дистрофия кўринишида намоён бўлди, улар бизнинг кузатувларимизда [3,6], кўпинча периваскуляр соҳалар ҳамда миокарднинг субэндокардиал қаватида жойлашди.



**г) тажрибанинг 21-куни. Миокардда ретикуляр толаларнинг сийраклашуви ва парчаланиши, томирлар деворининг қалинлашуви. Бўялиши: Фут бўйича кумуш югуртириш усулида. X: 10x40.**

Кинмикс таъсир эттирилганда тажриба гуруҳларидаги каламуш болалари юрагининг чап ва ўнг бўлмачалари ҳамда қоринчаларининг морфометрик кўрсаткичларини ўрганиш юракнинг барча бўлимлари деворининг кичиклашувини кўрсатди. Қоринчалар деворлари қалинлигининг яққол орқада қолиши 11-кунда кузатилди бунда назорат кўрсаткичига нисбатан 60 % гача кам бўлган, чап қоринча миокарди энг кўп ўзгаришларга учради. Мазкур ўзгаришлар, айниқса, қоринчаларнинг пастки қисмида юз бериши аниқлади. Шу билан бирга, кинмикс таъсири остида чап ва ўнг қоринча эндокардининг қалинлиги назорат гуруҳи билан таққослаганда, юқори ва пастки қисмда 20%дан 35%гача камроқ бўлганлигини кўрсатди. Юракнинг чап ва ўнг бўлмаси қалинлигини назорат гуруҳи билан таққослаш кўрсатишича, кинмикс таъсирида каламушчалар юраги деворларининг яққол ўсишдан орқада қолиши каламуш болаларида тажрибанинг 16-кунда аниқланди. Бунда юракнинг чап ва ўнг бўлмаси миокарди қалинлиги 23-29 %га камроқ бўлди. Тажрибанинг барча муддатларида юрак бўлмачалари эндокардининг қалинлиги назорат кўрсаткичига нисбатан 6%дан 19%гача кам бўлди. Шунингдек, эпикард қалинлиги назорат кўрсаткичига нисбатан 2 %дан 11,5%гача ҳолатни ташкил этди. Кинмикс билан заҳарланган она каламушлардан туғилган болаларда лактация даврида юрак микроскопик текшируви натижаларининг кўрсатишича, худди кинмикс таъсир этирилгандаги сингари юракнинг структур элементларидаги патоморфологик ўзгаришлар шиш-дисциркулятор, дистрофик-дегенератив ва яллиғланиш-деструктив жараёнлар кўринишида намоён бўлди, бироқ олдинги босқичдан фарқли равишда, мазкур жараёнлар кучлироқ кўринди. Тадқиқотнинг мазкур гуруҳида дисциркулятор бузилишлар томирларнинг кенгайиши ва қон билан тўлиши, периваскуляр шиш ҳамда диапедез қон қуйилишининг ривожланиши кўринишида веноз томирларга тарқалди, бу микроциркулятор томирларнинг дисциркуляцияси, веноз қон томирларининг тўлақонлиги қон ва томирлар ўт-

казувчанлигининг ошиши натижасида ривожланадиган пестициднинг токсик таъсири оқибатидир.

Тола тузилмаларининг фибриноид бўлиши альтератив ўзгаришларнинг пайдо бўлиши билан бирга кечадди ва аксинча уларга қарши яллиғланиш ҳамда гиперпластик жараёнлар ривожланади. Тўқималарда пролифератив инфилтратнинг пайдо бўлиши яллиғланишнинг сурункали аутоиммун табиатидан далолат беради. Тажрибанинг бу босқичида ҳам, лимфогистиоцитар хужайралар пролиферацияси биринчи навбатда грануляцион, сўнгра бириктирувчи тўқиманинг ривожланиши кўринишидаги гиперпластик жараёнларнинг ривожланиши билан кечди ва томир-стромал интерстициал строманинг йўғонлашуви олиб келди.

#### Хулосалар

1. Пестицидларнинг каламуш боласи юрагига кўрсатган токсик таъсири ўзига хос патоморфологик ўзгаришлар билан намоён бўлди, яъни артериола ва капиллярлар деворида толали тузилмаларнинг дезорганизацияси, хусусий бириктирувчи тўқима хужайраларининг пролиферацияланиши ҳамда миокард мушак толаларида оқсилли дистрофия, миофибриллаларнинг титилиши ва дискмплексацияси, кардиомиоцитларда ядро-цитоплазматик нисбатнинг бузилиши кузатилди.

2. Назорат гуруҳи каламуш болаларида ёш даврларига мос равишда юракнинг бўлмача ва қоринчалари деворининг барча қаватларидаги структур тузилмаларида морфометрик ва гистотопографик хусусиятлар мавжудлиги ҳамда тажриба ҳайвонлари юрагининг бўлмача ва қоринчалари девори қатламлари морфометрик кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан камаяди.

#### Адабиётлар

1. Касымов А. Х., Хакбердиев М. М., Гутникова А. Р., Косникова И. В., Тухтамурадов З. З., Гутникова Л. В. // Токсикол. вестн. – 2000. – №5. – С. 32-35.

2. Лаврентьев И. Е., Мишина Т. Н. Влияние пестицидов и металлов переменной валентности на выраженность окислительного стресса у животных // Бюл. мед. Интернет-конф. – 2012. – Том 2, №11. – С. 845.

3. Миршарапов У. М., Ахмедова С. М. Морфологические особенности волокнистых структур стенки предсердий и желудочков сердца крысы // Вестник Ташкентской меди-

цинской академии. – Ташкент, 2015. – № 2. – С. 46-49.

4. Хамроқулова М.А. Клинические проявления у больных с хронической интоксикацией пестицидами, лечение путем коррекции метаболических нарушений // Теоретической и клинической медицины.– 2014. – №1 С. 67-70.

5. Цыремпиллов П. Б., Константинова С. А. Воздействие пестицидов на биосинтез белка, состояние лизосомальных мембран и эффективность иммунизации животных // Бюл. Вост.-Сибирского НЦ СО РАМН. – 2009. – №2 (66). – С. 109-112.

6. Akhmedova S.M. Histological structure of rat heart in the early stages of ontogeny //European science review, Austria, Vienna, 2016. - № 5-6. - P. 30-33.

7. Calvert G., Rodriguez L., Prado J. Worker illness related to newly marketed pesticides--Douglas County, Washington, 2014. // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2015. – Vol. 64, №2. – P. 42-44.

8. Chan Y. C., Chang S. C., Hsuan S. L., Chien M. S., Lee W. C., Kang J. J., Wang S. C., Xiao J. W. Cardiovascular effects of herbicides and formulated adjuvants on isolated rat aorta and heart. Department of Food and Nutrition, Providence University, Taichung 433, Taiwan, ROC. // Toxicol In Vitro. – 2007. - №2. – P. 142-144.

#### КИНМИКС ТАЪСИРИДА МИОКАРД ДЕВОРИНИНГ ЎЗГАРИШИ

Ахмедова С.М., Миршарапов У.М., Тилиябов И.А.

**Мақсад:** илк постнатал даврда она сути орқали ўтган пестицидлар таъсирида юрак миокарди деворини микроскопик, субмикроскопик ва морфометрик ўзгаришини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** илк постнатал онтогенез давридаги ҳар-хил ёшдаги 205 та каламуш юраги миокардидан олинган микротрепаратлар гистологик ва ультрамикроскопик усулларда текширилди ва таҳлил қилинди. **Натижа:** текширишлар натижаси шуни кўрсатадики, кинмикс ва кинмикс таъсирида бўлмачалар ва қоринчалар қалинлиги тажриба гуруҳида, назорат гуруҳига қараганда ўсишдан орқада қолади. Бу ўзгариш пестициднинг турига, каламушининг ёшига ва юракнинг қисмига боғлиқ. **Хулоса:** пестицидлар таъсирида юракнинг миокардида токсик миокардитга хос патоморфологик ўзгаришлар ривожланиши аниқланди.

**Калит сўзлар:** каламуш юраги, пестицидлар, постнатал онтогенез.

## ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ НА ДЕТОКСИЦИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ЕЕ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ

Иноятова Ф.Х., Рахманов А.Х., Курбанова Н.Н., Асланова А.Х.

## КАЛАМУШЛАРНИНГ ЖИГАРИНИ ДЕТОКСИКАЦИЯ ВАЗИФАСИГА ЎТКИР ТОКСИК ШИКАСТЛАНИШДА ЯНГИ ГЕПАТОПРОТЕКТОРЛАР ТАЪСИРИ

Иноятова Ф.Х., Рахманов А.Х., Курбанова Н.Н., Асланова А.Х.

## THE EFFECT OF NEW HEPATOPROTECTORS ON THE DETOXIFYING FUNCTION OF THE RAT LIVER IN ITS ACUTE TOXIC DAMAGE

Inoyatova F.Kh., Rakhmanov A.Kh., Kurbanova N.N., Aslanova A.Kh.

Ташкентская медицинская академияси

**Мақсад:** янги гепатопротекторлар кавергал, геранила ва катацина ўткир жигар шикастланиши моделини детоксикация қилувчи таъсирнинг молекуляр механизмларини қиёсий ўрганиш. **Материал ва усуллар:** 52 та эркак каламушларда 200 мг/кг дозада битта гелиотрин юбориш йўли билан актив токсик шикастланиш модели ишлаб чиқилди, 8 та каламуш интактной гуруҳ сифатида хизмат қилди. **Натижа:** ўткир токсик жигар шикастланишининг экспериментал фармакотерапияси янги препаратлар ёрдамида катацин ва геранил этаминал анестезия давомийлигини сезиларли қисқартиради, уларнинг фойдали жиҳатларини кўрсатиб берди. Ксенобиотикани биотрансформациялаш жараёнлари, унинг фаолияти карсилнинг машхур гепатопротекторидан кам эмас. Антигипоксант кавергал заиф таъсирга эга эди. **Хулоса:** ижобий ҳаракат механизми ўрганилган гиёҳванд моддаларни камайтириш билан боғлиқ перекис оксидланиш интенсификацияси липидлар жигар микросомал-цитозолик жигар фракциялари СОД ва каталазининг фаоллиги натижасида про- ва антиоксидант тизимда мувозанатни тиклаш.

**Калит сўзлар:** каламушлар, токсик жигар шикастланиши, янги гепатопротекторлар кавергал, геранил, катацин.

**Purpose:** a comparative study of the molecular mechanisms of the detoxifying effect of the new hepatoprotectors Caergal, Geranil and Catacin on the model of acute liver damage. **Material and methods:** in 52 mature rats, the males reproduced the model of acute toxic damage reproduced by a single injection of heliotrin in a dose of 200 mg / kg, 8 rats served as an intact group. **Results:** experimental pharmacotherapy of acute toxic liver damage with new drugs katatsin and geranil reliably shorten the duration of ethanaminal anesthesia, which indicates their beneficial effect on xenobiotic biotransformation processes, and is not inferior in its activity to Karsil. Antihypoxant cavergal had a weak effect. **Conclusions:** the mechanism of the positive effect of the studied drugs is associated with a decrease in the intensity of lipid peroxidation in the microsomal cytosolic fraction of the liver, an increase in the activity of SOD and catalase, as a result, by restoring the balance in the pro-and antioxidant system.

**Key words:** rats, toxic liver damage, new hepatoprotectors cavergal, geranyl, catacin.s

В регионе Центральной Азии поражения печени различного генеза среди различных форм патологии занимают ведущее место. Заболевания печени имеют тенденцию к хронизации и вызывают необратимые нарушения в функционировании всех систем организма. Это связано с тем, что печень представляет собой не только орган, в котором протекают центральные звенья обмена белков, липидов и углеводов, но и является барьером на пути всех чужеродных веществ, попадающих в организм человека (Вермель А.Е., 2005; Белякин С.А. и др., 2011; Ларькина М.С. и др., 2011; Калинин И.В., Петрук Н.А., 2011; Оковитый С.В. и др., 2012). Структурно-функциональные изменения в гепатоцитах, замедление синтетических процессов в них, нарушение обменных процессов ведут к снижению детоксикационной функции печени, накоплению эндо- и экзобиотиков в биологических средах. Развитие эндотоксинемии запускает полиорганную недостаточность, еще больше усугубляя течение основного заболевания (Аглетдинов

Э.Ф., Никоноров А.А., Камилев Ф.Х., 2009). Поэтому изучение молекулярных механизмов регуляции функциональной активности печени и ее метаболической адаптации к воздействию токсических агентов остается важным направлением современной экспериментальной и клинической гепатологии (Белякин С.А., Бобров А.Н., Плюснин С.В., 2011).

В связи с этим особую актуальность приобретает возможность медикаментозной коррекции поражений печени препаратами растительного происхождения (из флавоноидов, сапонинов, кумаринов, терпеноидов). Широкое применение нашли такие препараты как кавергал, эссенциале, силибор, силимарин, фосфоглив и др., обладающие разносторонним действием. Разработка, изучение механизма их гепатопротективного действия позволит не только расширить арсенал эффективных отечественных гепатопротекторов, но и внедрить их в клиническую практику. Несмотря на наличие различных по механизму действия гепатопротекторов, эффективность

их остается низкой, что диктует необходимость разработки новых высокоэффективных гепатопротекторов и изучение их механизма действия.

### Цель исследования

Сравнительное изучение молекулярных механизмов детоксицирующего действия новых гепатротекторов кавергала, геранила и катацина на модели острого поражения печени.

### Материал и методы

Исследования проводились на 60 половозрелых крысах-самцах. Модель острого токсического поражения (ОТГ) воспроизводили однократным введением гелиотрина в дозе 200 мг/кг массы животного у 52 крыс, 8 крыс служили интактной группой. Летальность в 1-3-и сутки составила 13,5%. О развитии токсического гепатита судили по активности АЛТ и АСТ, содержанию билирубина и его фракций в крови. На 3-и сутки введения токсиканта выжившие животные были разделены на 5 групп: 1-я (контроль) 12 крыс получали физиологический раствор в объеме 5 мл/кг массы, 2-я группа (сравнения) 10 животным вводили карсил, 3-я группа – 10 крысам вводили катацин, 4-я группа – 10 крысам вводили кавергал, 5-я группа – 10 крысам вводили кавергал. Препараты вводили внутривенно по 100 мг/кг в течение 12 дней ежедневно. Исследования детоксицирующей функции печени проводили в динамике путем оценки длительности этаминалового сна экспериментальных животных. К заключительному сроку введения препаратов животных забивали под рауш-наркозом с соблюдением правил, обозначенных Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). Выделяли микросомально-цитозольную фракцию печени дифференциальным центрифугированием в вакуумной центрифуге VAC-601. Интенсивность перекисного окисления липидов оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА) [1], определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) [13] и каталазы [11]. Полученные данные обрабатывали методом статистики с использованием компьютерной программ Statistica 5. Достоверными считали различия, удовлетворяющие  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Основным органом метаболизма в организме человека и млекопитающих является печень, главным образом, благодаря разнообразию и высокой активности ферментов биотрансформации, а также прохождения всех веществ, поступивших в желудочно-кишечный тракт, именно через печень до того, как они проникнут в общий кровоток [18]. Тончайшая сеть печеночных капилляров, огромная площадь контакта между кровью и поверхностью гепатоцитов, обеспечивающаяся микроворсинками базальной поверхности печеночных клеток, обуславливают высокую эффективность печеночной элиминации токсиканта на клеточном уровне [12,18].

Одним из тестов, позволяющих *in vivo* без нарушения внутриклеточной и клеточной интеграции оценивать детоксицирующую функцию печени экспериментальных животных, является продолжитель-

ность снотворного действия наркотических веществ (гексенала, этаминала натрия и др.), так как эти препараты, метаболизируясь в печени, теряют функциональную активность, что позволяет судить об их биотрансформации. Проведенные исследования показали удлинение продолжительности этаминалового наркоза у крыс с токсическим поражением печени более чем в 4 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с интактными животными (таб.). Выраженность этих изменений зависела от степени поражения гепатоцитов. Возможно, это связано со снижением содержания цитохромов P450 и b5, ингибированием активности ферментов амидопирин- и особенно анилингидроксилазы у животных с гелиотриновым поражением печени, что обуславливает снижение процессов биотрансформации ксенобиотиков (Inoaytova F.H., 1996).

Фармакотерапия гепатопротекторами в течение 6 дней приводила к укорочению продолжительности этаминалового наркоза. Более эффективными оказались катацин, геранил и карсил, под действием которых данный показатель был достоверно ниже, чем у нелеченых животных соответственно в 2,04 ( $p < 0,001$ ), 1,94 ( $p < 0,001$ ) и 1,89 ( $p < 0,001$ ) раза. В то же время положительного действия кавергала мы не наблюдали, так как разброс в группе был большой. Лишь у одной крысы отмечалось укорочение продолжительности тиопенталового наркоза. Несмотря на такие положительные эффекты изучаемых препаратов, они не обеспечивали полного восстановления детоксицирующей функции поврежденных гепатоцитов. Так эти показатели в группах животных, получавших катацин, геранил, кавергал и карсил, оставались достоверно выше, чем у интактных крыс соответственно в 2,06 ( $p < 0,001$ ), 2,16 ( $p < 0,001$ ), 3,98 ( $p < 0,001$ ) и 2,22 ( $p < 0,001$ ) раза.

### Таблица

**Продолжительность этаминалового сна, содержание МДА и активность ферментов антиоксидантной защиты у экспериментальных животных,  $M \pm m$ ,  $n=10-12$**

Группа животных	Этаминаловый наркоз (мин)	Содержание МДА, нмоль/мг белка	СОД, усл. ед./мин*мг белка	Каталаза, мкмольH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мин*мг белка
Интактная	72,8±8,3	0,244±0,011	0,178±0,012	0,219±0,011
ОТГ+физ.р-р P1	304,6±16,8 <0,001	0,498±0,024 <0,001	0,078±0,004 <0,001	0,121±0,008 <0,001
ОТГ+катацин P1 P2	149,3±13,3 <0,001 <0,001	0,307±0,021 <0,001 <0,01	0,139±0,010 <0,01 <0,001	0,175±0,012 <0,01 <0,01
ОТГ+геранил P1 P2	157,2±12,1 <0,001 <0,001	0,298±0,014 <0,001 <0,01	0,147±0,012 <0,05 <0,001	0,172±0,010 <0,01 <0,01
ОТГ+кавергал P1 P2	289,6±25,7 <0,001 >0,05	0,349±0,024 <0,001 <0,05	0,118±0,007 <0,001 <0,05	0,147±0,009 <0,001 <0,05
ОТГ+карсил P1 P2	161,3±7,04 <0,001 <0,001	0,324±0,019 <0,001 <0,01	0,129±0,009 <0,01 <0,01	0,153±0,011 <0,01 <0,05

**Примечание.** P1 – достоверно по сравнению с показателями интактных животных, P2 – достоверно по сравнению с контролем.

На наш взгляд, это связано с развитием гипоксии гепатоцитов, так как, согласно данным литературы, при остром поражении печени гелиотрином выявляются микроциркуляторные нарушения, проявляющиеся расширением диаметра сосудов, сни-

жением кровотока в них, агрегацией форменных элементов в сосудах, явлениями стаза, кровоизлияний и деструктивных изменений в паренхиме печени (Karimov Kh.Ya., Inoyatova F.H., Karabanovich A.K., 1995). В этих условиях циркуляторная и метаболическая гипоксия обуславливают усиление деструктивных процессов в биомембранах и, как следствие, интенсификацию ПОЛ, развитие дисбаланса между прооксидантной и антиоксидантной системами вследствие подавления активности антиоксидантных ферментных систем из-за распада и торможения синтеза их белковых компонентов, и в первую очередь, СОД, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и др. (табл.).

Нами было выявлено достоверное увеличение уровня МДА в 2,04 ( $p < 0,001$ ) раза у крыс с ОТГ относительно показателей интактных крыс. При этом активность ферментов СОД и каталазы достоверно снижались в 2,28 ( $p < 0,001$ ) и 1,81 ( $p < 0,001$ ) раза. Фармакотерапия катацином, геранилом, кавергалом и карсилом в течение 6 дней по сравнению с нелечеными животными приводила к уменьшению образования МДА в микросомально-цитозольной фракции гепатоцитов соответственно в 1,62; 1,67; 1,43 и 1,54 раза. Низкая активность СОД возросла в 1,78; 1,88; 1,51 и 1,65 раза, каталазы – в 1,45; 1,42; 1,21 и 1,26 раза. Как видно из полученных данных, изученные препараты в большей степени восстанавливали активность СОД. Однако полного восстановления активности ферментов антиоксидантной защиты не наблюдалось. Наиболее эффективными оказались геранил и катацин, в меньшей степени – кавергал.

На наш взгляд, это связано химической структурой этих соединений, так как они относятся к биофлавоноидам (Покровский В.М., Компаниец О.Г., 2008; Кравченко Л.В. и др., 2008; Николаев М.С. и др., 2012). Механизм их защитного действия связан с восстановлением клеточных мембран гепатоцитов, участием их в процессах молекулярного транспорта, деления и дифференцировки клеток, стимуляцией активности различных ферментных систем, антиоксидантным действием, замедлением синтеза коллагена и повышением активности коллагеназы, что лежит в основе их антифибротического эффекта (Киселев О.И. и др., 2006; Гейвандова Н.И. и др., 2008; Соколовская С.С. и др., 2008; Яковенко Э.П. и др., 2011).

Согласно данным литературы, мембраностабилизирующий эффект флавоноидов связан с взаимодействием с мембранами гепатоцитов, способностью их ингибировать активность САМФ, снижать содержание кальция внутри клетки, угнетать кальций-зависимый процесс активации фосфолипаз. По мнению В.Е. Новикова, Е.И. Климкиной (2005), метаболическое действие этой группы гепатопротекторов связано со стимуляцией биосинтеза белка и ускорением регенерации поврежденных гепатоцитов, обусловленными специфической стимуляцией РНК-полимеразы 1, активацией транскрипции и трансляции, что приводит к увеличению количества рибосом и активации биосинтеза структурных и функциональных белков. Вместе с тем они не действуют на скорость редупли-

кации и трансляции в измененных клетках с максимальной уровнем синтеза ДНК, что исключает возможность пролиферативного действия (Скакун Н.П., Шмамыко В.В., Охримович Л.М., 1995). Катацин обладает антигипоксантичным действием при различных формах гипоксии и по своей активности превосходит известные антигипоксантины. Кавергал содержит сумму проатоцианидов, относится к антигипоксантинам.

### Выводы

1. Экспериментальная фармакотерапия острого токсического поражения печени новыми препаратами катацин и геранил достоверно укорачивает продолжительность этиминального наркоза, что свидетельствует об их благоприятном влиянии на процессы биотрансформации ксенобиотиков. Катацин и карсил по своим антиоксидантным свойствам не уступают гепатопротектору карсилу. Антигипоксантин кавергал оказывал слабое действие.

2. Механизм их положительного действия связан со снижением интенсивности перекисного окисления липидов в микросомально-цитозольной фракции печени, повышением активности СОД и каталазы, как следствие – восстановлением баланса в про- и антиоксидантной системе.

### Литература

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1989. – №1. – С. 41-43.
2. Андерсон Ш.К., Поулсен К.Б. Атлас гематологии. – М., 2007. – С. 453, 489.
3. Арчаков А.И., Карузин И.Н., Тверитапов В.Н., Кокарева И.С. Гидроксирование производных анилина и аминокантипирина (1-фенил-2,3-диметил-аминопиперазолон-5) в эндоплазматическом ретикулуме печени // Биохимия. – 1975. – Т. 40, вып. 1. – С. 29-32.
4. Богуш Т.А., Богуш Е.А., Дурнов Л.А., Сыркин А.Б. Снижение токсичности и повышение эффективности противоопухолевой химиотерапии путем коррекции активности монооксигеназ печени: от эксперимента - в клинику // Вестн. РАМН. – 2002. – №1. – С. 37-42.
5. Гематология: Новейший справочник; Под ред. К.М. Абдулкадырова. – Москва; СПб: Сова, 2004. – 901 с.
6. Ибрагимов Н.Х. Клиника, патогенез и лечение поражений печени при хроническом миелолойкозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2010. – 21 с.
7. Ивашкин В.Т., Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В. и др. Лекарственно индуцированное поражение печени: универсальные структурные маркеры // Рос. журн. гепатол., гастроэнтерол. и колопроктол. – 2009. – №2. – С. 20-30.
8. Исроилов А.А. Особенности изменения метаболизма в эритроцитах при гипо- и апластических анемиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2012. – 20 с.
9. Каюмов А.А. Состояние микроциркуляции внутренних органов и реологических свойств крови в динамике развития экспериментальной гипоплазии кровяной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2011. – 19 с.
10. Коптева В.Д., Поспелова Т.И., Солдатова Г.С. Комплексная оценка кровообращения у больных гемобластомами // Актуальные вопросы современной медицины. – Новосибирск, 1997. – С. 252.
11. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Определение активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16-19.
12. Кочемасов В.В., Саутина В.О. Современное состояние исследований по гемобластомам // Вестн. РАМН. – 2006. – №12. – С. 17-21.
13. Мхитарян В.Г., Бадалян Г.Е. Влияние пероксидирован-



ных и непероксидированных ненасыщенных жирных кислот на активность супероксиддисмутазы // Журн. эксперим. и клин. медицины. – 1978. – №6. – С. 7-11.

14. Немцова Е.Р., Сергеева Т.В., Безбородова О.А., Якубовская Р.И. Антиоксиданты – место и роль в онкологии // Рос. онкол. журн. – 2003. – №5. – С. 48-53.

15. Поспелова Т.И. Клинико-функциональные и метаболические особенности поражения печени при некоторых формах гемобластозов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 1998. – 48 с.

16. Руководство по гематологии: В 3 т. – Т. 2; Под ред. А.И. Воробьева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Ньюдиамед, 2003. – 280 с.

17. Франциянц Е.М., Сидоренко Ю.С., Розсико Л.Я. Перекисное окисление липидов в патогенезе опухолевой болезни. – Ростов н/Д, 1995. – 176 с.

18. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. – 864 с.

19. Bast A., Nordhook J. Product inhibition during the hepatic N-demethylation of aminopyrine in the rat // Biochem. Pharmacol. – ГОД. – Vol. 30, №1. – P. 19-24.

20. Blair A., Purdue M.P., Weisenburger D.D., Baris D. Chemical exposures and risk of lymphocytic leukaemia // Brit. J. Haematol. – 2007. – Vol. 139, №5. – P. 753-761.

21. Lasure T., Miceli-Richard C., Sellam J. et al. Small hepatic vein involvement in IgG multiple myeloma: a very unusual pattern of liver infiltration // Virchows Arch. – 2007. – Vol. 450, №1. – P. 127-129.

22. Lowry O.N., Resebrough W.S., Farr L. Protein measurement with dolin reagent // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193, №4. – P. 265-275.

23. Omura T., Sato R. The carbon – monooxide binding pigment of liver micrisomes // J. Biol. Chem. – 1968. – Vol. 7. – P. 2370-2378.

24. Williams C.Y., Kamin H. Microsomal triphosphopyridine nucleotide – cetochrome c-reductases of liver // J. Biol. Chem. – 1961. – Vol. 237, №2. – P. 587-595.

## ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ НА ДЕТОКСИЦИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ЕЕ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ

Иноятова Ф.Х., Рахманов А.Х., Курбанова Н.Н., Асланова А.Х.

**Цель:** сравнительное изучение молекулярных механизмов детоксицирующего действия новых гепатротекторов кавергала, геранила и катацина на модели острого поражения печени. **Материал и методы:** у 52 половозрелых крыс-самцов воспроизвели модель острого токсического поражения воспроизвели однократным введением гелиотрина в дозе 200 мг/кг массы, 8 крыс служили интактной группой. **Результаты:** экспериментальная фармакотерапии острого токсического поражения печени новыми препаратами катацин и геранил достоверно укорачивают продолжительность этаминалового наркоза, что свидетельствует об их благоприятном влиянии на процессы биотрансформации ксенобиотиков, и по своей активности не уступает известному гепатопротектору карсилу. Антигипоксанта кавергал оказывал слабое действие. **Выводы:** механизм положительного действия изученных препаратов связан со снижением интенсивности перекисного окисления липидов в микросомально-цитозольной фракции печени, повышением активности СОД и каталазы, как следствие – восстановлением баланса в про- и антиоксидантной системе.

**Ключевые слова:** крысы, токсическое поражение печени, новые гепатротекторы кавергал, геранил, катацин.

## ВЛИЯНИЕ КАВЕРГАЛА НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТЕНКЕ СЕРДЦА КРОЛИКОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Исраилов Р.И., Хидоятова М.Р., Ярмухамедова Г.Х.

## МЕТАБОЛИК СИНДРОМЛИ КУЁНЛАРНИНГ ЮРАК ДЕВОРИДАГИ МОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАРГА КАВЕРГАЛНИ ТАЪСИРИ

Исраилов Р.И., Хидоятова М.Р., Ярмухамедова Г.Х.

## THE INFLUENCE OF A KAVERGAL ON THE MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE WALL OF THE HEART OF RABBITS WITH A METABOLIC SYNDROME

Israilov R.I., Khidoyatova M.R., Yarmuhamedova G.H.

Ташкентский институт усовершенствования врачей,  
Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** куёнларда метаболик синдром моделида юрак деворидаги морфологик ўзгаришларни ва кавергал билан ўтказилган даво самарадорлигини аниқлаш. **Материал ва усуллар:** Каримов Х.Я. ва авторлар тавсиясига кўра текширув 12 та куёнда метаболик синдром моделида ўтказилди. **Натижа:** микроскопик текширувлар натижасида эндокард ва миокард диффуз шикастланиш, кардиомиоцитларда паренхиматоз ёғ дистрофияси аниқланди. Куёнларда кавергал билан даволаш фониди дистрофик, дисциркулятор ўзгаришлар лимфоцитар-макрофагал инфильтрация ва миолиз камайди. Кавергалли МСнинг фармакотерапияси бу ўзгаришларнинг жиддийлигини сезиларли даражада камайтиради, эпикардия қисмида ёғ тўқимасида сезиларли даражада пасайиш кузатилди. **Хулоса:** метаболик синдромли беморларда кардиоваскуляр асоратларни мураккаб даволашга жалб қилиш тавсия этилади.

**Калит сўзлар:** метаболик синдром, морфологик ўзгаришлар, кавергал.

**Objective:** assessment of influence of kavergal on the morphological changes in the walls of heart of rabbits after modelling of metabolic syndrome. **Material and methods:** according to recommendations of Kh.Karimov et al on 12 rabbits reproduced model of metabolic syndrome. Kavergal had been injected in 6 rabbits and another 6 served as comparison group. **Results:** the metabolic syndrome characterized by lesion of the endocardium, myocardium and epicardium which is manifested myolysis, poly morphonuclear infiltration, dystrophy and vascular changes with the deposition of lipids in them. Pharmacotherapy of heart walls with Kavergal significantly reduces the severity of these changes, there is significant decrease in adipose tissue of the epicardium. **Conclusions:** is advisable to include in the complex treatment of cardiovascular complications in patients with metabolic syndrome.

**Key words:** metabolic syndrome, kavergal, morphological changes.

Сердце больного с метаболическим синдромом (МС) находится под воздействием взаимно усугубляющих нарушений утилизации глюкозы с развитием «энергетического голодания» клеток вследствие первично присутствующей инсулинорезистентности и вторичных нарушений, связанных сдвигами в липидном и углеводном обмене. Непосредственные причинные изменения при данном синдроме, развивающиеся в стенке артерий и сердца, до настоящего времени не изучены. Поэтому интерес представляют экспериментальные модели МС, позволяющие проследить развитие заболевания в динамике и оценить эффективность фармакотерапии на гистологическом уровне[5].

Одним из фармакологических путей решения этой проблемы явилось применение отечественного био-препарата кавергала, имеющего достаточно убедительную доказательную базу в числе антигипоксантов и антиоксидантов как в экспериментальной, так и в клинической терапии [1-3,6]. В состав этого препарата, получаемого при обработке коры молодых веток дуба, входит сумма проантоцианидинов – регуляторных полимерных флавоноидов с различной степенью полимеризации и молекулярной массой 1500:10000 УЕ (средняя молекулярная масса 8278 УЕ).

### Цель исследования

Оценка влияния кавергала на морфологические изменения стенки сердца животных с МС.

### Материал и методы

Эксперименты проведены на 12 кроликах-самцах массой 1600-2100 г. Модель МС воспроизводили согласно рекомендациям Х.Я. Каримова и соавт. [4]. На фоне МС животные получали лечение. В основную группу включены 6 кроликов, которым вводили кавергал, растворенный в дистиллированной воде, перорально в дозе 50 мг/кг массы, ежедневно в течение 30 дней. Остальные 6 кроликов служили группой сравнения. Животных забивали под эфирным наркозом путем декапитации через месяц от начала экспериментальной терапии. Материалом для гистологического исследования были кусочки сердечной мышцы и аорта кроликов.

Гистологические срезы, полученные на санном микротоме, после депарафинизации окрашивали гематоксилином и эозином, коллагеновые волокна выявляли по Ван-Гизону, углеводы – ШИК-реакцией, эластические волокна определяли по Вейгерту, ретикулярные волокна – по Футу.

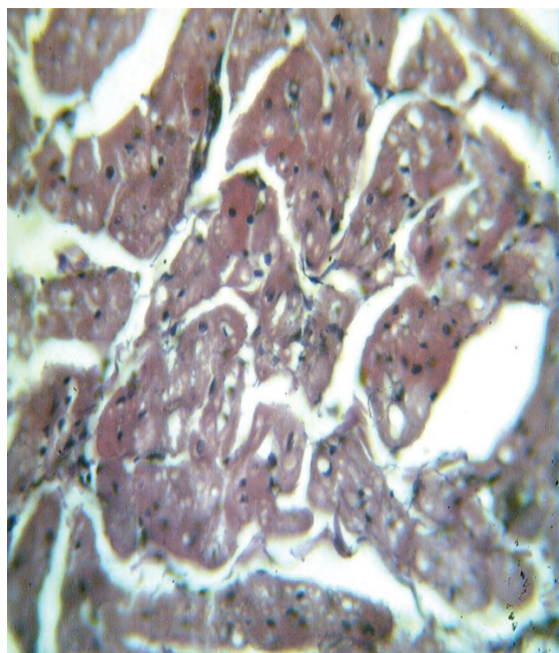
### Результаты обсуждения

У кроликов с МС патоморфологические изменения в виде дистрофических, деструктивных, воспалительных и дисрегенераторных поражений развивались как в эндокарде, так и в миокарде сердца. Морфологически в эндокарде сердца отмечался выраженный отек, мукоидное и фибриноидное набухание, что проявлялось метахромазией в виде миксаматоза волокнистых структур.

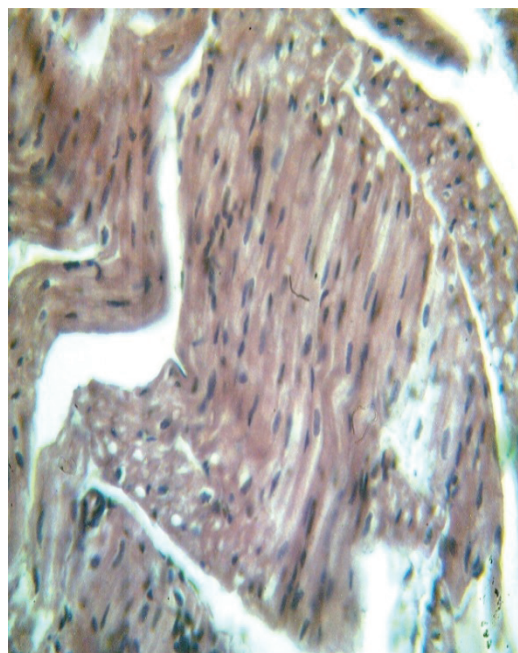
Дисциркуляторные, отечные и дистрофические изменения, которые имели диффузный характер, развивались и в миокарде. Микроскопически во всех отделах миокарда отмечались полнокровие сосудов, отек и разрыхление интерстициальной соединительной ткани. Характерным морфологическим изменением при МС было развитие в кардиомиоцитах (КМц) паренхиматозной жировой дистрофии, на которую указывало появление в саркоплазме КМц разнообразных липидогенных вакуолярных структур (рис. 1). Жировая дистрофия в миокарде местами осложнялась липидогенным миолизом КМц. При этом ядра КМц подвергались дистрофическим и дисрегенераторным изменениям в виде вакуолизации карิโอплазмы или деформирующей

гиперхромазии хроматина. В интерстиции некоторые гистиоцитарные клетки были гипертрофированными, вокруг них скапливалось некоторое количество лимфогистиоцитарных клеток. На отдельных участках миокарда, особенно в стенках предсердия, появлялись также очаги метаболического некроза КМц и пролиферация вокруг очага некроза лимфогистиоцитарных клеток в виде пролиферативного инфильтрата (рис. 2).

У кроликов с МС со стороны эпикарда сердца отмечалось выраженное увеличение жировой клетчатки, прорастание её в толщу миокарда. Это явление было наиболее выражено в стенках предсердий. Первоначально в составе имеющейся жировой ткани увеличилось количество жировых клеток, затем происходила метаплазия окружающей соединительной ткани в жировую, отмечалось прорастание её в окружающие ткани. В миокарде при этом отмечалось расширение интерстициальной соединительной ткани и замещение её жировыми клетками. В данных зонах липоматоза развивалась определённая атрофия КМц и очаговая паренхиматозная жировая дистрофия КМц (рис. 3).



**Рис. 1.** МС. Сердце, в миокарде разнокапельная паренхиматозная жировая дистрофия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: ок.10, об.40.

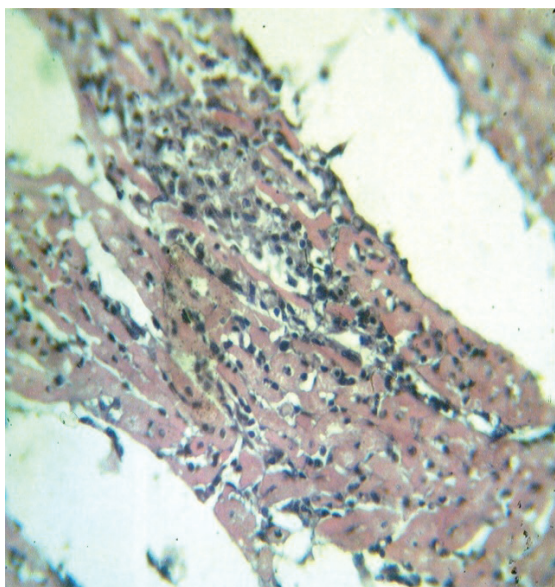


**Рис. 2.** МС. Сердце, очаги метаболического некроза и пролиферативного инфильтрата в стенке предсердия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: ок.10, об.40.

После лечения МС кавергалом в сердце кроликов объем патоморфологических изменений в виде дистрофических, деструктивных, воспалительных и дисрегенераторных поражений как в эндокарде, так и в миокарде сердца уменьшался. Под действием препарата происходит антиоксидантная стабилизация метаболизма как белкового, так и липидного обмена [1,2]. За счет этого нормализуются процессы перераспределения кислых гликозамингликанов, гидрофильности и проницаемости волокнистых структур, исчезает отек и разрыхление волокнистых структур. Микроскопически во всех отделах миокарда наблюдается умеренное полно-

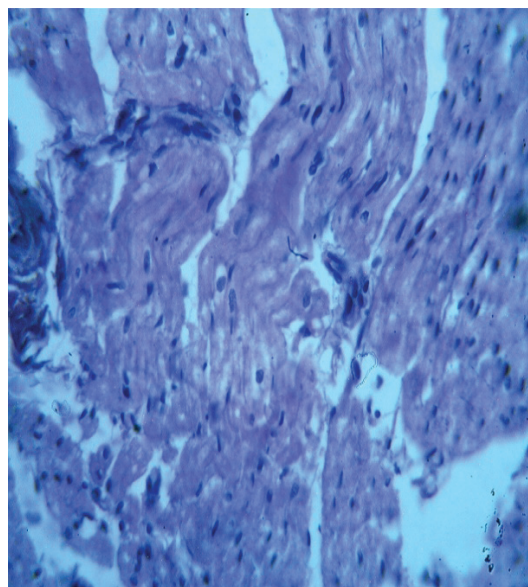
кровие сосудов, незначительный отек интерстициальной соединительной ткани. Было отмечено, что характерным морфологическим изменением при МС было развитие в КМц паренхиматозной жировой дистрофии, которая при лечении кавергалом несколько уменьшилась, морфологически в КМц исчезали липидные вакуоли. Небольшая мелкокапельная жировая дистрофия определялась лишь в стенке предсердий (рис. 4).

В интерстиции миокарда выявлялось умеренное скопление лимфогистиоцитарных клеток. Кроме того, не обнаружены очаги метаболического миолиза и некроза КМц (рис. 5).



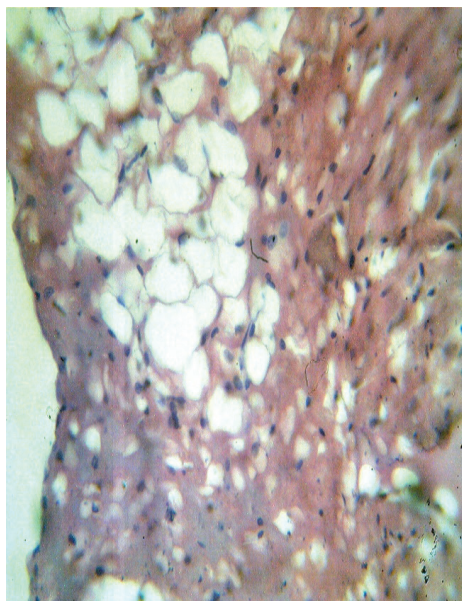
**Рис.3.** МС. Сердце, очаги метаболического некроза и пролиферативного инфильтрата в стенке предсердия. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув: ок.10, об.40.

На фоне лечения кавергалом со стороны эпикарда уменьшился объем ожирения сердца, морфологически



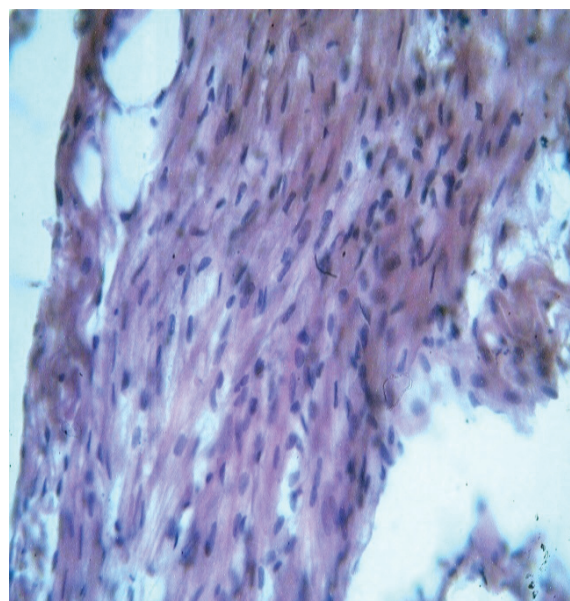
**Рис.4.** Лечение кавергалом. Сердце, умеренная гипертрофия гистиоцитарных клеток интерстиции миокарда. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув: ок.10, об.40.

под эпикардом уменьшилось количество жировых клеток, не отмечалось прорастания жира в миокард (рис. 6).



**Рис.5.** МС. Сердце, прорастание жировых клеток в миокард, атрофия и паренхиматозная жировая дистрофия кардиомиоцитов. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув: ок.10, об.40.

Таким образом, проведенное исследование показало наличие значительных изменений в миокарде в рамках метаболического синдрома, прежде всего стромы-сосудистых белковых дезорганизационных явлений, возможно, связанных с дисбалансом между резко возросшими потребностями в кислороде и субстратах метаболизма КМц и сниженным уровнем кровоснабжения. К тому же отмеченная выраженная жировая инфильтрация интерстиция миокарда при МС также затрудняет диффузию кислорода и субстратов из немногочисленных капилляров в рабо-



**Рис.6.** Лечение кавергалом. Сердце, единичные жировые клетки под эпикардом. Окраска: гематоксилин-эозин. Ув: ок.10, об.40.

чие клетки миокарда, что способствует нарушению трофики КМц, повреждению обменных процессов и в конечном итоге ведет к быстрому прогрессированию патологического процесса. Уменьшение паренхиматозной жировой дистрофии после фармакотерапии кавергалом возможно опосредованно связано со снижением синдрома липотоксичности и объясняется выраженными антиоксидантными его свойствами [4,5], кроме того снижение дистрофических и дисциркуляторных процессов может быть обусловлено доказанной способностью кавергала сни-

жать процессы дегенерации NO [4], соответственно предотвращать развитие эндотелиальной дисфункции и приводить к улучшению коронарного кровотока. Гиполипидемическое свойство кавергала приводит к снижению накопления триглицеридов и жирных кислот в мышечных клетках, нарушающих сократительную функцию миофибрилл, возможно этим и обусловлено снижение деструктивных процессов. Мы предполагаем, что отсутствие очагов некроза и миолиза КМц после фармакотерапии, вероятно связано с улучшением процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях клеток, с повышением связывания и захвата Ca<sup>2+</sup>, снижением перекисного окисления липидов и накопления их продуктов в миокарде. Исчезновение патоморфологических изменений возникших при МС в стенке сердца, позволяет констатировать выраженные органопротективные свойства кавергала.

#### Выводы:

1. МС характеризуется поражением эндокарда, миокарда и эпикарда, носящий диффузный характер, в основном это проявляется миолизом, полиморфно-ядерной инфильтрацией, дистрофией и сосудистыми изменениями, отложением в них липидов.

2. Фармакотерапия МС кавергалом существенно снижает дистрофические, дисциркуляторные изменения, уменьшает отложения жировых включений, лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации и миолиза, со стороны эпикарда отмечается значительное уменьшение жировой ткани.

3. Полученные результаты указывают на целесообразность включения кавергала в комплекс лечения сердечно-сосудистых осложнений у больных с МС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Метаболический синдром: эксперимент, клиника, терапия // Материалы III Международного симпозиума, Гродно, 2017. - С.220-232

2. Залялиева М.В., Меркушкина Т.А., Ахмеджанова З.И., Мирахмедова Н.Н., Хушбактова З.А. Влияние препарата кавергал на нейтрофильные гранулоциты в эксперименте // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2017. - №4. - С.19-20

3. Аляви А.Л., Даминов Б.Т., Кочовская И.В. Клиническая

эффективность комплексного лечения, включающего кавергал, у больных с хроническим пиелонефритом // Мед. журн. Узбекистана. - 2007. - №6. - С.21-25

4. Абдуллаев С.Ф., Шоалимова З.М., Исламова М.С. Влияние кавергала на показатели оксида азота у больных бронхиальной астмой с дыхательной недостаточностью различной степени // Фармацевтический журнал. - 2010. - №2. - С.74-76

5. Никишин А.Г. и др. Эффекты антиоксиданта кавергала у больных с инфарктом миокарда, получавших стрептокиназу // Вестник экстренной медицины. - 2009. - №4. - С.33-37

6. Каримов Х. Я., Мухаммедов Х. А., Юлдашев Н. М., Саидов С. А. Способ моделирования метаболического синдрома у кроликов. Патент (IAP 20050314) РУз.(2006)

### ВЛИЯНИЕ КАВЕРГАЛА НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТЕНКЕ СЕРДЦА КРОЛИКОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Исраилов Р.И., Хидоятова М.Р., Ярмухамедова Г.Х.

**Цель:** оценка влияния кавергала на морфологические изменения в стенке сердца кроликов после моделирования метаболического синдрома.

**Материал и методы:** у 12 кроликов согласно рекомендациям Х.Я. Каримова и соавт. была воспроизведена модель метаболического синдрома. 6 кроликам вводили кавергал, 6 животных служили группой сравнения. **Результаты:** метаболический синдром характеризуется поражением эндокарда, миокарда и эпикарда, которое проявляется миолизом, полиморфноядерной инфильтрацией, дистрофией и сосудистыми изменениями, отложением в них липидов. Фармакотерапия МС кавергалом существенно уменьшает выраженность этих изменений, со стороны эпикарда отмечается значительное уменьшение жировой ткани. **Выводы:** кавергал целесообразно включать в комплекс лечения сердечно-сосудистых осложнений у больных с метаболическим синдромом.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, морфологические изменения, кавергал.



## ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА РЕОАМБРАСОЛ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ГЕЛИОТРИНОВОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

Исроилов А.А.

## ЖИГАРНИНГ ГЕЛИОТРИНЛИ ШИКАСТЛАНИШИДА РЕАМБИСОЛНИ ЭНДОГЕН ИНТОКСИКАЦИЯ КЎРСАТКИЧЛАРИГА ТАЪСИРИ

Исроилов А.А.

## THE EFFECT OF RHEOAMBRASOL ON THE ENDOGENOUS INTOXICATION INDICES IN CASE OF HELIOTRIN LIVER DAMAGE

Israilov A.A.

Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови

**Мақсад:** жигарнинг гелиотринли шикастланиш моделида реамбисолни эндоген захарланишни барта- раф этиш самарадорлигини баҳолаш. **Материал ва усулар:** тадқиқотлар 170-200 г вазнли 80та эркак каламушларда олиб борилди. жигарнинг гелиотринли шикастланишида гелиотрин эритмасини бир маро- таба 40 мг/100 г миқдорда юборилиб чақирилди. Интакт гуруҳни лаборатор рациониди боқилган 8 та кала- машлар ташкил этди. **Натижа:** Яратилган янги Кребс ҳалқаси метаболити ва полисахаридлар тутувчи препарат реамбисол жигарнинг сусайган фармако-метаболик функциясини фаоллаштирди. Сичқонларнинг қониди плазма ва эритроцитлардаги ўрта молекулалар ва олигопептидлар миқдори сезиларли даражада пасаяди ва дезинтоксикацион хусусиятлари бўйича реосорбилактдан юқори бўлади. Реамбисол жигарда ге- патит билан зарарланган каламушларда токсемия ва интоксикация юқори кўрсаткичларини ишонарли пасайтиради. **Хулоса:** гелиотринли жигар зарралари моделида реамбисол жигарнинг фармакометаболик функциясини самарали оширади ва эндоген захарланиш индексларини камайтиради.

**Калит сўзлар:** жигар шикастланиши, реосорбилакт, реамбисол, эндоген захарланиш, жигарни детокси- ция қилиш, токсемия кўрсаткичлари.

**Objective:** to evaluate the efficacy of rheoambrosol in correcting endogenous intoxication on the model of heliotrin liver damage (HLD). **Material and methods.** Experiments were carried out on 80 male rats with an initial body weight of 170-200 g. Acute HLD was induced by a single subcutaneous injection of rats with a solution of heliotrin prepared at a rate of 40 mg per 100 g of body weight. The intact group consisted of 8 rats that were on a normal laboratory diet. **Results:** a new drug, reambrosol containing the natural metabolite of the Krebs cycle in combination with polysaccharides increases the low activity of the pharmaco-metabolizing function of the liver in case of its heliotrinic damage. It significantly reduces the level of medium-weight molecules and oligopeptides in the plasma and erythrocytes in the rats blood with heliotrin intoxication and its detoxification properties are superior than the reosorbilact. Reaombrasol reliably reduces high indices of toxemia and intoxication in rats with heliotrinic liver damage. **Conclusions:** on the model of heliotrinic, liver damage reambrosol effectively increases the pharmacological and metabolic function of the liver and reduces the indices of endogenous intoxication.

**Key words:** liver damage, rheosorbilact, reambrosol, endogenous intoxication, detoxifying function of the liver, indicators of toxemia.

Поражения печени протекают с развитием вы- раженной эндотоксинемии вследствие за- медления процессов детоксикации ксенобиотиков. Клинически это проявляется слабостью, затормо- женностью, головными болями, недомоганием, ги- пербилирубинемией и др., а в тяжелых случаях – выраженными диспептическими явлениями, тре- бующими проведения соответствующей дезинток- сикационной терапии с использованием колло- идных растворов [2]. В современной клинической практике наиболее часто применяются среднемоле- кулярные гидроксипроцеллюлозы и растворы сукци- нилированного или модифицированного жидкого желатина [8,10]. Особое значение имеют полисахар- идные, которые, помимо минимальной токсичности, обладают еще и цитопротекторными свойствами [9,11]. Эффективность средств инфузионной тера- пии определяется как специфичностью оказывае-

мого ими действия, так и полифункциональностью этой специфичности, что и определяет важность разработки препаратов комплексного действия.

В последнее время большое внимание уделяет- ся биоактивным полимерным комплексам, способ- ным восстанавливать метаболизм в клетках, влиять на жизнедеятельность организма в целом. Учёными Научно-исследовательского института гематоло- гии и переливания крови и Института химии рас- тительных веществ АН РУз разработано большое количество биологически активных веществ из рас- тительного сырья, способных регулировать жиз- недеятельность клеток [7,12]. Экономическая цен- ность данного класса веществ связана с их низкой стоимостью и высокой эффективностью. Включение в их состав янтарной кислоты предупреждает исто- щение системы энергообразования, восстанавлива- ет метаболизм клеток при различных патологиче-

ских состояниях [8]. Перспективным в этом плане является совместно созданный препарат реоамбрасол [6,11]. Однако эффективность его в плане детоксикации эндобиотиков и предупреждении развития эндотоксинемии не изучена.

#### Цель исследования

Оценка эффективности препарата реоамбрасол в коррекции эндогенной интоксикации на модели гелиотринового поражения печени (ГПП).

#### Материал и методы

Опыты проведены на модели ГПП, которую создавали у 80 крыс-самцов с исходной массой 170-200 г. Острое ГПП вызывали путем однократного подкожного введения крысам раствора гелиотрина, приготовленного из расчета 40 мг на 100 г массы [6]. Через 48 часов после введения токсиканта животные были разделены на группы: 1-я – контрольная (гелиотриновый гепатит) – 24 крысы, 2-я – 24 крысы с гелиотриновым гепатитом+инфузия реосорбилакта, 3-я – 24 крысы с гелиотриновым гепатитом+инфузия реоамбрасола. Инфузионную терапию проводили путем введения кровезаменителей в хвостовую вену крысам в дозе 5 мл/кг массы в течение 5 дней. Исследования осуществляли в динамике через 1, 3 и 5 суток от начала введения кровезаменителей. Интактную группу составили 8 крыс, находящихся на обычном лабораторном рационе.

Через 24 часа после заключительного введения препаратов животных погружали в этиминаловый сон по общепринятой методике, который отражает детоксицирующую функцию печени. Через 24 часа после этиминалового сна животных забивали под легким эфирным наркозом. В плазме и эритроцитах крови определяли показатели эндогенной интоксикации: уровень молекул средней массы (МСМ) [4], олигопептидов, сорбционную ёмкость эритроцитов (СЕЭ), рассчитывали индексы токсемии и интоксикации [1,3,5]. Цифровой материал обработан методом вариационной статистики. Статистическую обработку осуществляли с использованием программ Excel и Biostat. Критерием статистической значимости служило значение  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований показали, что у крыс с ГПП состояние было тяжелым. Животные были вялыми, заторможенными, отказывались от еды и воды, шерсть была взъерошенная, тусклая. Продолжительность этиминалового наркоза через 1, 3 и 5 суток после введения физиологического раствора на фоне острого ГПП удлинялась с 70,1±5,8 мин у интактных крыс соответственно до 288,3±16,8; 328,8±14,6 и 318,2±15,6 мин ( $p < 0,001$ ). У животных развились синдромы цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления и печеночно-клеточной недостаточности.

Наряду с этим, наблюдалось резкое увеличение показателей эндогенной интоксикации в плазме крови (табл. 1). Так, содержание МСМ в плазме в 1-е, 3-и 5-е сутки опыта статистически значимо возросло соответственно в 3,21; 4,57 и 4,5 раза, олигопептидов – в 2,92; 3,42 и 3,33 раза. Показатели индекса токсемии и интоксикации в 1-е сутки после

введения физиологического раствора достоверно возросло в 9,37 и 8,51 раза, на 3-и сутки – в 15,62 и 13,89 раза, на 5-и сутки – в 15 и 13,17 раза.

Таблица 1

Показатели эндогенной интоксикации плазмы крови у животных с ГПП и после инфузии кровезаменителей,  $M \pm m$

Группа	Срок наблюдения, сут	МСМ, усл. ед.	Олигопептиды, г/л	Индекс токсемии	Индекс интоксикации
Интактные		10,1±1,2	1,2±0,05	12,1±0,07	21,0±0,10
1-я	1	32,4±1,5 <sup>a</sup>	3,5±0,09 <sup>a</sup>	113,4±0,14 <sup>a</sup>	178,7±0,27 <sup>a</sup>
	3	46,2±2,1 <sup>a</sup>	4,1±0,08 <sup>a</sup>	189,4±0,19 <sup>a</sup>	291,8±0,62 <sup>a</sup>
	5	45,4±2,2 <sup>a</sup>	4,0±0,07 <sup>a</sup>	181,6±0,19 <sup>a</sup>	276,6±0,51 <sup>a</sup>
2-я	1	27,5±0,7 <sup>a</sup>	3,1±0,3 <sup>a</sup>	85,2±0,17 <sup>ab</sup>	116,7±0,30 <sup>ab</sup>
	3	31,8±0,8 <sup>ab</sup>	3,6±0,4 <sup>a</sup>	114,4±0,22 <sup>ab</sup>	180,2±0,54 <sup>ab</sup>
	5	23,2±0,6 <sup>ab</sup>	2,8±0,1 <sup>ab</sup>	64,9±0,06 <sup>ab</sup>	96,5±0,17 <sup>ab</sup>
3-я	1	23,5±0,7 <sup>ab</sup>	2,2±0,06 <sup>ab</sup>	51,7±0,14 <sup>ab</sup>	81,0±0,49 <sup>ab</sup>
	3	26,8±0,7 <sup>ab</sup>	3,0±0,06 <sup>ab</sup>	80,4±0,17 <sup>ab</sup>	122,7±0,57 <sup>ab</sup>
	5	13,8±0,7 <sup>ab</sup>	1,8±0,07 <sup>ab</sup>	24,8±0,05 <sup>ab</sup>	39,4±0,13 <sup>ab</sup>

Примечание.  $p < 0,05$ : а – по сравнению с исходным состоянием; б – по сравнению с данными животных с гелиотриновой интоксикацией; в – по сравнению с данными животных после инфузии реосорбилакта.

Учитывая, что эритроциты могут сорбировать токсины и выполнять транспортную функцию, нами также были изучены показатели эндогенной интоксикации в эритроцитах (табл. 2). Установлено накопление МСМ и олигопептидов в эритроцитах: в 2,59 и 2,83 раза в 1-е сутки, в 3 и 3,38 раза – на 3-и сутки, в 2,92 и 3,67 раза – на 5-е сутки. При этом СЕЭ достоверно увеличилась в 3,15; 3,84 и 3,57 раза, соответственно исследуемым суткам. При изучении индекса токсемии было установлено статистически значимое увеличение данного показателя соответственно в 7,34; 11,5 и 10,72 раза.

Таблица 2

Показатели эндогенной интоксикации в эритроцитах крови у животных с ГПП и после инфузии кровезаменителей,  $M \pm m$

Группа	Срок наблюдения, сут	МСМ, усл. ед.	Олигопептиды, г/л	Индекс токсемии	СЕЭ, %
Интактные		14,8±0,5	0,6±0,05	8,9±0,03	19,4±2,8
1-я	1	38,4±1,1 <sup>a</sup>	1,7±0,12 <sup>a</sup>	65,3±0,13 <sup>a</sup>	61,2±2,4 <sup>a</sup>
	3	44,5±1,1 <sup>a</sup>	2,3±0,15 <sup>a</sup>	102,4±0,18 <sup>a</sup>	74,5±3,9 <sup>a</sup>
	5	43,2±1,1 <sup>a</sup>	2,2±0,13 <sup>a</sup>	95,4±0,17 <sup>a</sup>	69,2±4,1 <sup>a</sup>
2-я	1	31,5±0,09 <sup>a</sup>	1,3±0,1 <sup>a</sup>	41,0±0,3 <sup>ab</sup>	43,4±2,5 <sup>a</sup>
	3	38,7±0,1 <sup>a</sup>	1,7±0,2 <sup>a</sup>	65,8±0,4 <sup>ab</sup>	48,5±2,6 <sup>ab</sup>
	5	26,3±1,1 <sup>ab</sup>	1,2±0,1 <sup>ab</sup>	31,6±0,11 <sup>ab</sup>	34,1±2,3 <sup>ab</sup>
3-я	1	26,6±1,1 <sup>ab</sup>	1,1±0,10 <sup>ab</sup>	29,3±0,12 <sup>ab</sup>	30,2±2,2 <sup>ab</sup>
	3	28,2±0,09 <sup>ab</sup>	1,5±0,07 <sup>ab</sup>	42,3±0,13 <sup>ab</sup>	33,4±2,1 <sup>ab</sup>
	5	16,2±1,3 <sup>ab</sup>	0,9±0,06 <sup>ab</sup>	14,6±0,08 <sup>ab</sup>	18,2±2,0 <sup>ab</sup>

Примечание. То же, что и к табл. 1.

О развитии эндогенной интоксикации судили по коэффициенту распределения МСМпл/МСМэр, который в 1-е, 3-и и 5-е сутки эксперимента статистически значимо возрос соответственно с 0,69±0,01 до 0,83±0,03; 1,04±0,04 и 1,05±0,03. Следовательно, при гелиотриновом поражении печени наблюдается развитие эндогенной интоксикации вследствие накопления токсичных метаболитов как в плазме крови, так и в эритроцитах. На наш взгляд, это связано с замедлением процессов биотрансформации ксенобиотиков.

После введения кровезаменителей на фоне резкого угнетения функциональной активности печени

состояние животных улучшилось, прекратилось слезотечение, слюноотечение, животные стали более активными. Полученные результаты коррелировали с показателями этаминалового наркоза, длительность которого после инфузии реосорбилакта сократилась соответственно в 1,32; 1,68 и 1,87 раза, при применении реоамбрасола – в 1,56; 2,12 и 2,57 раза. Наряду с этим, мы наблюдали уменьшение показателей синдромов цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления и печеночно-клеточной недостаточности, особенно при применении реоамбрасола. Следовательно, инфузионная терапия, восстанавливая фармако-метаболизующую функцию гепатоцитов, уменьшала также клинико-биохимические проявления поражения печени гелиотрином.

Подтверждением этого явились уменьшение содержания МСМ в плазме крови на 3-и и 5-е сутки после введения реосорбилакта соответственно в 1,35 и 1,96 раза по сравнению с нелечеными животными. Содержание олигопептидов достоверно снизилось лишь при 5-кратном введении препарата. Однако индексы токсемии и интоксикации уменьшились более выражено: в 1,33 и 1,53 раза при однократном, в 1,66 и 1,62 раза – при 3-кратном и в 2,8 и 2,87 раза – при 5-кратном введении реосорбилакта. Однако нормативных величин изучаемые показатели не достигли. Инфузия реоамбрасола также оказывала дезинтоксикационное действие: содержание МСМ через 1, 3 и 5 суток уменьшилось в 1,38; 1,72 и 3,29 раза, олигопептидов – в 1,59; 1,36 и 2,22 раза. Индексы токсемии и интоксикации снизились в 2,19 и 2,21 раза при однократном, в 2,36 и 2,38 раза – при 3-кратном и в 7,32 и 7,02 раза – при 5-кратном введении реоамбрасола, т.е. реоамбрасол оказывал более выраженное дезинтоксикационное действие, чем реосорбилакт.

Такая же направленность изменений наблюдалась и при изучении показателей токсемии в эритроцитах крови: значения МСМ и олигопептидов уменьшились лишь при 5-кратном применении, индексы токсемии и СЕЭ – при 3- и 5-кратном введении реосорбилакта. В отличие от этого, введение реоамбрасола оказалось более эффективным: при 1-, 3- и 5-кратном его введении содержание МСМ снизилось соответственно в 1,44; 1,58 и 2,67 раза, олигопептидов – в 1,54; 1,53 и 2,44 раза, индекс токсемии – в 2,23; 2,42 и 6,53 раза, СЕЭ – в 2,03; 2,23 и 3,8 раза, т.е. препарат оказался более эффективным, чем реосорбилакт.

Коэффициент распределения СМпл/СМэр после инфузии реосорбилакта при 1-, 3- и 5-кратном введении составил соответственно  $0,9 \pm 0,02$ ;  $0,8 \pm 0,01$  и  $0,89 \pm 0,01$ , все еще превышая нормативные значения. При применении реоамбрасола этот показатель в изучаемые сроки составил  $0,88 \pm 0,01$ ;  $0,95 \pm 0,02$  и  $0,79 \pm 0,01$  и был несколько ниже, чем у животных с ГПП, получавших реосорбилакт.

Таким образом, применение нового дезинтоксикационного препарата реоамбрасола при ГПП

приводит к снижению степени эндогенной интоксикации. Его действие более выражено, чем при применении реосорбилакта.

### Выводы

1. Созданный новый препарат реоамбрасол, содержащий естественный метаболит цикла Кребса в сочетании с полисахаридами, повышает низкую активность фармако-метаболизирующей функции печени при гелиотриновом его поражении.

2. Новый кровезаменитель реоамбрасол существенно снижает уровень молекул средней массы и олигопептидов в плазме и эритроцитах крови крыс с гелиотриновой интоксикацией и по своим дезинтоксикационным свойствам превосходит реосорбилакт.

3. Реоамбрасол достоверно уменьшает высокие индексы токсемии и интоксикации у крыс с гелиотриновым поражением печени. Более выражено его эффект проявляется при 5-кратном применении.

### Литература

1. Афанасьева А.Н. Сравнительная оценка уровня эндогенной интоксикации у лиц разных возрастных групп // Клини. лаб. диагностика. – 2004. – №6. – С. 11-12.
2. Буланов А.Ю., Городецкий В.М., Шулуток Е.М. Коллоидные объемозамещающие растворы и гемостаз. – М., 2003. – 187 с.
3. Валиев А.Р. Диагностические критерии эндогенной интоксикации при почечной недостаточности у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2012. – 20 с.
4. Васильева Л.А., Лопаткин О.П., Морозов Ю.Е. Определение тяжести эндогенной интоксикации по уровню среднемолекулярных пептидов // Суд.-мед. экспертиза. – 2004. – №4. – С. 18-21.
5. Гончаренко М.С., Семко Г.А., Гладкая Е.А. Оптимизация обследования здоровья школьников путем использования диагностики эндогенного токсикоза и антиоксидантной защиты // Валеология. – 2011. – №3. – С. 11-14.
6. Каримов Х.Я., Шевченко Л.И., Рахманбердиева Р.К. и др. Применение полисахаридных комплексов из растительного сырья в составе кровезаменителей // Мед. журн. Узбекистана. – 2012. – №6. – С. 88-91.
7. Каримов Х.Я., Шевченко Л.И., Рахманбердиева Р.К., Алимов Т.Р. Влияние кровезаменителя, содержащего полисахарид К3, на течение интоксикации гелиотрином в эксперименте // Мед. журн. Узбекистана. – 2014. – №3. – С. 88-91.
8. Кондрашева М.Н., Каминский Ю.Т. и др. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве. – Пушкино: ОНТИРАМН, 1996. – 300 с.
9. Рахманбердиева Р.К., Рахимов Д.А., Нигматуллаев А. Способ получения полисахарида для создания на его основе среды градиента плотности: Патент JAPN<sup>o</sup> 04111 // Расмий ахборотнома. – 2010. – №3. – С. 5.
10. Стельмах В.В., Радченко В.Г., Козлов В.К. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах // Науч.-практ. журн. – 2011. – №2. – С. 67-71.
11. Шевченко Л.И., Каримов Х.Я. Функционально-метаболические изменения при экстраемальных состояниях и коррекция их кровезаменителями. – Ташкент: Pasa Star, Elpress, 2014. – 175 с.
12. Шевченко Л.И., Рахманбердиева Р.К., Алимов Т.Р. и др. Влияние новых кровезаменителей с полисахаридным комплексом (К1, К2, К3) на развитие эндогенной интоксикации при гелиотриновом отравлении // Бюл. Ассоц. врачей Узбекистана. – 2014. – №4. – С. 53-57.



**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА РЕОАМБРАСОЛ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ГЕЛИОТРИНОВОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ**

Исроилов А.А.

**Цель:** оценка эффективности реоамбрасола в коррекции эндогенной интоксикации на модели гелиотринового поражения печени. **Материал и методы:** опыты проведены на 80 крысах-самцах с исходной массой тела 170-200 г. Острое гелиотриновое поражение печени вызывали путем однократного подкожного введения крысам раствора гелиотрина, приготовленного из расчета 40 мг на 100 г массы тела. Интактную группу составили 8 крыс, находящиеся на обычном лабораторном рационе. **Результаты:** новый препарат реоамбрасол, содержащий естественный метаболит цикла Кребса в сочетании с полиса-

харидами, повышает низкую активность фармако-метаболизирующей функции печени при гелиотриновом ее поражении. Он существенно снижает уровень молекул средней массы и олигопептидов в плазме и эритроцитах крови крыс с гелиотриновой интоксикацией и по своим дезинтоксикационным свойствам превосходит реосорбилакт. Реоамбрасол достоверно уменьшает высокие индексы токсемии и интоксикации у крыс с гелиотриновым поражением печени.

**Выводы:** на модели гелиотринового поражения печени реоамбрасол эффективно повышает фармакометаболизирующую функцию печени и снижает показатели эндогенной интоксикации.

**Ключевые слова:** поражение печени, реосорбилакт, реоамбрасол, эндогенная интоксикация, детоксицирующая функция печени, показатели токсемии.



## ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ И СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА БАКСЕРГЕЛЬ

Камилова И.А.

### БАКСЕРГЕЛЬ ПРЕПАРАТИНИНГ ЎТКИР ВА СУБХРОНИК ТОКСИКЛИГИНИ ЎРГАНИШ

Камилова И.А.

### THE STUDY OF ACUTE AND SUBCHRONIC TOXICITY OF THE DRUG BAKSERGEL

Kamilova I.A.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** Баксергель янги препаратнинг яллиғланишга қарши актив ва субхроник токсиклигини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** актив токсикликни баҳолаш, терининг резорбтив таъсирини ўрганиш, теридаги маҳаллий тирнаш хусусияти таъсирини ва кўзининг шиллиқ қаватларида тирнаш хусусияти таъсирини, ва кумуш нанопартикулар – 0,001% ва карбоксиметилцеллюлоз (КМЦ) – 2,0% ни ташкил этадиган Баксергель янги дори яллиғланишга қарши дори воситасини сенсбилизациялаш эффекти кумулятив хусусиятларининг таърифи. **Натижа:** ўткир ва субхроник токсикологик тадқиқотлар натижаларига кўра, Баксергель кумушига асосланган маҳаллий препаратнинг кам токсиклиги, тери резорбтивлиги, маҳаллий тирнаш хусусияти берувчи, сезувчанлик, анафилактик таъсир мавжудлиги, кумулятив таъсирнинг йўқлиги аниқланди. **Хулоса:** маҳаллий фармацевтика агенти Баксергель тиббиётнинг турли соҳаларида кенг тарқалган клиник фойдаланиш учун тавсия этилади.

**Калит сўзлар:** гиёҳванд моддалар, захарли моддалар, резорбтив тери, маҳаллий таъсирлантирувчи, сезувчанлик таъсири, анафилактик тоген, кумулятив, аллергия таъсир.

**Objective:** To assess the acute and subchronic toxicity of the new drug anti-inflammatory agent Baksergel. **Material and methods:** acute toxicity assessment, skin resorptive action, local irritant effect on the skin and irritant action on the mucous membranes of the eyes, as well as determination of the sensitizing effect and cumulative properties of the new drug anti-inflammatory agent Baksergel, which consists of silver nanoparticles - 0.001% and carboxymethylcellulose (CMC) - 2.0%. **Results:** According to the results of acute and subchronic toxicological studies, the low toxicity of the domestic drug based on silver Baksergel, the absence of skin resorptive, local irritant, sensitizing, anaphylactogenic effect, the absence of cumulative effect was established. **Conclusions:** The new domestic drug agent Baksergel recommended for widespread clinical use in various fields of medicine. **Conclusions:** The new domestic drug agent Baksergel recommended for widespread clinical use in various fields of medicine.

**Key words:** drugs, toxicity, skin-resorptive, local irritant, sensitizing effect, anaphylactogenic, cumulative, allergenic effects.

Внедрение современных лекарственных средств (ЛС) в клиническую практику возможно лишь при условии детального изучения их эффективности и безопасности на этапе экспериментальных (доклинических) исследований [1,2]. Для установления характера и выраженности повреждающего действия фармакологических веществ на организм экспериментальных животных и оценки их безопасности требуется проведение токсикологических исследований [1,2,6,7]. Изучение общей токсичности позволяет оценить переносимость и токсичность доз ЛС, а также определить основные органы и системы организма, наиболее подверженные повреждающему действию этих средств [1,3-6].

#### Цель исследования

Оценка острой и субхронической токсичности нового лекарственного противовоспалительного средства Баксергель, в состав которого входят наночастицы серебра – 0,001% и карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) – 2,0%.

В задачи исследования входили: оценка острой токсичности, изучение кожно-резорбтивного действия, местно-раздражающего действия на кожу и раздражающего действия на слизистые оболочки глаз, а

также определение сенсбилизующего действия и кумулятивных свойств препарата.

#### Материал и методы

Острую внутрижелудочную токсичность препарата изучали на 60 белых мышах обоего пола массой 10-20, разделённых на 6 групп по 10 особей в каждой, получивших внутрижелудочно дозу препарата соответственно 2000, 2500, 3000, 3500 и 4000 мг/кг массы. 10 мышей, не получивших препарат, составили контрольную группу. При оценке токсичности препарата учитывали максимально-переносимую и абсолютно-смертельную дозы. Расчёт ошибки проводился по методу Миллера – Трейтнера с определением ЛД<sub>84</sub> и ЛД<sub>16</sub>. Величину ЛД<sub>50</sub> вычисляли при проведении статистической обработки полученных данных по В.Б.Прозоровскому.

Кожно-резорбтивное действие изучали на белых крысах массой 140-160 г путём погружения 2/3 хвоста животного в препарат на 4 часа при температуре 28-30°C.

Исследование однократного местно-раздражающего действия на кожу осуществлялось путем нанесения на выстриженный участок кожи крыс размером 2x2 см препарата на 4 часа. Реакция кожи

регистрировалась по окончании экспозиции, через 1 и 16 часов после аппликации.

Оценка однократного местно-раздражающего действия на слизистые глаз осуществлялась на кроликах, для чего в конъюнктивальный мешок левого глаза 3 животных вносили 2 капли препарата. Правый глаз служил контролем.

Изучение алергизирующих свойств проводили согласно «Методическим рекомендациям по оценке алергизирующих свойств лекарственных средств». Выполнена серия экспериментов с участием 30 морских свинок и 30 мышей обоего пола. Для исследования алергенности препарат вводили подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутрикожно в различных дозах курсом и однократно.

Для изучения многократного местно-раздражающего действия проведен хронический эксперимент на 26 белых крысах массой 130-140 г, на выстриженный участок кожи которых Баксергель наносился ежедневно в течение месяца. Контрольная группа – 26 интактных животных.

Критериями токсичности служили поведение, выживаемость, время наступления смертельных исходов, появление симптомов интоксикации, местные изменения на коже, динамика массы животного, «норковый рефлекс». Содержание эритроцитов, гемоглобина и лейкоцитов периферической крови определяли общепринятыми методами, биохимические исследования: активность щелочной фосфатазы, АСТ и АЛТ, содержание общего и прямого билирубина сыворотки крови – с помощью тест наборов НИИХОЛ РУз. Гематологические показатели и норковый рефлекс определяли 1 раз в неделю, биохимические исследования и определение длительности гексеналового сна проводили 1 раз в 2 недели.

После завершения срока наблюдения проводили эвтаназию с последующей некропсией тел всех выживших животных, включая контрольных. Во время некропсии отбирали головной мозг, легкие, сердце, печень, почки, селезенку, надпочечники, желудок, поджелудочную железу, толстый и тонкий кишечник, яичко. Материал фиксировали в 12% формалине, проводили через спирты восходящей концентрации, заливали в парафин и окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты обрабатывали методом вариационной статистики с расчётом средней арифметической ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $\delta$ ) и ошибки средней ( $m$ ); рассчитывались относительные величины (%). Статистическую значимость различий оценивали по критерию Стьюдента ( $t$ ) с вычислением средней ошибки ( $P$ ). За статистически значимые различия принимали уровень достоверности  $p \leq 0,05$ .

#### Результаты исследования

Изучение острой токсичности Баксергеля показало, что введение подопытным животным препарата в дозе 2000 мг/кг не приводило к изменению их поведения и функционального состояния. При увеличении дозы животные становились вялыми, малоподвижными, гиперреагировали на воздействие внешних раздражителей: громкие звуки, стук по столу, раздражение хвоста. У животных снижался аппетит, некоторые из них

отказывались от пищи, животные становились неопытными, шерсть взъерошенной. Гибель животных наступала от остановки дыхания. Максимально-переносимая доза препарата установлена на уровне 2000 мг/кг массы; а абсолютно-смертельная – 4000 мг/кг. Среднесмертельная доза (ЛД50) препарата Баксергель составила 3150 (3420,5-2874,6) мг/кг. Таким образом, по классификации лекарственных средств по токсичности Баксергель относится к малотоксичным препаратам.

Изучение кожно-резорбтивного действия на кожу и однократного местно-раздражающего действия на кожу показало отсутствие кожно-резорбтивного действия. Животные оставались активными, охотно поедали корм, адекватно реагировали на внешние раздражители, раздражения кожных покровов, симптомов интоксикации и гибели не отмечалось. Установлено отсутствие местно-раздражающего действия препарата на кожу.

Оценка однократного местно-раздражающего действия на слизистые оболочки глаз показала, что после внесения препарата в конъюнктивальный мешок в течение 7 дней признаки раздражения отсутствовали, состояние век, склеры, роговицы, ширина зрачка опытного глаза соответствовали контрольным показателям. Препарат не оказывал раздражающее действие на слизистые глаз.

Введение препарата не приводило к усилению интенсивности системной реакции анафилаксии у животных опытных групп. Однократное введение Баксергеля не вызывало реакции воспаления на коже у мышей опытных групп. При иммунизации препаратом морских свинок алергической реакции замедленного типа не наблюдалось. При исследовании сенсibiliзирующего действия препарата путем 20 накожных аппликаций развития покраснения или отека кожи на месте нанесения Баксергеля не отмечалось. «Баксергель» в изученных дозировках и в выбранных условиях эксперимента не обладает алергизирующими свойствами.

Исследование многократного местно-раздражающего показало, что за время эксперимента состояние опытных животных не нарушалось, симптомов интоксикации и гибели животных не наблюдалось. Внешний вид и шерстный покров животных не изменялись, животные охотно поедали корм, были активны, адекватно реагировали на внешние раздражители. Прирост массы животных опытных групп не отличался от такового в контроле. Значимых различий состояния «норкового» рефлекса не обнаружено.

В течение эксперимента у животных опытной и контрольной групп наблюдались физиологические колебания уровня гемоглобина, количества эритроцитов и лейкоцитов, однако статистически значимых межгрупповых различий не обнаружено ( $p \geq 0,05$ ). Длительность гексеналового сна свидетельствует об отсутствии гепатотоксического действия.

При проведении биохимического анализа было отмечено, что активность щелочной фосфатазы, АСТ и АЛТ в сыворотке крови экспериментальных животных существенно не отличались ( $p > 0,05$ ) от контрольных значений, что исключает возможность цитолитического действия препарата. Анализ полу-

ченных данных указывает на отсутствие статистически значимых различий ( $p \geq 0,05$ ) в содержании в крови как прямого, так и общего билирубина.

Макроскопические и гистоморфологические исследования показали, что тела животных, длительно получавших Баксергель, не имеют видимых макроскопических отклонений от контроля. Грудные железы самок без опухолевидных образований и уплотнений, наружные половые органы самцов без деформаций. При вскрытии органы грудной клетки, брюшной полости и черепной коробки без изменений. В массе внутренних органов животных опытной и контрольной групп различия не выявлены. Микроскопические исследования тканей внутренних органов и головного мозга показали отсутствие различий в их гистоархитектонике, признаков изменений воспалительного или деструктивного характера внутренних органов животных сравниваемых групп также не обнаружено. Структурные особенности исследованных тканей отражают нормальную функциональную активность внутренних органов.

Таким образом, гистоморфологические исследования органов и тканей животных контрольной и опытной групп показали, что препарат Баксергель при длительном воздействии на кожу патологических изменений в организме не вызывает.

#### Заключение

Результаты экспериментальных исследований острой токсичности препарата серебра Баксергель показали, что максимально-переносимая доза препарата равна 2000 мг/кг массы, а абсолютно смертельная составляет 4000 мг/кг. Среднесмертельная доза (ЛД<sub>50</sub>) препарата Баксергель равна 3150 (3420,5-2874,6) мг/кг. Таким образом, по классификации лекарственных средств по токсичности Баксергель относится к малотоксичным препаратам.

Установлено отсутствие кожно-резорбтивного действия и местно-раздражающего действия препарата на кожу и местно-раздражающего действия на слизистые оболочки глаз. Препарат Баксергель не обладает аллергизирующими свойствами.

По результатам экспериментальных исследований субхронической токсичности установлено, что ежедневное в течение месяца нанесение препарата не приводит к появлению симптомов интоксикации и гибели животных. В течение всего срока исследований гематологические и биохимические показатели не менялись, что указывает на отсутствие токсического действия на головной мозг, печень. Гистоморфологических изменений внутренних органов не обнаружено.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что препарат Баксергель и его компонент карбоксиметилцеллюлоза – малотоксичные вещества. Отсутствие кожно-резорбтивного и местно-раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки глаз, сенсibilизирующих и анафилактикогенных свойств, а также кумулятивного эффекта позволяет рекомендовать новое отечественное фармсредство Баксергель для широкого клинического использования в различных областях медицины.

#### Литература

1. Гуськова Т.А. Доклиническое токсикологическое изучение лекарственных средств как гарантия безопасности проведения их клинических исследований // Токсикол. вестн. – 2010. – №5 (104). – С. 2- 6.
2. Миронов А.Н. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – Т. 1. – М., 2012. – 944 с.
3. Павлють Т.О., Благунов Е.В., Калиновская Е.И., Маньковская С.В. Изучение острой токсичности лекарственного средства альфосцерата // Ин-т физиологии Нац. АН Беларуси. – 2014. – Т. 2 (94). – С. 79-89.
4. Сергеева Е.О., Саджая Л.А., Скульте И.В. Изучение влияния препаратов «Суппозитории с хлоргексидина биглюконатом 16 мг» и Гексикон® на показатели периферической крови // Науч. альманах. – 2017. – №2-3 (28). – С. 384-289.
5. Таргорская Е.И., Антипова О.А., Мелик-Касумов Т.Б. Сравнительное исследование подострой (субхронической) токсичности тестируемого и оригинального лекарственного средства на основе гидрохлортиазида // Вестн. фармации Витебского гос. мед. ун-та. – 2015. – №3 (69). – С. 92-98.
6. Усов К.И. Фармакологическая толерантность крыс к изониазиду в условиях эксперимента // Сборник научных трудов Ангарского государственного технического университета. – 2017. – №14. – С. 233-235.
7. Филипенко Н.Г., Поветкин С.В. Методические основы проведения клинических исследований и статистической обработки полученных данных. – Курск, 2010. – 26 с.

#### ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ И СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА БАКСЕРГЕЛЬ

Камилова И.А.

**Цель:** оценка острой и субхронической токсичности нового лекарственного противовоспалительного средства Баксергель. **Материал и методы:** проведена оценка острой токсичности, изучение кожно-резорбтивного действия, местно-раздражающего действия на кожу и раздражающего действия на слизистые оболочки глаз, а также определение сенсibilизирующего действия и кумулятивных свойств нового лекарственного противовоспалительного средства Баксергель, в состав которого входят наночастицы серебра – 0,001% и карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) – 2,0%. **Результаты:** по результатам острых и субхронических токсикологических исследований установлена низкая токсичность отечественного препарата на основе серебра Баксергеля», отсутствие кожно-резорбтивного, местно-раздражающего, сенсibilизирующего, анафилактикогенного действия, отсутствие кумулятивного эффекта. **Выводы:** новое отечественное фармсредство Баксергель рекомендуется для широкого клинического использования в различных областях медицины.

**Ключевые слова:** лекарственные средства, токсичность, кожно-резорбтивное, местно-раздражающее, сенсibilизирующее действие, анафилактикогенный, кумулятивный, аллергизирующий эффекты.

## ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА РЕОАМБРАСОЛ НА ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА И ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ШОКЕ

Каримов Х.Я., Шевченко Л.И., Исроилов А.А., Алимов Т.Р.

## ГЕМОРРАГИК КАРАХТЛИКДА РЕАМБИСОЛНИ СУЯК КЎМИГИ ХУЖАЙРАЛАРИ ВА ЭРИТРОЦИТЛАРНИНГ ФУНКЦИОНАЛ-МЕТАБОЛИК КЎРСАТКИЧЛАРИГА ТАЪСИРИ

Каримов Х.Я., Шевченко Л.И., Исроилов А.А., Алимов Т.Р.

## THE INFLUENCE OF REAMBISOL ON FUNCTIONAL AND METABOLIC PARAMETERS OF BONE MARROW CELLS AND ERYTHROCYTES IN HEMORRHAGIC SHOCK

Karimov Kh.Ya., Shevchenko L.I., Isroilov A.A., Alimov.T.R.

Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови

**Мақсад:** геморрагик карахтлик моделида реамбисолни суяк кўмиги ва эритроцитлар функционал-метаболик кўрсаткичларини тиклашдаги самарадорлигини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** 20 та кўёнларда геморрагик карахтлик Уиггерс усулида чақирилди. Гемокорректорлар қон томирга 40 мл/кг миқдорда юборилди. **Натижа:** геморрагик карахтлик моделида реосорбилакт кучли гемодинамик таъсир этиб, унинг фаоллиги реосорбилактникидан фарқланмади. Улар, айниқса реамбисол, кўмик хужайраларида гем синтезини бошқарувчи ферментларини тиклайди, эритроцитларда гем синтезининг оралиқ маҳсулотлари тўпланишини олдини олади, эритроцитлар парчаланишини камайтиради, бу эса қонда билвосита билирубинни сусайтиради ва камқонлик ривожланиш хавфини олдини олади. Антиоксидант ҳимоя ферментлар фаоллигини оширади, ва реосорбилакта нисбатан унинг антиоксидант хусусияти юқори. **Хулоса:** реамбисол геморрагик карахтлиги моделида суяк кўмиги хужайралари ва эритроцитларнинг функционал-метаболик кўрсаткичлари ижобий таъсир этади.

**Калит сўзлар:** геморрагик карахтлик, реосорбилакт, реамбисол, гемокорректорлар, суяк кўмиги хужайралари, гем синтези, ёғларнинг перекисли оксидланиши.

**Objective:** evaluation the effectiveness of rheoambrosol in correcting the functional and metabolic parameters of bone marrow cells and red blood cells on a hemorrhagic shock model. **Material and methods:** hemorrhagic shock model in 20 rabbits reproduced according to the Wiggers method. Infusion of hemoprotectors carried out at a dose of 40 ml / kg of animal weight. **Results:** rheosorbilact has a pronounced hemodynamic effect in hemorrhagic shock and in its activity is not inferior to reosorbilact. Preparations, especially rheoambrosol, stabilizes the activity of heme synthesis regulatory enzymes in bone marrow cells, preventing the accumulation of heme synthesis intermediates in erythrocytes, reduces erythrocyte lysis, which is manifested by a decrease in high levels of indirect bilirubin, thereby reducing the risk of anemia. In terms of its antioxidant properties, the studied drug is superior to the well-known hemocorrector rheosorbilact. **Conclusions:** rheoambrosol in animals with hemorrhagic shock corrects the functional and metabolic parameters of bone marrow cells and erythrocytes.

**Key words:** hemorrhagic shock, reosorbilact, reoambrosol, hemocorrectors, bone marrow cells, heme synthesis, lipid peroxidation.

Эффективность средств инфузионной терапии определяется как специфичностью оказываемого ими действия, так и полифункциональностью этой специфичности, что указывает на важность разработки препаратов комплексного действия [17]. Повышение эффективности лечебного процесса может быть достигнуто благодаря созданию и внедрению в практику таких кровезамещающих средств, которые обладали бы широкими функциональными возможностями, позволяющими осуществлять одновременное комплексное корригирующее воздействие на множественные и, как правило, взаимосвязанные негативные проявления патологического процесса, характерные для терминальных состояний [16,17]. Для создания таких кровезамещателей широко используются естественные метаболиты цикла Кребса, в частности янтарная кислота, которая эффективнее всех работает в условиях гипоксии [7,8,13]. В экспериментальных и клинических исследованиях доказана высокая эффективность суццината натрия при гипоксии [7,11,14].

Разработка кровезамещателей, обеспечивающих коррекцию различных функций организма при лечении шока, – одно из важнейших направлений исследований по повышению эффективности инфузионной терапии. Обладая высокой реологической активностью, коллоидные кровезамещатели являются эффективным средством восстановления микроциркуляции [16,18]. Вместе с тем длительный опыт работы с этими средствами выявил ряд существенных недостатков, связанных, прежде всего, с возможностью неблагоприятного влияния на адгезивно-агрегационные характеристики форменных элементов крови и систему гемостаза [3].

В связи с этим особое значение приобретают работы с использованием полисахаридов, обладающих цитопротекторными свойствами [2,6,12]. В этом плане перспективными являются сильно разветвлённые молекулы полисахаридов, образующие защитный барьер в пространствах между клетками эндотелия по всей базальной мембране, эффективно устраняющие

транскапиллярную утечку, имеющуюся при многих патологических состояниях, и защищающие эндотелиоциты от повреждений различными агентами [2]. Выявлены выраженные протекторные свойства их по отношению к эритроцитам, которые защищают клетки от механического повреждения [15]. Это обусловлено обратимым связыванием полисахаридов к мембранам эритроцитов.

Учёными ИХРВ АН РУз и НИИГиПк разработаны биологически активные вещества из растительного сырья, способные регулировать жизнедеятельность клеток, восстанавливать нарушенные функции органов и обладающие антибиотической, противовирусной, противоопухолевой, антиоксидантной, дезинтоксикационной, антирадиационной, иммуностимулирующей активностью [6]. Экономически они выгодны, обладают высокой эффективностью, низкой токсичностью и являются экологически чистыми. Однако для широкого применения этих полисахаридов необходимо детальное изучение их влияния на молекулярном уровне на жизнедеятельность кровяных клеток, что позволит не только использовать эти соединения в качестве инфузионной терапии, но и для криоконсервирования органов и клеток.

#### Цель исследования

Оценка эффективности препарата реоамбрасол в коррекции функционально-метаболических параметров клеток костного мозга и эритроцитов на модели геморрагического шока.

#### Материал и методы

Модель геморрагического шока у 20 кроликов воспроизводили по модифицированному в лаборатории методу Уиггера (под этиминаловым наркозом). Местную анестезию, выделение бедренных сосудов, стабилизацию и эксфузию крови в резервуар осуществляли общепринятыми методами. При достижении артериального давления (АД) 40 мм рт. ст. кровопотерю прекращали, и этот уровень АД поддерживали полуавтоматически до наступления шока. Критериями его наступления служили спонтанная реинфузия 1/3 выпущенной в резервуар крови и снижение рН артериальной крови ниже  $7,2 \pm 0,02$ . Инфузию гемопротекторов осуществляли в дозе 40 мл/кг массы животного. Животные были разделены на группы по 6 особей в каждой: 1-я – геморрагический шок, 2-я – геморрагический шок+реоамбрасол, 3-я – геморрагический шок+реоамбрасол. Нормативными величинами служили исходные данные этих животных.

АД регистрировали в бедренной артерии, объём циркулирующей крови определяли по разведению синего Эванса и рассчитывали по общепринятой формуле. Центральное венозное давление (ЦВД) определяли на аппарате для определения венозного давления по Вальдману. Минутный объём крови (МОК) определяли методом термодилуции. Общее периферическое сопротивление (ОПС), системный транспорт кислорода (СТК) и ударный объём (УО) рассчитывали по общепринятым формулам. рН крови определяли на микроанализаторе ОР-215 (Radelkis, Венгрия).

Активность синтазы аминокислотной кислоты (АЛК-синтазы) и гемсинтазы в клетках костно-

го мозга определяли по методу П.А. Калимана и соавт. [5], результат выражали в нмоль АЛК/ч на 1 мг белка и мкмоль протопорфирина/мин•мг белка. Содержание уропорфирина, копропорфирина и протопорфирина в эритроцитах определяли по методу Е.А. Shwartz в модификации В.И. Музыки, результат выражали в нмоль/л. Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гемолизатах эритроцитов определяли по уровню малонового диальдегида (МДА) [1]. Определяли активность ферментов антиоксидантной системы (АОС): супероксиддисмутазы (СОД) [10], глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГПО) [4], каталазы [9]. Все измерения производили на спектрофотометре UNICO2800 (United Products and Instruments, Inc., США). Цифровой материал обработан методом вариационной статистики с использованием программ Excel и Biostat.

#### Результаты и обсуждение

Состояние животных с геморрагическим шоком было крайне тяжелым, гемодинамические показатели резко снижены: АД – с  $103,2 \pm 4,6$  до  $34,2 \pm 2,6$  мм рт. ст., МОК – с  $142,3 \pm 2,1$  до  $26,1 \pm 1,3$  мг/кг, УО – с  $1,42 \pm 0,07$  мл до  $0,29 \pm 0,03$  мл, СТК – с  $25,3 \pm 0,05$  до  $3,0 \pm 1,2$  мл/мин•кг, объём циркулирующей крови (ОЦК) – с  $55,2 \pm 3,2$  до  $27,3 \pm 1,9$  мл/кг, ЦВД – с  $14,6 \pm 2,0$  до  $16,2 \pm 4,4$  мм вод. ст. Характерной особенностью геморрагического шока является выраженное нарушение метаболизма и развитие метаболического ацидоза, при котором уровень рН снижался с  $7,46 \pm 0,01$  до  $7,02 \pm 0,02$ , что обусловлено накоплением недоокисленных продуктов.

Применение препаратов реосорбилакт и реоамбрасол при геморрагическом шоке оказывало хороший гемодинамический эффект, позволяя добиться стабилизации АД (повышение в 2,59 и 2,88 раза), ЦВД (повышение в 4,76 и 5,22 раза), ОЦК (повышение в 1,86 и 2,02 раза). У животных, получавших реосорбилакт и реоамбрасол, МОК возрастал соответственно в 4,49 и 4,6 раза, СТК – в 4,47 и 4,7 раза, УО – в 3,78 и 4,48 раза. Можно сделать вывод, что кровезаменитель реоамбрасол обладает выраженным гемодинамическим эффектом. Через 1 час после инфузии реоамбрасола рН крови повысился и составил соответственно  $7,26 \pm 0,03$  и  $7,29 \pm 0,03$ , оставаясь на стабильном уровне к концу 1-х суток. Однако полного восстановления гемодинамических показателей до значений интактных кроликов мы не наблюдали.

Полученные после применения препарата реоамбрасол положительные результаты существенно не отличались от таковых у животных, получавших реосорбилакт, что указывает на возможность его применения в качестве кровезаменителя и для проведения инфузионной терапии. На наш взгляд, выраженный гемодинамический эффект реоамбрасола связан с наличием в его составе полисахаридных комплексов с естественными метаболитами (сукцинат). Растительные полисахариды способствуют выведению из организма токсичных веществ и препятствуют образованию свободных радикалов, восстанавливают повреждённые клетки, а также являются антирадиационным средством, активизируют иммунную систему [2,17]. Они обладают высокой реологической активностью, восстанавливают ми-

кроциркуляцию, улучшая кровоснабжение тканей, устраняя гипоксию и стабилизируя метаболизм клеток [16]. Препараты модифицированного суццинированного желатина широко применяются в медицине. Благодаря наличию в своем составе янтарной кислоты они оказывают выраженное протекторное действие на эритроциты [7,11].

При геморрагическом шоке существенно нарушается гемопоэз. Основным местом синтеза кровяных клеток является костный мозг. Для эритроцитов необходим белок гемоглобин, синтез которого осуществляется в предшественниках этих клеток. Основными регуляторными ферментами синтеза гема являются АЛК-синтаза и гемсинтаза. Определение активности этих ферментов в клетках костного мозга при геморрагическом шоке показало достоверное повышение АЛК-синтазы в 1,26 раза ( $p < 0,05$ ), на фоне резкого ингибирования активности гемсинтазы в 1,66 раза ( $p < 0,01$ ) (табл. 1). Это приводит к накоплению промежуточных продуктов синтеза гема в эритроцитах, снижению содержания гемосодержащих белков, в частности гемоглобина с  $132,0 \pm 4,0$  до  $92,2 \pm 3,6$  г/л, что становится причиной снижения транспорта кислорода эритроцитами, а также накоплению промежуточных метаболитов синтеза гема на фоне снижения уровня протопорфиринов.

После введения кровезаменителей реосорбилакт и реоамбрасол высокая активность АЛК-синтазы в клетках костного мозга снижается, низкая активность гемсинтазы возрастает, более выражено при применении реоамбрасола, что свидетельствует о восстановлении синтетической функции костного мозга. Содержание промежуточных продуктов синтеза гема в эритроцитах восстанавливается, особенно при использовании реоамбрасола.

**Таблица 1**  
**Показатели синтеза гема у кроликов при геморрагическом шоке и после инфузии кровезаменителей,  $M \pm m$**

Исследуемый показатель	Интактные	Геморрагический шок	Геморрагический шок + инфузия кровезаменителей:	
			реосорбилакта	реоамбрасола
Эритроциты				
Протопорфирин, нмоль/мл	$258,5 \pm 11,6$	$240,3 \pm 12,4^a$	$248,2 \pm 20,6$	$257,2 \pm 22,8$
Уропорфирин, нмоль/мл	$7,1 \pm 0,6$	$8,8 \pm 0,5$	$8,0 \pm 0,4$	$7,2 \pm 0,4$
Копропорфирин, нмоль/мл	$65,9 \pm 5,2$	$73,1 \pm 5,4$	$68,8 \pm 6,2$	$64,8 \pm 5,9$
Всего порфиринов, нмоль/мл	$331,5 \pm 17,4$	$322,1 \pm 18,3^a$	$325,0 \pm 27,2^a$	$329,2 \pm 29,1^a$
Костный мозг				
АЛК-синтаза, нмоль/ч	$0,348 \pm 0,006$	$0,437 \pm 0,010^a$	$0,406 \pm 0,017$	$0,346 \pm 0,017^b$
Гемсинтаза, мкмоль/мин. мг	$0,231 \pm 0,008$	$0,139 \pm 0,003^a$	$0,168 \pm 0,007^a$	$0,210 \pm 0,003^b$

**Примечание.**  $p < 0,05$ : а – по сравнению с исходным состоянием; б – по сравнению с данными животных с геморрагическим шоком.

По мере прогрессирования геморрагического шока вследствие развития гипоксии истощаются антиоксидантная и детоксицирующая системы организма. Применение в этой ситуации препаратов, обладающих антиоксидантным действием, имеет весьма важное значение. Проведенные исследования показали интенсификацию ПОЛ в плазме крови при геморрагическом шоке. По сравнению с интактными

кроликами в плазме крови у животных с геморрагическим шоком отмечалось достоверное повышение уровня МДА в 1,92 раза, диеновых конъюгатов – в 2,16 раза, диеновых кетонов – в 1,65 раза (табл. 2). При этом активность каталазы, ГПО в эритроцитах статистически значимо снизилась в 1,44 и 1,58 раза, а активность ГР возросла в 1,35 раза. В плазме крови активность СОД снизилась в 1,28 раза. Полученные результаты свидетельствуют об активизации процессов ПОЛ как в мембранах эритроцитов, так и в плазме крови, в результате чего происходит усиление распада эритроцитов. Действительно, уровень общего, непрямого и прямого билирубина в плазме крови кроликов с геморрагическим шоком свидетельствует о развитии гипербилирубинемии, причем более выражено возростал уровень непрямого билирубина – до  $39,8$  мкмоль/л при значении этого показателя у интактных кроликов  $13,2$  мкмоль/л.

**Таблица 2**  
**Показатели ПОЛ и АОС при геморрагическом шоке и после инфузии кровезаменителей,  $M \pm m$**

Исследуемый показатель	Исходные данные	Геморрагический шок	После геморрагического шока + инфузия:	
			реосорбилакта	реоамбрасола
Каталаза эритроциты, нг/мгНб х мин	$40,2 \pm 3,1$	$27,9 \pm 3,5^a$	$37,3 \pm 2,3^b$	$39,2 \pm 2,1$
Глутатион-редуктаза эритроциты, мкМ НАДФН2/мин*г Нб	$2,3 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,2^a$	$2,4 \pm 0,2^b$	$2,3 \pm 0,1^b$
Глутатион-пероксидаза эритроциты, усл. ед./мин*мг Нб	$0,3 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,03^a$	$0,28 \pm 0,01^b$	$0,29 \pm 0,03^b$
СОД пл., усл.ед/мг белка	$5,1 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,2^a$	$5,0 \pm 0,3^b$	$5,3 \pm 0,2$
МДА пл., нмоль/мл пл.	$1,2 \pm 0,06$	$2,3 \pm 0,1^a$	$1,4 \pm 0,06^b$	$1,3 \pm 0,1^b$
Диеновые кетоны, отн. ед.	$0,17 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,03^a$	$0,20 \pm 0,02^b$	$0,18 \pm 0,03^b$
Диеновые конъюгаты, отн. ед.	$1,2 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,09^a$	$1,6 \pm 0,1^b$	$1,4 \pm 0,2^b$

**Примечание.** То же, что и к табл. 1

Полученные результаты свидетельствуют о замедлении процессов синтеза гема, а также интенсивном распаде гемоглобина в организме экспериментальных животных. Полученные результаты совпадают с данными литературы о развитии анемии, тромбоцитопении и лейкопении [3, 18].

Инфузия препаратов реосорбилакт и реоамбрасол достоверно снижала высокий уровень диеновых кетонов соответственно в 1,4 и 1,56 раза, диеновых конъюгатов – в 1,63 и 1,86 раза, МДА – в 1,64 и 1,77 раза. Видимо, это было связано с активизацией ферментов АОС, так как активность каталазы возросла в 1,34 и 1,41 раза, ГПО – в 1,47 и 1,53 раза. Это приводит к уменьшению гемолиза эритроцитов, о чем свидетельствует снижение у кроликов с геморрагическим шоком, получавших инфузию препаратов реосорбилакт или реоамбрасол, высокого уровня непрямого билирубина с  $39,8 \pm 1,7$  до  $18,7 \pm 0,8$  и  $15,2 \pm 0,7$  мкмоль/л. Следовательно, можно сказать, что изучаемые препараты повышают активность ферментов АОС, стабилизируя, тем самым, биомембраны.

На наш взгляд, такие положительные эффекты реоамбрасола связаны не только со стабилизацией клеточных мембран, но и с улучшением энергообеспеченности клеток костного мозга благодаря наличию в его составе янтарной кислоты. В проведенных нами исследованиях было показано восстановление

функционально-метаболических параметров эритроцитов при применении сукцинасола при апластической и гипопластической анемиях [14].

#### Выводы

1. Реоамбрасол обладает выраженным гемодинамическим действием при геморрагическом шоке и по своей активности не уступает реосорбилакту.

2. Реосорбилакт и особенно реоамбрасол стабилизируют активность регуляторных ферментов синтеза гема в клетках костного мозга, предотвращая накопление промежуточных продуктов синтеза гема в эритроцитах, уменьшает лизис эритроцитов, что проявляется снижением высокого уровня непрямого билирубина, благодаря чему снижается риск развития анемии.

3. Реоамбрасол снижает интенсивность процессов перекисного окисления липидов, повышает активность ферментов антиоксидантной защиты, как в эритроцитах, так и в плазме крови, и по своим антиоксидантным свойствам превосходит общеизвестный гемокорректор реосорбилакт.

#### Литература

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 41-43.

2. Арифходжаев А.О., Рахимов Д.А., Котлобулатова М.А. Способ получения глюканового полисахарида «Бибера», обладающего криопротекторными свойствами: Патент РУз. Рег. №1947 IHDP 9400114.1 23.02.94.

3. Буланов А.Ю., Городецкий В.М., Шулуток ЕМ. Коллоидные объемозамещающие растворы и гемостаз. – М., 2003.

4. Власова С.Н., Шабунина Е.А., Переслегина И.А. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей // Лаб. дело. – 1990. – №3. – С. 19-20.

5. Калиман П.А., Беловецкая И.В. Влияние хлорида кобальта на активность ключевых ферментов метаболизма гема в печени крыс // Биохимия. – 1986. – Т. 51 (вып. 8). – С. 1302-1307.

6. Каримов Х.Я., Шевченко Л.И., Рахманбердиева Р.К. и др. Применение полисахаридных комплексов из растительного сырья в составе кровезаменителей // Мед. журн. Узбекистана. – 2012. – №6. – С. 88-91.

7. Коваленко А., Белякова Н. и др. Фармакологическая активность янтарной кислоты и ее лекарственные формы // Врач. – 2000. – №4. – С. 83-86.

8. Кондрашева М.Н., Каминский Ю.Т. и др. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве. – Пушино: ОНТИ РАМН, 1996. – 300 с.

9. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16-19.

10. Мхитарян В.Г., Бадалян Г.Е. Влияние перекисидированных и неперекисидированных ненасыщенных жирных кислот на активность супероксиддисмутазы // Журн. экспер. и клин. медицины. – 1978. – №6. – С. 7-11.

11. Мышкин В.А., Галимов Д.М., Еникеев Д.А. и др. Лечебное действие комплекса оксиметилурацил + натрия сукцинат при экспериментальном поражении печени ПХБ-содержащим препаратом «Совтол-1» // Фундамент. исследование. – 2013. – №7. – С. 598-601.

12. Рахманбердиева Р.К., Рахимов Д.А., Нигматуллаев А. Способ получения полисахарида для создания на его основе среды градиента плотности: Патент JAPN° 04111 // Расмий ахборотнома. – 2010. – №3.

13. Стельмах В.В., Радченко В.Г., Козлов В.К. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как сред-

ства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах // Науч.-практ. журн. – 2011. – №2. – С. 67.

14. Султанова У.А. Нарушение функционально-метаболических параметров печени при апластической анемии и коррекция их сукцинасомом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2010. – 23 с.

15. Шевченко Л.И., Каримов Х.Я. Функционально-метаболические изменения при экстремальных состояниях и коррекция их кровезаменителями. – Ташкент: Pasa Star, Elpress, 2014. – 175 с.

16. Шевченко Л.И., Каримов Х.Я., Саидов С.А. и др. Сравнительная эффективность новых препаратов (К1, К2, К3), содержащих полисахариды, при острой кровопотере // Фармацевт. журн. – 2013. – №3. – С. 93-97.

17. Шевченко Л.И., Рахманбердиева Р.К., Каримов Х.Я., Алимов Т.Р. Целесообразность применения полисахаридов в составе кровезаменителей гемодинамического действия при геморрагическом шоке. // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2014. – №1. – С. 97-101.

18. Lang K. Suttner S. Boldt J. et al. Volume replacement with HES 130/0.4 may reduce the inflammatory response in patients undergoing major abdominal surgery // Canad. J. Anesth. – 2003. – Vol. 50, №10. – P. 1009-1016.

#### ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА РЕОАМБРАСОЛ НА ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА И ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ГЕМОРАГИЧЕСКОМ ШОКЕ

Каримов Х.Я., Шевченко Л.И., Исроилов А.А., Алимов Т.Р.

**Цель:** оценка эффективности реоамбрасола в коррекции функционально-метаболических параметров клеток костного мозга и эритроцитов на модели геморрагического шока. **Материал и методы:** модель геморрагического шока у 20 кроликов воспроизводили по методу Уиггера. Инфузию гемопротекторов осуществляли в дозе 40 мл/кг массы животного. **Результаты:** реосорбилакт обладает выраженным гемодинамическим действием при геморрагическом шоке и по своей активности не уступает реосорбилакту. Препараты, особенно реоамбрасол, стабилизируют активность регуляторных ферментов синтеза гема в клетках костного мозга, предотвращая накопление промежуточных продуктов синтеза гема в эритроцитах, уменьшает лизис эритроцитов, что проявляется снижением высокого уровня непрямого билирубина, благодаря чему снижается риск развития анемии. По своим антиоксидантным свойствам изучаемый препарат превосходит общеизвестный гемокорректор реосорбилакт. **Выводы:** реоамбрасол на модели геморрагического шока корригирует функционально-метаболические параметров клеток костного мозга и эритроцитов.

**Ключевые слова:** геморрагический шок, реосорбилакт, реоамбрасол, гемокорректоры, клетки костного мозга, синтез гема, перекисное окисление липидов.



## ФОРМИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У КРЫС С ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ

Максудова Ф.Т.

## КАЛАМУШЛАРДА ПРЕНАТАЛЬ ГИПЕРАНДРОГЕНИЗМ БИЛАН МЕТАБОЛИК СИНДРОМНИНГ ШАКЛЛАНИШИ

Максудова Ф.Т.

## FORMATION OF THE METABOLIC SYNDROME IN RATS WITH PRENATAL HYPERANDROGENISM

Maksudova F.T.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** пренаталь гиперандрогенизм билан каламушларда ёғ тўқималаридаги липидлар метаболизмини ўрганиш тизимли ўзгаришлари билан боғлиқ. **Материал ва усуллар:** лабораториядаги стандарт рационда 90 та (зотсиз гуруҳ) оқ ҳомиладор аёл сичқонлар устида тадқиқотлар олиб борилди. Ҳомиладорликнинг 15-кунни, каламушлар уч гуруҳга бўлинган: 1-чи 30 ҳайвон (соғлом гуруҳ), 2-чи 30 ҳомиладор каламуш, ҳомиладорликнинг 16 дан 19 кунигача 0,5 мл ни олган кунжут ёғи 100 г вазндаги ёғда 100 г (таққослаш гуруҳи), 3-чи 30 та ҳомиладор каламуш бўлиб, улар 16-19 кунлик ҳомиладорлик даврида 100 мл кунжут ёғида эриган (асосий гуруҳ) 5 мг/кг Т (Т-1500; Сигма), гиперандрогенизация). **Хулоса:** пренатал андрогенизация тана вазнининг ошишига, тери ости ёғ параметрларига, наслда семириш шаклланишига олиб келади. Метаболик касалликлар дислипидеми IV ва V турлари ва семизлик билан намоён бўлади. Бу юқори калорияли парҳез билан авлодларда намоён бўлади. **Намуна:** пренатал андрогенизацияга учраган каламушларда метаболик ўзгаришларнинг асосий механизмларидан бири, семиришнинг кўпайишига олиб келадиган овқатланиш ва / ёки энергия сарфини камайтириш билан боғлиқ бўлиши мумкин.

**Калит сўзлар:** ҳомиладор каламушлар, болалари, липид метаболизми, юқори калория, семизлик.

**Objective:** To study the metabolism of lipids in relation to structural changes in adipose tissue in rats with prenatal hyperandrogenism. **Material and Methods:** The studies carried out on 90 outbred white pregnant female rats on a normal laboratory diet. On the 15th day of pregnancy, the rats were divided into 3 groups: the 1st - 30 animals (intact group), the 2nd - 30 pregnant rats, receiving sesame oil 0.5 ml from the 16th to the 19th day of pregnancy 100 g of weight (comparison group), 3rd - 30 pregnant rats from the 16th to the 19th day of pregnancy, which were given subcutaneously with 5 mg / kg of free T (T-1500; Sigma) dissolved in 100 ml of sesame oil in the period 16–19 days of gestation (main group, hyperandrogenization). **Results:** prenatal androgenization leads to an increase in body weight, parameters of subcutaneous fat, the formation of obesity in the offspring. Metabolic disorders are manifested by dyslipidemia IV and V types and obesity. This is more pronounced in the offspring, with a high-calorie diet. **Conclusions:** One of the main mechanisms of metabolic changes in rats subjected to prenatal androgenization may be associated with an increased diet and/or reduced energy expenditure, leading to an increase in obesity.

**Key words:** pregnant rats, young, lipid metabolism, high-calorie diet, obesity.

Поликистозные яичники диагностируются у 34% женщин, длительно принимающих эстроген-гестагенные препараты с целью контрацепции [1]. По мнению Т.В. Овсянниковой (2012), частота синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у женщин репродуктивного возраста составляет 3-11%, увеличиваясь до 18-20% среди пациенток с бесплодием, а при различных нарушениях менструального цикла и гирсутизме диагностируется более чем в 60% случаев. К характерным особенностям СПКЯ относятся аменорея, олигоменорея, бесплодие, гиперинсулинемия в связи с инсулинорезистентностью (ИР), жировой гепатоз, гиперсекреция лютеинизирующего гормона (ЛГ) и гиперандрогенизм [2,5,11]. СПКЯ является полиэтиологичным заболеванием, наиболее часто встречающимся у женщин с метаболическим синдромом (МС), сочетающимся с ИР и поражением сердечно-сосудистой системы [2,3,7,12]. По данным экспертов Общественно-

го здравоохранения и питания (NHANES), у девочек с СПКЯ в 4,5 раза выше риск формирования МС [4,10]. Вместе с тем вопросы патофизиологической взаимосвязи СПКЯ и МС до конца не изучены.

### Цель исследования

Изучение метаболизма липидов во взаимосвязи со структурными изменениями в жировой ткани у крыс с пренатальной гиперандрогенией.

### Материал и методы

Исследования проведены на 90 беспородных белых беременных крысах, находящихся на обычном лабораторном рационе. Все процедуры на животных проводились в соответствии с этическими правилами. На 15-й день беременности крысы были разделены на 3 группы по 30 животных: 1-я группа – интактная, 2-я группа – сравнения, 3-я группа – основная. С 16-го по 19-й день беременности ежедневно самкам 2-й группы подкожно вводили кунжутное масло в дозе 0,5 мл/100г массы, самкам 3-й группы с целью воспро-

изведения экспериментальной гиперандрогении вводили подкожно 5 мг/кг свободного Т (Т-1500; Сигма), растворенного в 100 мл кунжутного масла [7]. Каждая беременная самка отсаживалась отдельно. Роды наступали на 20-22-й дни беременности. Крысят отбирали из потомства таким образом, чтобы уравнивать размеры групп (10 детенышей (Т2) на мать (Т1)).

На 30-е сутки после рождения детёнышей-самок отделяли от детёнышей-самцов. При этом самки Т2 во 2-й и 3-й группах были разделены на 2 подгруппы по 48 в каждой: А подгруппа Т2 (n=32) получала высококалорийную диету (HFD) (5,24 ккал/г: жиров 60%, углеводов 20%, белков 20%) и воду по потребности; Б подгруппа Т2 (по 16 крысят-самок) – обычную (RD) (3,30 ккал/г: жир 15%, углеводы 62%, белки 23%) диету [7,9]. Массу Т2 всех групп животных определяли еженедельно со дня отнятия от матери-самки до 90-дневного возраста. В ходе эксперимента животных забивали путем декапитации под легким эфирным наркозом на 60-е и 90-е сутки от рождения: в 1-й группе – 10 (Т2) самок, во 2-й А и Б подгруппах – по 6 (Т2) самок, в 3-й А – 7 (Т2) самок, в 3-й Б подгруппе – 6 (Т2) самок. Проводили морфологический и морфометрический анализ структурных компонентов жировой ткани пренатально гиперандрогенизированных животных (Т2). Наряду с этим для изучения показателей липидного обмена в отдельную пробирку собирали кровь, сыворотку отделяли центрифугированием при 1000 об/мин в течение 15 мин и сохраняли при -20°C. В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов, холестерина липопротеидов очень низкой (ХС ЛПОНП), низкой (ХС ЛПНП) и высокой (ХС ЛПВП) плотности, на автоматизированном биохимическом анализаторе Mindray MR-96A, помощью специальных наборов программ и реактивов фирмы. На основании полученных данных рассчитывали холестеринный коэффициент атерогенности.

Морфологические и морфометрические исследования проводились на кафедре патологической анатомии, биохимические исследования – в лаборатории молекулярной диагностики и клинико-биохимических исследований Научно-практического центра стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере Pentium 4 в программе Microsoft Excel 10.

### Результаты и обсуждение

Изучение постнатального развития внутриутробно гиперандрогенизированных самок крыс показало, что в течение 1-й недели среди рожденного потомства (Т2) во всех трех группах наблюдалась смертность потомства: 1-й группе погибло 1 животное; во 2-й – 3, в 3-й – 7. То есть выживаемость в 1-й группе составила 96,7%, во 2-й – 90%, в 3-й – в пределах 77%.

Дальнейшие наблюдения за гиперандрогенизированным потомством (Т2) выявили отставание их физического развития (меньшая масса и длина, индекс Кетле) в течение первых двух недель по сравнению с потомством (Т2) в 1-й группе. Эти факты, возможно, связаны с воздействием гиперандрогени-

зации как на организм самки во время вынашивания потомства, так и на пренатальное и постнатальное их развитие (табл. 1).

Таблица 1

### Показатели физического развития внутриутробно гиперандрогенизированных крыс (Т2) на 7-е сутки от рождения, М±т

Группа животных	Масса, г	Индекс Кетле	Длина, см	Длина хвоста, см
1-я	11,2±0,18	2,7±0,066	6,5±0,066	3,6±0,011
2-я	10,8±0,01*	2,6±0,008	6,5±0,008	3,6±0,07
3-я	6,9±0,010*	2,5±0,009*	5,2±0,006*	3,1±0,024*

Примечание. \* –  $p < 0,001$  по сравнению с 1-й группой.

Дальнейшие наблюдения за животными в течение 2-го месяца от рождения показало, что крысы 2-й группы стали интенсивнее набирать массу, при этом их активность была ниже, чем у животных 1-й группы. Так, к 60-м суткам масса и индекс Кетле у животных 3-й группы уже превышали таковые в 1-й группе соответственно в 1,5 и 1,46 раза (табл. 2).

Таблица 2

### Показатели физического развития внутриутробно гиперандрогенизированных крыс (Т2) на 60-е сутки от рождения, М±т

Группа животных	Масса, г	Индекс Кетле	Длина тела, см	Длина хвоста, см
1-я	116,5±0,070	4,7±0,010	15,8±0,008	13,8±0,013
Подгруппа 2А	147,8±0,022*	5,9±0,008*	15,8±0,008	13,8±0,011
Подгруппа 2Б	116,1±0,05*	4,7±0,0083	15,7±0,021*	13,8±0,013
Подгруппа 3А	186,4±0,26*	7,2±0,034*	16,1±0,036*	13,8±0,012
Подгруппа 3Б	164,2±0,15*	6,5±0,011*	15,8±0,016	13,8±0,012

Примечание. То же, что и к табл. 1

Из данных, приведенных в таблице 2, видно, что наибольшие изменения были характерны для крысят, находившихся на высококалорийной диете (А подгр.), у которых за счет увеличения жировых депо определено ожирение, что подтверждается большей массой жировой ткани (табл. 3).

Таблица 3

### Масса жировой ткани (г) у крысят (Т2) на 60-е сутки жизни, М±т

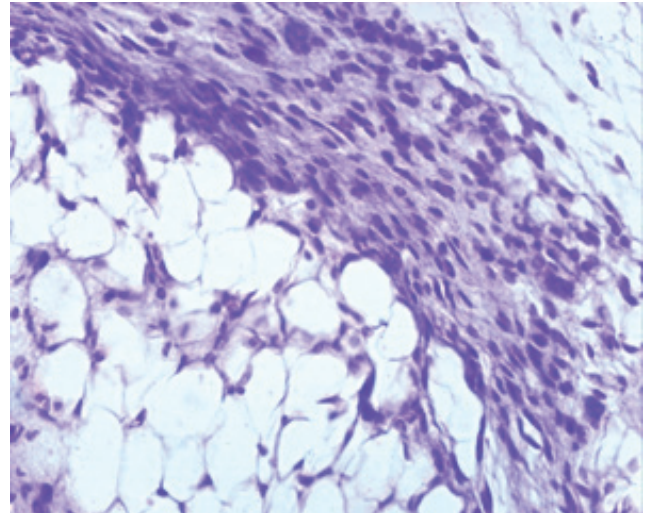
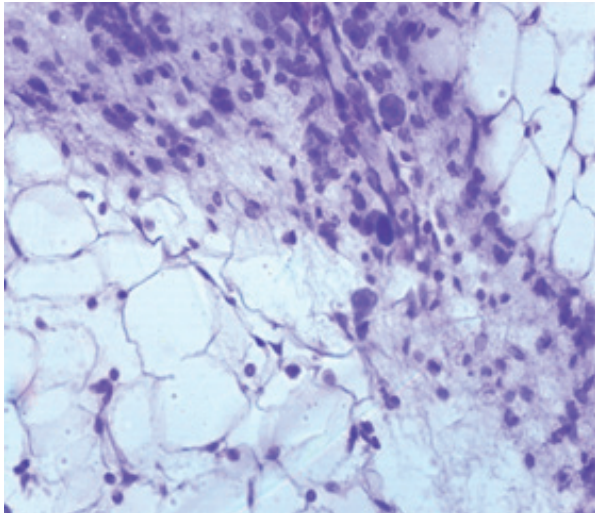
Группа животных	Общая масса жировой ткани	Масса мезентериальной жировой ткани	Масса забрюшинной жировой ткани	Масса подкожной жировой ткани
1-я	4,9±0,021	2,0±0,009	1,7±0,007	1,2±0,005
Подгруппа 2А	6,2±0,0021*	2,5±0,0008*	2,2±0,0007*	1,6±0,0012*
Подгруппа 2Б	4,9±0,0022	2,2±0,23	1,7±0,0014	1,2±0,0014
Подгруппа 3А	7,9±0,012*	3,1±0,005*	2,8±0,034*	2,0±0,003*
Подгруппа 3Б	6,9±0,015*	2,8±0,007*	2,4±0,005*	1,7±0,004*

Примечание. То же, что и к табл. 1.

Морфологическое и морфометрическое изучение жировой ткани у пренатально гиперандрогенизированных животных выявило свои особенности, характеризующиеся патоморфологическими изменениями первоначально развивающиеся в толще соединительнотканых прослоек и вокруг сосудов в виде появления тучных клеток и пролиферации лимфоцитозитарных клеток. Наряду с этим наблюдалось расширение сосудов, истончение их стенки и развитие диапедезного кровоизлияния в периваскулярные

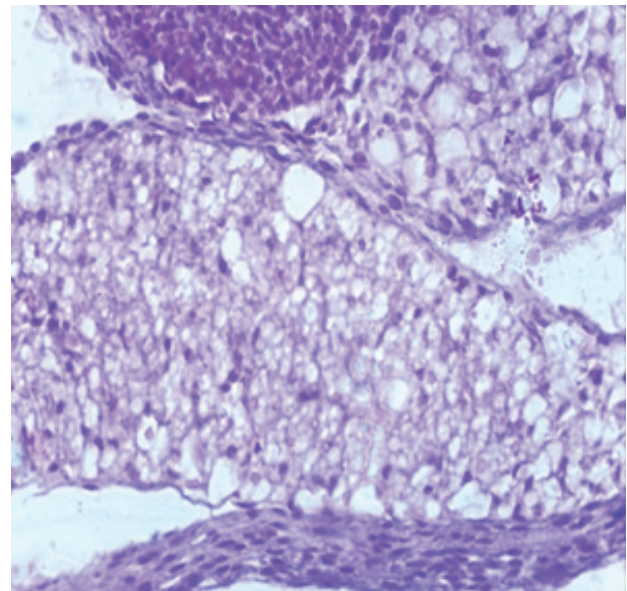
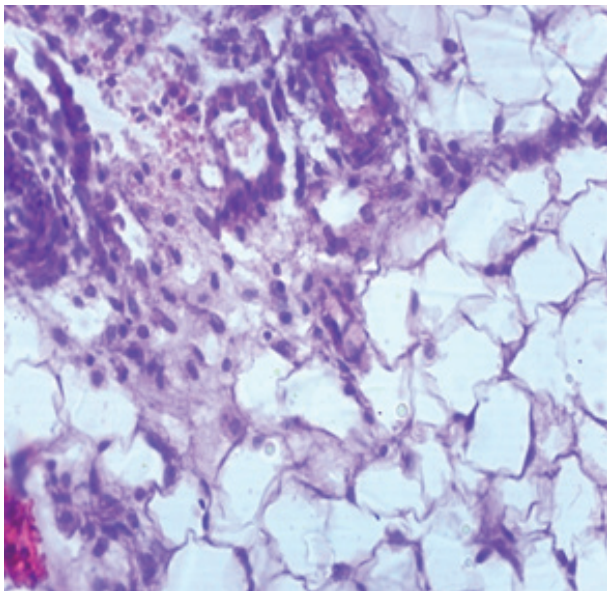
пространства. В составе жировой ткани, резко увеличилось количество многокапельной бурой жировой

ткани, напоминая эндокринную железу наличием ячеек и ацинусов (рис. 1, 2).



**Рис. 1.** Появление тучных и лимфогистиоцитарных клеток в толще соединительной ткани (а), пролиферация и проникновение гистиоцитарных клеток в толщу жировой ткани (б). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: ок.10, об.40.

Экспериментальная биология и медицина



**Рис. 2.** Расширение сосудов, диapedезное кровоизлияние, появление недифференцированных адипоцитов (а) и увеличение количества многокапельной жировой ткани (б). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: ок.10, об.40.

При анализе показателей липидного обмена у экспериментальных животных выявлены существенные изменения. Во 2-й и 3-й группах показатели имели некоторые отличия в зависимости от рациона питания. Так, в подгруппе 2А, животные которой, находились на HFD рационе, изучаемые показатели имели несколько более высокие значения, чем у животных интактной группы и подгруппы 2Б (RD). Так, уровень общего холестерина достоверно повышался до  $5,9 \pm 0,10$  ( $P < 0,001$ ) против  $4,0 \pm 0,13$  в контроле и  $4,0 \pm 0,15$  во 2Б подгруппе. В 3-й группе эти показатели были еще выше, чем у интактных животных (1-я гр.), так и у крыс группы сравнения (2-я гр.). У животных 3А и 3Б подгрупп уровень общего холестерина высокодостоверно повышался соответственно до  $6,0 \pm 0,06$  ( $p < 0,001$ ) и  $4,6 \pm 0,16$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ), достоверно превышая данный показатель в 1-й груп-

пе в среднем в 1,5 и 1,15 раза, во 2А подгруппе – в 1,0 раза, а в 2Б – в 1,5 раза.

Средний уровень ТГ у животных 2А подгруппы ( $1,7 \pm 0,06$  ммоль/л;  $P < 0,001$ ) в 1,5 раза превышал контрольные значения и в 1,4 раза этот показатель у крыс подгруппы 2Б. У животных 3А и 3Б подгрупп среднее содержание ТГ в сыворотке крови было выше, чем у интактных крыс соответственно в 4,28 и 1,6 раза ( $P < 0,05$ ), в по сравнению с этим показателем у животных 2А и 2Б подгрупп – в 1,1 и 1,5 раза.

Аналогичная зависимость отмечалась и в отношении среднего уровня ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП у пренатально гиперандрогенизированных животных 3-й группы, а также у животных 2А подгруппы. Эти показатели превышали таковые в интактной группе в 3А и 3Б подгруппах в среднем в 1,09 и 1,06 раза и в 2,1 и 1,26 ( $P < 0,05$ ) раза, а во 2А подгруппе – в 1,06 и 1,5 ( $P < 0,05$ ) раза.

Вероятнее всего, это связано с тем, что ЛПНП являются основной транспортной формой холестерина, тогда как ЛПОНП служит для транспорта триглицеридов.

Концентрация ХС-ЛПВП в сыворотке крови у пренатально гиперандрогенизированных животных у животных 3А подгруппы была ниже, чем в 1-й группе в 1,15, 3Б подгруппы – в 1,07 раза. Средние концентрации ХС ЛПВП в сыворотке крови у живот-

ных 2А подгруппы по сравнению с контролем снижались в 1,15 раза ( $P < 0,01$ ).

У пренатально гиперандрогенизированных животных холестеринный коэффициент атерогенности ХС/ЛПВП в 3А подгруппе высоко достоверно повышался в среднем до  $3,6 \pm 0,17$  ( $P < 0,001$ ), а в 3Б подгруппе регистрировалось статистически недостоверное увеличение этого показателя до  $1,9 \pm 0,18$  ( $P > 0,05$ ) (рис. 3а, б).

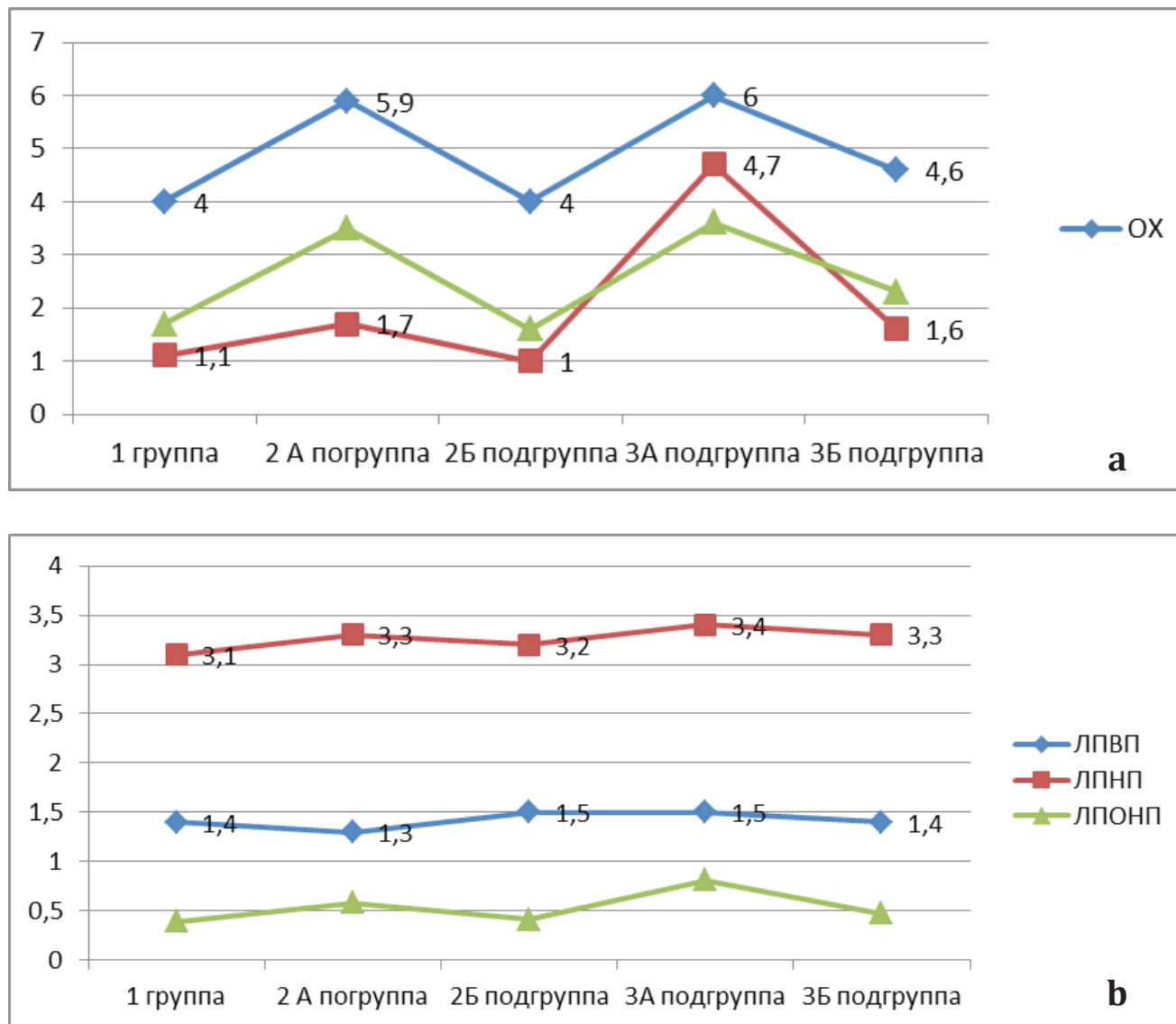


Рис. 3. Показатели липидного спектра у экспериментальных животных.

Таким образом, у животных 2А и 3А подгрупп, находившихся на липидной диете, наблюдалось развитие гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, повышение уровня холестерина в липопротеидах очень низкой и низкой плотности на фоне уменьшения содержания холестерина в ЛПВП. Это привело к повышению индекса атерогенности к 60-му дню эксперимента. Приведенные факты указывают на то, что у пренатально андрогенизированных крыс развивается дислипидемии смешанного типа (IV и V типы), характерные для метаболического синдрома, что является одним из главных критериев развития СПКЯ у крыс.

Роль гиперандрогенизации в развитии дислипидемии у животных определяется непосредственным ее влиянием на липидный обмен. С одной стороны,

гиперандрогенизация способствует повышению синтеза ЛПОНП и угнетению диссимиляции ЛПНП, что в свою очередь приводит к повышению уровня ЛПОНП и ЛПНП в сыворотке крови гиперандрогенизированных животных, а с другой стороны, гиперандрогенизация может вызывать угнетение синтеза ЛПВП

Нами выявлена еще одна особенность, заключающаяся в том, что на выраженное нарушение метаболизма липидов у животных неблагоприятное влияние оказывало также ожирение. Этот факт подтверждает увеличение степени выраженности дислипидемии у животных 2А и 3А подгрупп, у которых наблюдалось ожирение. Так, средний уровень ОХС и ТГ был значительно выше у животных с ожирением, а средний уровень ЛПВП – достоверно более низким в сравнении с животными без ожирения (1-я гр. и 2Б

подгр.) и, как следствие, регистрировалось достоверное повышение холестерина коэффициента атерогенности в 2А (в 2,1 и 2,2 раза) и 3А (в 2,12 и 2,3 раза) подгруппах.

Таким образом, для пренатально гиперандрогенизированных крыс характерны нарушения липидного статуса крови, среди которых доминируют увеличение концентрации общего холестерина, триглицеридов и холестерина коэффициента атерогенности, наиболее выраженные у животных с ожирением. При этом ожирение выступает как дополнительный неблагоприятный фактор, усугубляющий липидные нарушения.

#### Выводы

Пренатальная андрогенизация приводит к увеличению массы животных, параметров подкожно-жировой клетчатки, формированию ожирения у потомства, более выражено это проявляется при высококалорийном рационе.

Морфологические исследования жировой ткани выявили резкое увеличение количества многокапельной бурой жировой ткани, напоминающей эндокринную железу. Наблюдалось расширение сосудов, диapedезное кровоизлияние и появление недифференцированных адипоцитов, лимфогистиоцитарных и тучных клеток в толще соединительной ткани.

Пренатальная андрогенизация приводит к нарушению метаболических процессов в организме потомства, проявляющегося дислипидотеинемией IV и V типов, характерных для метаболического синдрома, особенно у животных с HFD.

#### Литература

1. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гиперандрогения в гинекологии // Гинекологическая эндокринология. – 5-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 512 с.
2. Хайдарова Ф.А. Патогенетические механизмы формирования синдрома поликистозных яичников и обоснование дифференцированного подхода к его лечению: Дис. ... д-ра мед. наук. – Ташкент, 2009. – 234 с.
3. Хайдарова Ф.А., Максудова Ф.Т. Ожирение и репродуктивное здоровье женщин: Метод. рекомендации. – Ташкент, 2012. – 44 с.
4. Шустов С.Б., Баранов В.Л., Халимов Ю.Ш. Клиническая эндокринология. – М.: Мед. информ. агентство, 2012. – 632 с.
5. Abbott D.H., Vacha F. Ontogeny of polycystic ovary syndrome and insulin resistance in utero and early childhood // Fertil. Steril. – 2013. – Vol. 100, №1.
6. de Melo A.S., Vilan Dias S., de Carvalho Cavalli R. et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause // Reproduction. – 2015.
7. Demissie M., Lazic M., Foecking E.M. et al. Transient prenatal androgen exposure produces metabolic syndrome in adult female rats // Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 295, №2. – P. E262-E268.
8. Duffy J.M., Ahmad G., Mohiyiddin L. Growth hormone for in vitro fertilization // Cochrane Datab. Syst. Rev. – 2010. – Vol. 1. – P. 215-220.
9. Heber M.F., Ferreira S.R., Velez L.M., Motta A.B. Prenatal hyperandrogenism and lipid profile during different age stages: an

experimental study // Fertil. Steril. – 2013. – Vol. 2. – P. 551-557.

10. Levente S., Antal P., Masszi G. et al. Arteriolar insulin resistance in a rat model of polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 97. – P. 462-468.

11. Linne Y. Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy // Obesity rev. – 2004. – Vol. 5. – P. 137-143.

12. Padmanabhan V., Veiga-Lopez A. Animal models of the polycystic ovary syndrome phenotype // Steroids. – 2013. – Vol. 78. – P. 734-740.

13. Steculorum S.M., Vogt M.C., Bruning J.C. Perinatal Programming of Metabolic Diseases // Endocrinol. Metab. Clin. North Amer. – 2013. – Vol. 42. – P. 149-164.

14. Sunkara S.K., Pundir J., Khalaf Y. Effect of androgen supplementation or modulation on ovarian stimulation outcome in poor responders: a meta-analysis // Reprod. Biomed. Online. – 2011. – Vol. 22. – P. 545-555.

15. Xiao-Yan W.U., Zhi-Ling L.I., Cheng-Yong W.U. et al. Endocrine Traits of Polycystic Ovary Syndrome in Prenatally Androgenized Female Sprague-Dawley Rats // Endocrine J. – 2010. – Vol. 57, №3. – P. 201-209.

### ФОРМИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У КРЫС С ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ

Максудова Ф.Т.

**Цель:** изучение метаболизма липидов во взаимосвязи со структурными изменениями в жировой ткани у крыс с пренатальной гиперандрогенией.

**Материал и методы:** исследования проведены на 90 беспородных белых беременных крысах-самках, находящихся на обычном лабораторном рационе. На 15-й день беременности крысы были разделены на 3 группы: 1-я – 30 животных (интактная группа), 2-я - 30 беременных крыс, получавшие с 16-го по 19-й день беременности кунжутное масло 0,5 мл/100 г массы (группа сравнения), 3-я – 30 беременных крыс, которым в период 16-19 дней беременности подкожно вводили 5 мг/кг свободного Т (Т-1500; Сигма), растворенного в 100 мл кунжутного масла (основная группа, гиперандрогенизация).

**Результаты:** пренатальная андрогенизация приводит к увеличению массы тела, параметров подкожно-жировой клетчатки, формированию ожирения у потомства. Метаболические нарушения проявляются дислипидемией IV и V типов и ожирением. Более выражено это проявляется у прилода, с высококалорийной диетой. **Выводы:** один из главных механизмов метаболических изменений у крыс, подвергшихся пренатально андрогенизации, может быть связан с увеличенным рационом питания и/или уменьшенными энергетическими расходами, приводя к увеличению ожирения.

**Ключевые слова:** беременные крысы, детеныши, метаболизм липидов, высококалорийная диета, ожирение.

## THE EFFECT OF A CAVERGAL ON THE PARAMETERS OF CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN RABBITS WITH METABOLIC SYNDROME

Khidoyatova M.R., Inoyatova F.H., Aripov A.N.

## ВЛИЯНИЕ КАВЕРГАЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У КРОЛИКОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Хидоятова М.Р., Иноятова Ф.Х., Арипов А.Н.

## МЕТАБОЛИК СИНДРОМЛИ ҚУЁНЛАРДА КАВЕРГАЛНИ УГЛЕВОД ВА ЛИПИДЛАР АЛМАШИНУВИГА ТАЪСИРИ

Хидоятова М.Р., Иноятова Ф.Х., Арипов А.Н.

Tashkent Institute for Advanced Medical Education  
Tashkent Medical Academy

**Цель:** оценка влияния кавергала на показатели углеводного и липидного обмена у кроликов с экспериментальным метаболическим синдромом. **Материал и методы:** эксперименты проведены на 18 кроликах-самцах, у которых согласно рекомендациям Х.Я. Каримова и соавт. создавали модель метаболического синдрома. **Результаты:** в крови кроликов, леченных кавергалом, наблюдалось достоверное уменьшение уровня триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности. Препарат оказывал также благоприятное влияние на уровень глюкозы сыворотки крови. В отличие от милдроната кавергал показал более сильный гиполлипидемический эффект. **Выводы:** кавергал оказывает положительное действие как на липидный спектр крови, так и на степень гипергликемии.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, эксперимент, кавергал.

**Мақсад:** экспериментал метаболик синдромли қуёнларда кавергални углеводлар ва липидлар алмашинувиға таъсирини аниқлаш. **Материал ва усуллар:** эксперимент 18 та қуёнда ўтказилди. Метаболик синдром модели Каримов Х.Я. ва авторлар тавсиясига қўра амалга оширилди. Кавергални қон зардобидаги қанд миқдорига таъсири ўрганилди. **Натижа:** кавергал билан даволанган қуёнларнинг қонида триглицеридлар ва жуда кам илипопротеинлар даражасида сезиларли камайиш кузатилди. Дори воситаси қон зардобидаги қанд миқдорига ҳам фойдали таъсир кўрсатди. Кавергал милдронатга нисбатан кучлироқ гиполлипидемик таъсирга эгаллиги аниқланди. **Хулоса:** кавергал углевод ҳам липидлар алмашинувиға ижобий таъсир килади.

**Калит сўзлар:** метаболик синдром, тажриба, кавергал.

Changes in the morphology of structures and heart geometry in patients with metabolic syndrome (MS) are intermediate mechanisms on the way to more severe cardiac function impairment [3]. Therefore, experimental models of MS, which make it possible to trace the development of the disease in dynamics, are of great interest.

There are a number of ways to simulate metabolic disturbances that are conditionally adequate to MS, since only individual MS components are reproduced in the experimental animal [1,3,4,7,8]. And, finally, the object of modeling is not convenient for experimental studies, because, firstly, MS is a consequence of rather long metabolic disorders that arise in the body, and secondly, to study the dynamics of the disease and evaluate the effectiveness of treatment, it is necessary to use the same to animals [2,6,8].

The purpose of this study was to study the effect of cavergal on the parameters of carbohydrate, lipid metabolism in rabbits with experimental MS.

### Material and methods.

The experiments were performed on 18 male rabbits weighing from 1600 to 2100 g. The MS model was reproduced according to the recommendations of Karimov Kh. Ya et al. (2006). This method is protected

by the patent of the Republic of Uzbekistan [2]. All animals were kept separately, in close cells, in order to create hypodynamia. There was a 5% solution of sugar in the animal's bowl, and the crystalline cholesterol was mixed daily in the dose of 250 mg / kg of body weight. In a day, animals were injected subcutaneously with insulin in a dose of 0.1 units. / 100 g.

Simulation of MS lasted 30 days. During the whole experiment, every week all animals were weighed and the stomach volume was measured. A month later, on the background of further modeling, MS animals were divided into 3 equal groups. Rabbits of the 1st group injected a calaban dissolved in distilled water, orally at a dose of 50 mg / kg body weight, daily, for 30 days, the 2nd group received a mildronate (Grindex, Latvia) at a dose of 50 mg / kg body weight body. In the 3-group, the MC simulation was continued without experimental therapy. The animals that were under ether anesthesia were slaughtered by decapitation on the 60th day of the experiment. In all animals, initially, on the 30th, 45th and 60th days of the experiment, the lipid spectrum, the level of glucose and insulin in the blood serum were studied.

The body mass index of animals was calculated by the formula:  $M / W$ , where

M is the mass of the body in g, W is the waist in cm. The weight gain was calculated from the formula:  $M1 - M2$ , where M1 is the initial weight in g, M2 is the body weight per day of the study in g.

The content of blood glucose was determined on the RANDOX biochemical analyzer (Ireland) using special kits and the program.

The lipid spectrum of blood serum (cholesterol, TG) was also determined on an automatic biochemical analyzer RANDOX (Ireland) using special sets and programs. The content of cholesterol in HDL was determined in the serum after precipitation of LDL cholesterol and very low density lipoproteins with heparin in the presence of  $Mn^{2+}$  ions.

The LDL level was calculated according to the formula of Friedwald et al.: General Cholesterol - (HDL-C + HDL-VLDL)

The content of insulin in the blood was determined on the ELISA enzyme immunoassay using special Monobind reagents.

All digital data was subjected to statistical processing on a Pentium-III computer using a software package. The reliability of the differences (P) of the data was calculated using the t-Student test. Differences were considered significant at  $P < 0.05$ .

### Results of the study

The results of the study, which characterize the mass and growth indices, are presented in Tab. 1. Thus, the weight of untreated animals (group 1) by the end of the study significantly exceeded the index of the remaining animals of groups 2 and 3 (treated with a cavern and a mildronate). The revealed difference was more than 40.0 and 30.1%, respectively.

**Table 1.**

#### Change in mass and waist in the study groups

Criteria	after MS modeling			after 1 month of experimental therapy		
	1 Group	2 Group	3 Group	1 Group (untreated)	2 Group (kavergal)	3 Group (mildronat)
The weight, kg	2,32±0,1	2,2±0,13	2,3±0,14	2,97±0,3	1,8±0,19*	2,09±0,16*
Waist, sm	35,8±2,9	38±1,14	37,4±1,49	41,6±1,21	30,9±1,9*	31,8±1,5*

**Note:** \*  $p < 0.05$  compared with untreated group.

The waist size of rabbits with MS increased until the end of the experiment, in contrast to the treated animals (see Table 1) and exceeded similar values by 25.8% in the group with the curved and 23% in rabbits treated with mildronate. Even more pronounced differences between the groups we found in studying the lipid spectrum of blood serum (Table 2). In the course of treatment, a significant decrease in the level of TG and VLDL of blood in rabbits in the 2nd group was found to be 43.7% ( $p < 0.05$ ) compared with before treatment. In group 3, these indicators decreased by 27%, respectively. This difference in values when comparing the results in the groups turned out to be reliable ( $p < 0.05$ ). The concentration of cholesterol at the end of the study in animals with MC was 3.6 times and 1.8 times higher than in the 2nd and 3rd group of subjects (see Table 2). The data obtained on the serum lipid content of untreated rabbits indicate that the average indices of atherogenic lipid fractions continued to increase throughout the

study, and the level of HDL cholesterides tended to slightly increase (see Table 2).

Criteria	after MS modeling			after 1 month of experimental therapy		
	1 Group	2 Group	3 Group	1 Group untreated	2 Group kavergal	3 Group mildronat
Hol, mg/dl	159,1±27,04	160,3±22,1	165,2±5,3	220,8±29,6	60,5±7,6*	119±3,8*
TG, mg/dl	142,8±33,7	140±31,7	134,6±35,1	173,5±18,2	78,8±6,5*	111,8±10,9*
HDL, mg/dl	15,6±5,6	15,3±6,12	15,5±6,5	15±3,5	19±2*	21,3±3,07*
LDL, mg/dl	114,9±24,7	117±21,3	122,7±8,1	153,1±32,0	25,7±7,9*	75,2±5,4*
VLDL, mg/dl	28,5±6,7	28±6,3	26,9±7,0	34,7±3,6	15,8±1,3*	22,4±2,3*
Glucosa, mmol/l	6,98±0,24	7,7±0,42	7,7±0,5	7,9±0,7	6,0±0,05*	6,2±0,1*

**Note:** \*  $p < 0.05$  compared with untreated group, \*\*  $p < 0.05$  compared to pre-treatment

In the study of carbohydrate metabolism, the most favorable effect of cavergal on the serum glucose level was found (Table 2). The indicator decreased by 22.1%, compared with the level of glucose before treatment ( $p < 0.05$ ). After 1 month in animals without experimental therapy, there was an increase in serum glucose by 13.1%. That was 24.1% and 21.5% higher than in groups 2 and 3, respectively.

A similar picture was observed in the level of hyperinsulinemia (GI). Thus, the content of insulin in animals of groups 2 and 3 was reduced by 29.5 and 27.3% compared to its level before treatment, respectively. At the same time, if in rabbits of the 2 group it did not differ much from the norm, in the rabbits of group 3 it was still higher than the norm by 31.4%.

### Conclusions

Thus, the results of the study indicate a favorable effect of the cavergal both on the lipid spectrum of the blood and on the degree of hyperglycemia, GI. In contrast to mildronate, cavergal showed a stronger lipid-lowering effect, namely, a decrease in Holesterol, TG, LDL. Despite the fact that the points of application of both drugs are different [5], they still affect the degree of IR, which is reliably expressed in the cavergal. Perhaps it is indirectly associated with its pronounced antioxidant, antihypoxic and hypolipidemic properties.

### Literature

1. Гарец В. И., Федченко Н. П., Конча Л. И. Способ моделирования атеросклероза. Патент RU 2033646 C1 (2001).
2. Каримов Х. Я., Мухаммедов Х. А., Юлдашев Н. М., Саидов С. А. Способ моделирования метаболического синдрома у кроликов. Патент (IAP 20050314) Руз (2006).
3. Кравчук Е.Н., Галагудза М.М. Экспериментальные модели метаболического синдрома // Артериальная гипертензия. - 2014. - №5. - С.379-383.
4. Метаболический синдром: эксперимент, клиника, терапия // Материалы III Международного симпозиума, Гродно, 2017. - С.204 - 212
5. Никишин А.Г. и др. Эффекты антиоксиданта кавергала у больных с инфарктом миокарда, получавших стрептокиназу // Вестник экстренной медицины. - 2009. - №4. - С.33-37.
6. Шмерко Е.П. и др. Диетотерапия в профилактике факторов риска метаболического синдрома // Метаболический синдром: эксперимент, клиника, терапия: сб. науч. ст. НАН Беларуси; редкол.: Л.И. Надольник (гл. ред.) - Гродно: ГрГУ, 2015. - С. 255-258.
7. Fellman L., Nascimento A.R., Tibirica E. et al. Murine models for pharmacological studies of the metabolic syndrome // Pharmacol. Ther.-2013.-Vol. 137, №3.-P.331-340.
8. Grigorjeva ME, Myasoedov NF, Lyapina LA, Obergan TY,

---

Andreeva LA. The Status of the Hemostasis System under the Influence of Proline Peptides during the Development of Experimental Metabolic Syndrome // Dokl Biochem Biophys. - 2018 Mar. – Vol.479. – P. 59-61.

#### THE EFFECT OF A CAVERGAL ON THE PARAMETERS OF CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN RABBITS WITH METABOLIC SYNDROME

Khidoyatova M.R., Inoyatova F.H., Aripov A.N.

**Objective:** of the study was to study the effect of kavergal on the parameters of carbohydrate and lipid metabolism in rabbits with a metabolic syndrome. **Material and methods.** Experiments

were performed on 18 rabbits. The model of metabolic syndrome was reproduced according to H.Ya.Karimov's recommendations. In the course of treatment a significant decrease in the level of TG, VHDL and glucose of blood in rabbits treated with kavergal. In contrast to mildronate, kavergal showed a stronger lipid-lowering effect. **Conclusion:** The results of the study indicate a favorable effect of the kavernal both on the lipid spectrum of the blood and on the degree of hyperglycemia.

**Key words:** metabolic syndrome, kavergal, experiment.





**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТОВ ГИПЕРОСМОЛЯРНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ**

Аваков В.Е., Ибрагимов Н.К., Муротов ТМ.Н., Кенжаев Л.Т.

**БОШ МИЯ ЖАРОҲАТИДА БЕМОРЛАРНИ ГИПЕРОСМОЛЯР ТЕРАПИЯ ТАЪСИРИНИ ҚИЁСИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ**

Аваков В.Е., Ибрагимов Н.К., Муротов ТМ.Н., Кенжаев Л.Т.

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE EFFECTS OF HYPEROSMOLAR THERAPY IN PATIENTS WITH CRANIOCEREBRAL TRAUMA**

Avakov V.E., Ibragimov N.K., Murotov T.M.N., Kenjaev L.T.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** БМЖ билан беморларни даволашда 15% маннитол эритмасини ва 3,5% NaCl эритмасини имконияти ва қиёсий самарадорлтигини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** кома Глазго ўлчови бўйича хушини 4 дан 11 гача балл бош мия жароҳати бўлган 16 дан 68 ёш оралғидаги 30 та бемор текширилди. **Натижа:** маннитол эритмасини кўрсатилган миқдорда инфузиясидан сўнг бошланғич маълуматларга нисбатан 30 минутдан кейин 42,3%, 120 минутдан кейин 23,9% камайди, NaCl эритмаси бўлса 30 минутдан кейин 48,6%, 120 минутдан кейин 35,9% га. **Хулоса:** 3,5% NaCl эритмасини қўллаганда 15% маннитолга нисбатан анча аниқ мия перфузия босимини ошганлиги ва узоқроқ мия ички босимини пасайиши аниқланди.

**Калит сўзлар:** бош мия шикастланиши, мия шиши, мия перфузияси босими, систолик қон босими, осмолярлик, плазма электролитлари.

**Objective:** to study the possibility and comparative efficacy of using 15% mannitol solution and hypertensive 3.5% sodium chloride solution in the complex of treatment for patients with TBI. **Material and Methods:** 30 patients aged 16 to 68 years with various craniocerebral injuries and depression of the level of consciousness from 4 to 11 on the Glasgow coma scale were examined. **Results:** the infusion of mannitol in this dosage resulted in a reduction in ICP after 30 minutes by 42.3%, and after 120 min it fell below the baseline data by 23.9%. Infusion of a 3.5% solution of NaCl already by the 30th minute resulted in a decrease in ICP by 48.6%, and by the end of 120 minutes ICP remained below the initial data by 35.9%. **Conclusions:** use of 3.5% NaCl leads to a longer lasting significant increase in CPP and a prolonged decrease in ICP with respect to the 15% mannitol solution.

**Key words:** TBI, brain edema, CPP, SBP, osmolarity, plasma electrolytes.

В структуре травм наиболее тяжелой является черепно-мозговая травма (ЧМТ) [5]. Актуальность этой проблемы медицины не снижается на протяжении многих десятилетий. Во всех странах мира наблюдается увеличение частоты случаев ЧМТ [4]. Черепно-мозговая травма является основной причиной смерти и тяжелой инвалидности населения во всем мире, лечение и реабилитация пострадавших с ЧМТ ложится тяжким бременем на бюджеты разных стран [26]. Тактика интенсивной терапии отека головного мозга при черепно-мозговой травме всегда оставалась в центре внимания специалистов. Отек мозга определяется как фатальное патологическое состояние, при котором объем мозга увеличивается в результате аномального накопления жидкости внутри церебральной паренхимы [3,32]. Это приводит к повышению внутричерепного давления (ВЧД) из-за закрытой жесткой черепной коробки [3,15]. Чем выраженнее отек мозга, тем тяжелее течение ЧМТ. Повышение ВЧД вызывает ряд неблагоприятных состояний в мозге, включая снижение церебрального кровотока и церебрального объема крови, уменьшение доставки O<sub>2</sub>, повышение потре-

бления O<sub>2</sub>, гипоксию и смещение структур мозга с возможным вклиниванием их в большое затылочное отверстие. Все это приводит к необратимому ухудшению функции нейронов, их гибели. Тяжесть отека мозга коррелирует с увеличением ВЧД.

На поврежденных в результате травмы участках мозга наблюдается механическое разрушение части клеток. То же, но диффузно происходит при значительной гипоксии и артериальной гипотензии в пенумбре. При гибели части клеток («поврежденного пула нейронов») гиперосмолярное внутриклеточное содержимое с большой концентрацией ионов кальция, калия и биологически активных веществ попадает в межклеточное пространство и вызывает повреждение мембран и гибель соседних клеток; их внутриклеточное содержимое действует цитотоксично по принципу «порочного круга». В результате в очаге повреждения повышается осмотическое (в том числе онкотическое) давление, приводящее к накоплению жидкости в межклеточных пространствах – отеку мозга [15,21,23,27,28,30]. Нормальные параметры мозгового кровотока обеспечиваются при перфузионном давлении более 50 мм рт. ст. Критическая величина

перфузионного давления составляет 40 мм рт. ст. При повышении внутричерепного давления происходит снижение церебрального перфузионного давления.

Концепция патогенеза отека головного мозга была представлена на модели прогрессирования его согласно фундаментальной концепции Монро – Келли [2] о взаимосвязи между компонентами ригидной черепной коробки (мозг, кровь, спинномозговая жидкость). Суть этой концепции заключается в том, что при всяком увеличении одного из компонентов системы пропорционально уменьшается объем другого, что обеспечивает постоянство ВЧД [1,2].

Гиперосмолярная терапия является основной стратегией медицинского лечения повышенного внутричерепного давления. Основным гиперосмолярным агентом в течение почти столетия был маннитол, который фактически остается золотым стандартом в лечении внутричерепной гипертензии [10,18]. Однако в последние 25 лет в качестве все более распространенной альтернативы маннитолу стал применяться гипертонический солевой раствор (ГСР) [1,19]. Исследования, проведенные в последнее время, выявили относительное превосходство ГСР перед маннитолом [22,29,31], что оправдывает проведение новых крупномасштабных исследований, которые предпринимаются в этом направлении. Основная цель осмотерапии – перенос жидкости из внутриклеточного во внеклеточное пространство с использованием внутривенных гиперосмолярных агентов, что позволяет уменьшить отек мозга и улучшить церебральное перфузионное давление [16].

#### Цель исследования

Изучение возможности использования и сравнительная оценка эффективности 15% раствора маннитол и гипертонического 3,5% раствора хлорида натрия в комплексе лечения больных с ЧМТ.

#### Материал и методы

Под наблюдением находились 30 пациентов в возрасте от 16 лет до 68 лет с различными черепно-мозговыми травмами и угнетением уровня сознания от 4 до 11 баллов по шкале комы Глазго, в том числе 4-5 баллов – 3 (10%), 6-8 баллов – 17 (56,6%), 9-11 баллов – (33,3%). У всех больных был диагностирован ушиб головного мозга тяжелой степени. Мужчин было 21 (70%), женщин – 9 (30%). Всем больным проводили инвазивный мониторинг ВЧД путем люмбальных пункций с монотриетрией. Люмбальную пункцию производили на уровне L2-L4.

Для снижения ВЧД, превышающего 20 мм рт. ст., у 15 пациентов использовали внутривенное введение 15% раствора маннитол из расчета 1,0 г/кг массы тела в течение 15 мин, у 15 применяли 3,5% раствора хлорида натрия из расчета 3,5 мл/кг в течение 15 мин. Длительность и кратность введения препаратов определялась показателями осмолярности плазмы, уровнем электролитов, концентрацией глюкозы, мочевины плазмы, а также динамикой внутричерепного давления.

Одним из фундаментальных параметров гемодинамики, обеспечивающих должный уровень тканевой пер-

фузии, является величина церебрального перфузионного давления (ЦПД) которую определяли по формуле: ЦПД мм рт. ст. = САД мм рт. ст. – ВЧД мм рт. ст. (САД – среднее артериальное давление).

САД определяли по формуле: САД = (АДС + 2АДД)/3

Осмолярность плазмы определяли расчетным способом по формуле:

Росм = 2х(Na+K) + (концентрация глюкозы сыворотки крови: 18) + (концентрация азота мочевины сыворотки крови : 2,8).

Все больные получали стандартную, базисную и дифференцированную интенсивную терапию ЧМТ, принятую в нашей клинике, которая включала хирургическое вмешательство (при необходимости), краниocereбральную гипотермию, антибактериальную, антиоксидантную терапию, блокаторы натриевых и кальциевых каналов и NMDA-рецепторов, препараты, улучшающие реологические свойства крови, седативные средства. Инфузионную терапию осуществляли комбинацией коллоидных и кристаллоидных препаратов. Объем и структуру инфузии определяли на основании данных мониторинга системной гемодинамики. Энтеральное зондовое питание начинали с первых суток нахождения больного в отделении реанимации из расчета 20-25 ккал на кг массы тела в сутки. При необходимости добавляли парентеральное питание. Всем пациентам проводили искусственную вентиляцию легких аппаратом Wella и Drager с дыхательным объемом 8-10 мл на кг идеальной массы тела в режиме нормовентиляции, ПДКВ 2-10 см вод. ст. Головной конец кровати держали приподнятым на 30°.

До начала исследования и через 30 и 120 минут после введения растворов определяли ВЧД, САД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), ЦПД, осмолярность и электролиты плазмы.

#### Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены значения ВЧД, ЦПД и системной гемодинамики в ответ на внутривенное введение маннитол и ГСР.

**Таблица 1**  
**ВЧД, ЦПД и показатели гемодинамики у пациентов под влиянием 15% р-р маннитол (числитель) и 3,5% р-р NaCl (знаменатель)**

Показатель	Этап исследования		
	исходно	через 30 мин	через 120 мин
ЧСС, в 1 мин	76,0±4,5 74,6±2,7	80,2±3,7 78,0±3,4	82,7±4,5 75,9±3,1
АД ср, мм рт. ст.	102,6±9,5 100,2±3,1	106,7±4,2 104,6±4,2	104,4±4,0 104,1±3,5
ВЧД, мм рт. ст.	31,7±2,6 29,8±1,8	18,3±4,1* 15,3±2,4*	24,1±3,9* 19,1±2,7*
ЦПД, мм рт. ст.	70,9±6,9 70,4±1,3	88,4±2,7* 89,3±2,9*	80,3±2,3* 85,8±2,1*

*Примечание. \* – p<0,05 по сравнению с исходным значением*

Применение гиперосмолярных препаратов для коррекции внутричерепной гипертензии является рутинной практикой. Результаты нашего исследования подтверждают значимое снижение ВЧД при использовании как 15% раствора маннитол, так и 3,5% раствора хлорида натрия. Инфузия маннитол в указанной дозировке приводила к снижению ВЧД спустя 30 минут на 42,3%, а через 120 мин оно остава-

лось ниже исходного на 23,9%. Инфузия же 3,5% раствора NaCl уже к 30-й минуте приводила к снижению ВЧД на 48,6%, а к концу 120 минут ВЧД оставалось ниже исходного на 35,9%. Приведенные данные свидетельствуют о более выраженном снижении ВЧД при внутривенной инфузии гипертонического (3,5%) раствора NaCl. И маннитол, и гипертонический раствор хлорида натрия приводили также к повышению церебрального перфузионного давления, надо полагать, за счет волемиического эффекта и снижения ВЧД. Снижение ВЧД после инфузии гипертонических растворов обратно пропорционально сказывалось на ЦПД. Так, ЦПД через 30 и 120 минут после инфузии маннитола возрастало соответственно на 19,7 и 11,7%, тогда как инфузия 3,5% NaCl приводила к росту ЦПД на указанных этапах исследования на 21,2 и 17,9%, что свидетельствует об улучшении кровоснабжения мозга. Что касается показателей системной гемодинамики, то их изменения в ответ на введение гипертонических растворов были недостоверными. Однако следует отметить, что расчетные дозы 15% маннитола приводили к более выраженной тахикардии, чем 3,5% раствор NaCl.

В таблице 2 представлены показатели осмолярности и электролитов плазмы в ответ на внутривенное введение гипертонических растворов.

**Таблица 2**  
**Показатели электролитов и осмолярности плазмы под влиянием введения 15% р-р маннитола (числитель) и 3,5% р-р NaCl (знаменатель)**

Показатель	Этап исследования		
	исходно	через 30 мин	через 120 мин
Осмол. пл., мосм/л	296,1±4,0 304,0±3,9	315,0±5,4* 314,4±4,2*	313,7±4,1* 315,5±4,0*
Na <sup>+</sup> пл., ммоль/л	151,4±3,1 149,7±2,1	149,6±2,8 155,7±3,3	144,0±3,2 153,1±3,8
K <sup>+</sup> пл., ммоль/л	5,1±0,3 5,3±0,2	4,8±0,5 4,5±0,9	4,3±0,2 5,0±0,8

*Примечание. То же, что и к табл. 1.*

Приведенные в таблице данные свидетельствуют об умеренном повышении осмолярности плазмы в ответ на введение гипертонических растворов. В меньшей степени это касается 3,5% раствора NaCl. Так, расчетные дозы маннитола через 30 и 120 минут после введения приводили к повышению осмолярности плазмы соответственно на 6,4 и 5,9%, 3,5% раствор хлорида натрия – на 3,4 и 3,8%.

Что касается концентрации Na плазмы, то после инфузии 15% маннитола в расчетных дозировках через 30 и 120 минут она умеренно снижалась относительно исходных значений на 1,2 и 4,9%, а 3,5% раствор NaCl приводил к повышению концентрации Na соответственно на 4,0 и 2,2%. Концентрация K плазмы в ответ на введение гипертонических растворов маннитола и 3,5% NaCl весьма умеренно снижалась практически в равной степени. Надо полагать, что это снижение связано с «феноменом разбавления плазмы» в ответ на вводимые растворы и их эффекта. Указанные изменения осмолярности электролитов плазмы были несущественными и, как правило, не требовали коррекции, что клинически сопровождалось положительной динамикой в общем неврологическом статусе.

В клинических же условиях данная разница имеет существенное значение, так как использо-

вание больших доз гипертонических препаратов может приводить к возникновению нежелательных побочных эффектов. Так, повторные введения маннитола могут сопровождаться возникновением «феномена отдачи», а длительное использование гипертонических препаратов приводит к повышению осмолярности плазмы и повышает риск развития почечной недостаточности [8,16].

К тому же необходимо учитывать и тот факт, что, как показал М.Е. Fink [9], маннит может постепенно накапливаться в ишемизированной церебральной ткани, что противодействует его терапевтическому эффекту при отеках головного мозга. Концентрация D-[1-3H (N)]-маннитола также постепенно увеличивалась и в соответствующей неишемизированной мозговой ткани полушария [9] А.М. Kaufmann, Е.Р. Cardoso [17] и J. Cho и соавт. [8] сообщили, что маннит постоянно накапливается в поврежденном полушарии головного мозга при его повторном использовании, приводя к повышению градиента осмотического давления внутри и снаружи гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), усугубляя отек мозга. Причина, по которой маннит накапливается в неишемической ткани головного мозга, может быть связана с повышением проницаемости ГЭБ в результате воздействия различных воспалительных медиаторов, вызванных ишемией, гипоксией и окислительным стрессом [6,11].

Исследование Hong-Ke Zeng [14] продемонстрировало, что введение ГСР не вызывало аномального накопления Na<sup>+</sup> в ткани головного мозга. Причиной может быть то обстоятельство, что ГСР не усугубляют нарушения ГЭБ [11]. Мозг реагирует на длительную гипертоническую ситуацию путем увеличения количества внутриклеточных органических осмолитов. Это позволяет клетке поддерживать стабильный уровень гидратации даже при высоких внеклеточных осмотических концентрациях.

К тому же ГСР теоретически помогает стабилизировать нервные мембраны [7,20] и может действовать как противовоспалительное средство, уменьшающее объем мозговой крови через сокращение сосудов в pia mater [12,24]. ГСР стимулирует предсердный натрийуретический пептид [13,25].

#### Выводы

1. Инфузии 15% раствора маннитола и 3,5% раствора хлорида натрия являются эффективным методом коррекции внутричерепной гипертензии у пациентов с ЧМТ.

2. Использование 3,5% NaCl приводит к более продолжительному достоверному увеличению ЦПД и пролонгированного снижения ВЧД, чем 15% раствор маннитола.

#### Литература

1. Гайтур Э.И., Потапов А.А. и др. Влияние артериальной гипотонии на течение и исходы тяжелой черепно-мозговой травмы // Реаниматология на рубеже XXI века. – М., 2006. – 126 с.

2. Качков И.А., Потапов А.А. и др. Региональная нейротравматологическая служба: Критический анализ и современные подходы к лечению тяжелой черепно-мозговой травмы в остром периоде. Острые сдавления головного

го мозга // Материалы городского семинара. – М., 2011. – Т. 121. – С. 34-43.

3. Мартынов В.А., Жданович Л.Г. и др. Отек-набухание головного мозга: тактика ведения больных // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7, №1. – С. 124-131.

4. Петриков С.С., Солодов А.А. и др. Влияние L-лизина эсцината на внутричерепное давление у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой, находящихся в критическом состоянии // Неотложная мед. помощь. – 2016. – №2. – С. 31-36.

5. Потапов А.А., Лихтерман Л.Б. и др. Современные подходы к изучению и лечению черепно-мозговой травмы // Клин. неврол. – 2010. – Т. 4, №1.

6. Abbott N.J. Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability // Cell. Mol. Neurobiol. – 2000. – Vol. 20. – P. 131-147.

7. Chen C.H., Toung T.J. et al. Effect of duration of osmotherapy on blood-brain barrier disruption and regional cerebral edema after experimental stroke // J Cereb. Blood Flow Metab. – 2006. – Vol. 26. – P. 951-958.

8. Cho J., Kim Y.H. et al. Accumulated mannitol and aggravated cerebral edema in a rat model of middle cerebral artery infarction // J. Korean Neurosurg. Soc. – 2007. – Vol. 42. – P. 337-341.

9. Fink M.E. Osmotherapy for intracranial hypertension: mannitol versus hypertonic saline // Continuum. – 2012. – Vol. 18, №3. – P. 640-654.

10. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury // J. Neurotrauma. – 2007. – Vol. 24 (Suppl 1). – P. S1-S106.

11. Hariri R.J. Cerebral edema // Neurosurg. Clin. North Amer. – 1994. – Vol. 5. – P. 687-706.

12. Hartl R., Ghajar J. et al. Hypertonic hyperoncotic saline reliably reduces ICP in severely head injured patients with intracranial hypertension // Acta Neurochir. Suppl. – 1997. – Vol. 70. – P. 126-129.

13. Hartl R., Medary M.B. et al. Hypertonic/hyperoncotic saline attenuates microcirculatory disturbances after traumatic brain injury // J. Trauma. – 1997. – Vol. 42. – P. 41-47.

14. Hong-Ke Zeng, Qiao-Sheng Wang et al. A comparative study on the efficacy of 10% hypertonic saline and equal volume of 20% mannitol in the treatment of experimentally induced cerebral edema in adult rats // BMC Neurosci. – 2010. – Vol. 11. – P. 153.

15. Kahle K.T., Simard J.M. et al. Molecular mechanisms of ischemic cerebral edema: Role of electroneutral ion transport // Physiology (Bethesda). – 2009. – Vol. 24. – P. 257-265.

16. Kamel H., Navi B.B. et al. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials // Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 39. – P. 554-559.

17. Kaufmann A.M., Cardoso E.R. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol // J. Neurosurg. – 1992. – Vol. 77. – P. 584-589.

18. Kerwin A.J., Schinco M.A. et al. The use of 23.4% hypertonic saline for the management of elevated intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: a pilot study // J. Trauma. – 2009. – Vol. 67. – P. 277-282.

19. Marko N.F. Hypertonic saline, not mannitol, should be considered gold-standard medical therapy for intracranial hypertension // Marco Crit. Care. – 2012. – Vol. 16. – P. 113.

20. McManus M.L., Soriano S.G. Rebound swelling of astroglial cells exposed to hypertonic mannitol // Anesthesiology. – 1998. – Vol. 88, №6. – P. 1586-1591.

21. Michinaga Sh., Koyama Yu. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs // Int. J. Mol. Sci. – 2015. – Vol. 16. – P. 9949-9975.

22. Mortazavi M.M., Romeo A.K. et al. Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis // J. Neurosurg. – 2012. – Vol. 116. – P. 210-221.

23. Nag S., Manias J.L. et al. Pathology and new players in the pathogenesis of brain edema // Acta Neuropathol. – 2009. – Vol. 118. – P. 197-217.

24. Nakayama S., Kramer G.C. et al. Infusion of very hypertonic saline to bleed rats: membrane potentials and fluid shifts // J. Surg. Res. – 1985. – Vol. 38. – P. 180-186.

25. Piper B.J., Harrigan P.W. Hypertonic saline in paediatric traumatic brain injury: a review of nine years' experience with 23,4% hypertonic saline as standard hyperosmolar therapy // Anaesth. Intens. Care. – 2015. – Vol. 43. – P. 2.

26. Polderman K.H. Induced Hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries // Lancet. – 2008. – Vol. 371. – P. 1955-1969.

27. Puri Sh.K., Bihar P. Cerebral Edema and its Management // MJAFI. – 2003. – Vol. 59. – P. 326-331.

28. Simard J.M., Kent T.A. et al. Brain edema in focal ischemia: Molecular pathophysiology and theoretical implications // Lancet Neurol. – 2007. – Vol. 6. – P. 258-268.

29. Stubbe H.D. Salt or sugar on the brain: does it matter except for taste? // Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 39. – P. 601-602.

30. Thrane A.S., Thrane R.V. et al. Reassessing the role of astrocytes in brain edema // Trends Neurosci. – 2014. – Vol. 11. – P. 620-628.

31. Torre-Healy A., Marko N.F. et al. Hyperosmolar therapy for intracranial hypertension // Neurocrit. Care. – 2011. – Vol. 17.

32. Walker K.R., Tesco G. Molecular mechanisms of cognitive dysfunction following traumatic brain injury // Front. Aging Neurosci. – 2013. – Vol. 5. – P. 29.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТОВ ГИПЕРОСМОЛЯРНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Аваков В.Е., Ибрагимов Н.К., Муротов Т.М.Н., Кенжаев Л.Т.

**Цель:** изучение возможности и оценка сравнительной эффективности использования 15% раствора маннитола и гипертонического 3,5% раствора хлорида натрия в комплексе лечения больных с ЧМТ. **Материал и методы:** обследованы 30 пациентов в возрасте от 16 лет до 68 лет с различными черепно-мозговыми травмами и угнетением уровня сознания от 4 до 11 баллов по шкале комы Глазго. **Результаты:** инфузия маннитола в указанной дозировке приводила к снижению внутричерепного давления спустя 30 минут на 42,3%, а через 120 мин оно оставалось ниже исходного на 23,9%. Инфузия же 3,5% раствора NaCl уже к 30-й минуте приводила к снижению внутричерепного давления на 48,6%, а к концу 120-й минуты внутричерепное давление оставалось ниже исходных значений на 35,9%. **Выводы:** использование 3,5% NaCl приводит к более продолжительному достоверному увеличению церебрального перфузионного давления и пролонгированного снижения внутричерепного давления по сравнению с 15% раствором маннитола.

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, отек мозга, церебральное перфузионное давление, систолическое артериальное давление, осмолярность, электролиты плазмы.

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОГРАНИЧЕННОЙ И СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Арифов С.С., Инояттов Д.А., Сайфуллаева С.А.

## ТИЗИМЛИ ВА ЧЕГАРАЛАНГАН СКЛЕРОДЕРМИЯ ПАТОГЕНЕЗИДА ЭНДОТЕЛИАЛ ВА ЯЛЛИҒЛАНИШ ОМИЛЛАРИ

Арифов С.С., Инояттов Д.А., Сайфуллаева С.А.

## ENDOTHELIAL AND INFLAMMATORY FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF LIMITED AND SYSTEMIC SCLERODERMA

Arifov S.S., Inoyatov D.A., Sayfullaev S.A.

Республиканский специализированный научно-практический  
медицинский центр дерматовенерологии и косметологии,  
Ташкентский институт усовершенствования врачей,  
Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** турли шаклдаги склеродермияли беморларнинг терисидаги эндотелиал дисфункция ва яллиғланиш омиллари орасидаги боғланишларни ўрганиш. **Материал ва усуллар.** 64 беморлар терисидан олинган биоптатлар таҳлил қилинди, улардан 29 беморда тизимли склеродермия ва 35 тасида чегараланган склеродермия кузатилган, назорат гуруҳини 16 ёшдан 60 ёшгача бўлган 20та соғлом кўнгиллилар ташкил қилган. Биопсия беморларнинг шикастланган ва шикастланмаган тери ўчоқларидан, косметик нуқсонларни бартараф этишга келган кўнгиллилардан жарроҳлик амалиётида олинган. **Хулоса:** hsCRP ва ФНО- $\alpha$ , NO, ONO2- даражалари, eNOS ва iNOSнинг фаолияти касаллик шаклига боғлиқ эди. Ушбу тизимлар ўзаро боғлиқ. Тизимли склеродермага эга беморларда терининг NO-ишлаб чиқарувчи функциялари ўрганилган параметрлари чекланган жараёнларга эга бўлган беморларга нисбатан, статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқоридир. **Натижа:** СДли беморлар тери биоптатларида hsCRP ва ФНО- $\alpha$  миқдори, азот оксиди, пероксинитрит миқдори, ҳамда eNOS ва iNOS фаоллигининг ўзгаришлари касалликнинг шаклига турли даражада ўзгаришлари аниқланди. Бу тизимлардаги ўзгаришлар ўзаро узвий боғлиқликдадир. Тизимли СДли беморларда hsCRP ва ФНО- $\alpha$  миқдори, ҳамда терининг азот оксиди ишлаб чиқарувчи тизим функциясини бузилишлари чегараланган СДли беморлар кўрсаткичларига нисбатан статистик ишонarli юқоридир. **Хулосалар:** hsCRP ва ФНО- $\alpha$  iNOS ни ишлаб чиқаришни кўпайтиради, у эса ўз навбатида NO ва ONO2- ишл35аб чиқишини кучайтиради ва eNOS фаоллигини тўхтатади, теридадаги патоморфологик ўзгаришларни ва касаллик шаклини белгилайди.

**Калит сўзлар:** тизимли ва челанган склеродермия, патогенез, тери, hsCRP, цитокинлар, азот оксиди тизими, эндотелиал дисфункция.

**Objective:** to study the relationship of factors of endothelial dysfunction and inflammatory process in the skin in patients with various forms of diabetes. **Material and methods:** The work is based on the analysis of skin biopsies in 64 patients, including 29 patients with SSD and 35 patients with LSD, and 20 healthy volunteers aged 16 to 60 years. Duration of the diabetes in patients was from 6 to 20 years ( $13.5 \pm 5.2$  years). Diagnosis of diabetes was verified using diagnostic criteria proposed by A.G. Guseva. Biopsies in patients with diabetes were taken with the affected and unaffected pathological process of the skin. In healthy volunteers, the skin for examination was taken with surgical correction of cosmetic defects. In the supernatant, the concentration of CRP, TNF- $\alpha$ , endothelin-1 (ET-1) was determined by the enzyme immunoassay, NO level, endothelial nitric oxide synthase (eNOS) activity, inducible nitroxide synthase (iNOS). The data was processed using the "SPSS for Windows" software using the method of comparative correlation and One-Way ANOVA analyzes using the Dunnett test for multiple comparison. The results for  $P < 0.05$  were considered reliable. **Results:** In patients with diabetes, depending on the form of the disease in the biopsy supernatant, a different level of concentration of hsCRP and TNF- $\alpha$ , the content of NO, ONO2-, the activity of eNOS and iNOS is determined. These systems are interrelated. In patients with SSD, the concentration of hsCRP and TNF- $\alpha$ , as well as disturbances in the parameters of the NO-producing skin function, are statistically significantly higher; compared with patients with OSD. **Conclusions:** hsCRP and TNF- $\alpha$  stimulate the expression of iNOS, which in turn increases the production of NO and ONO2-, inhibits the activity of eNOS, determining the peculiarity of pathomorphological changes in the skin and the shape of diabetes.

**Key words:** scleroderma, systemic and limited, pathogenesis, skin, hsCRP, cytokines, nitric oxide system, endothelial dysfunction.

Склеродермии (СД) до конца не изучен. В настоящее время ограниченная (ОСД) и системная (ССД) склеродермия рассматривается как разновидности одного своеобразного аутоиммунного патологического процесса в соединительной ткани, со структурными изменениями сосудов микроциркуляторного русла, периваскулярной мононуклеарной

клеточной инфильтрацией и склерозом кожи, случаями трансформации локализованного процесса в системный [2,8,9,17,18].

Среди разных теорий формирования СД важное место в коже отводится сосудистым изменениям [1,3,10]. Происходит редукция капилляров, утолщение стенок и фиброз интимы артериол, что

в свою очередь ведет к уменьшению гемоперфузии и системной ишемии, играющих ключевую роль в нарушении метаболических процессов не только в коже, но и в жизненно важных органах и системах [3]. Поскольку патобиохимические изменения предшествуют морфологическим перестройкам экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), перспективным является сосредоточение внимания на изучении роли дисфункции эндотелия (ДЭ) в развитии воспалительных процессов в коже при СД.

Важным механизмом развития ДЭ является нарушение синтеза оксида азота (NO), роль которого определяется активностью медиаторов воспаления. Наиболее важные из них – С-реактивный белок (СРБ) и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [5]. Установлено, что СРБ и ФНО- $\alpha$  через активацию транскрипционного ядерного фактора NF- $\kappa$ B способны приводить к экспрессии индуцибельной NO-синтазы, отвечающей за синтез большого количества NO при воспалении [4,10]. Повышенная концентрация оксида азота оказывает выраженное провоспалительное действие [12], увеличивает тканевую кровоток, экссудацию плазмы, пролиферацию Th2-лимфоцитов и вовлекает в инфекционно-воспалительный ответ дополнительное количество клеток-эффекторов. В условиях гипоксии, интенсификации процессов свободнорадикального окисления, которое имеет место при СД [6], NO, связываясь с супероксидным кислородом (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), образует пероксинитриты (ONO<sub>2</sub>), по цитотоксичности значительно превосходящие нитраты и нитриты (NO<sub>2</sub><sup>-</sup> и NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) [11,14]. Несмотря на взаимосвязанность ДЭ и провоспалительных факторов, в литературе практически отсутствуют сравнительные данные об их роли в развитии фиброзно-склеротических и сосудистых нарушений в коже при ССД и ОСД.

#### Цель исследования

Изучение взаимосвязь факторов эндотелиальной дисфункции и воспалительного процесса в коже у больных с различными формами СД.

#### Материал и методы

В основу работы положен анализ биоптатов кожи 64 больных, в том числе 29 пациентов (все женщины) с ССД и 35 пациентов с ОСД (26 женщин и 9 мужчин), а также 20 здоровых добровольцев (контрольная группа – 10 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 16 до 60 лет (средний возраст 45,3±6,2 года). Продолжительность болезни у пациентов СД – от 6 до 20 лет (13,5±5,2 года). Диагноз СД верифицировали с использованием диагностических критериев, предложенных А.Г. Гусевой [8]. Одновременно проводился анализ анамнестических данных, объективное обследование пациентов, включавшие комплекс общепринятых клинических и лабораторных методов (при необходимости выполняли ультразвуковую диагностику, реовазографию, эндоскопию, эхокардиографию, ультразвуковое дуплексное ангиосканирование).

Хроническое течение заболевания имело место у 20 (69%) больных, подострое – у 9 (31%), умеренная активность воспалительного процесса отмечалась

у 19 (65,5%) больных, минимальная – у 10 (34,5%). Клинически ССД характеризовалась полисиндромностью с поражением различных органов, тканей и систем. ОСД у всех пациентов была представлена бляшечной формой в стадии уплотнения – у 16 (45,7%), в стадии атрофии – у 19 (54,3%). При клинико-лабораторном и инструментальном обследовании больных ОСД признаков системности не выявлено.

Биоптаты у больных СД брали с пораженных и непораженных патологическим процессом участков кожи. У здоровых добровольцев кожу для исследования забирали при хирургической коррекции косметических дефектов. Полученные биоптаты помещали в охлажденную до 0±4,0оС среду выделения, содержащую 0,05М трис-НСl буфер и 0,15 МК Cl, pH-7,4. Биоптаты разрушали в гомогенизаторе типа Поттера объемом 5 мл с тефлоновым пестиком и пластмассовым стаканчиком, скорость вращения пестика 3000 об/мин. Все процедуры проводили на холоду 0±4,0оС. В надосадочной жидкости после центрифугирования при 6000 об/мин в течение 10 мин определяли концентрацию СРБ методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-систем производства ООО Хема(Россия) с аналитической чувствительностью до 0,05 мг/л (high sensitive C-reactive protein-hsCRP); ФНО- $\alpha$  – иммуноферментным методом с использованием наборов ООО Вектор-Бест (Россия) с чувствительностью анализа до 2 пг/мл; эндотелин-1 (ЭТ-1) с помощью тест-системы компании Bender Med Systems (Австрия) с чувствительностью тест-системы до 0,05 пг/мл. Иммуноферментные анализы в надосадочной жидкости гомогенатах кожи проводили с использованием компьютеризованного иммуноферментного анализатора (ИФА) AT-858 (LTD, Китай). Одновременно в 6000 г надосадочной жидкости гомогенатов кожи спектрофотометрическим методом на двухлучевом спектрофотометре UV-Vis 2100 (LTD, Китай) определяли уровень NO по основным стабильным его метаболитам с использованием реактива Гриса [7]. Об активности эндотелиальной нитрооксидсинтазы (eNOS) судили по изменению уровня продукции NO из L-аргинина как субстрата биоокисления L-аргинина в присутствии никотинамидадениндинуклеотидфосфата восстановленного (НАДФН) [15]; активности индуцибельной нитрооксидсинтазы (iNOS) – по скорости реакции образования формазана при взаимодействии NO<sub>2</sub><sup>-</sup> с нитротетразолиевым синим в присутствии НАДФН, концентрации ONO<sub>2</sub><sup>-</sup> – по окислению гидроксиламина [11]. Полученные данные обрабатывали по программе SPSS for Windows методом сравнительного корреляционного и One-Way ANOVA анализов с использованием критерия Даннета для множественного сравнения. Достоверными считали результаты, удовлетворяющие p<0,05.

#### Результаты и обсуждение

При анализе изменений параметров, характеризующих воспалительно-деструктивные процессы в коже, установлено, что у больных ОСД имеется менее значительное увеличение в биоптатах кожи hsCRP и ФНО- $\alpha$  по сравнению с таковым у пациен-

тов с ССД соответственно на 31,4 и 46% ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ ) (табл.). По сравнению со здоровыми лицами экспрессия hsCRP у больных ОСД был выше на 40% ( $p < 0,01$ ), а у больных с ССД – на 104% ( $p < 0,001$ ). Концентрация ФНО- $\alpha$  у больных с ОСД был выше, чем у здоровых лиц на 48,7% ( $P < 0,001$ ), у больных ССД – на 175,3% ( $p < 0,001$ ). Следовательно, имеет определенная закономерность изменения параметров воспалительно-деструктивных процессов hsCRP и ФНО- $\alpha$  в коже в зависимости от формы СД. Возможно, что более высокое содержание hsCRP и ФНО- $\alpha$  у больных ССД вызвано различным уровнем развития в тканевых структурах кожи процесса гипоксии. Об этом свидетельствует высокая концентрация в надосадочной жидкости гомогенатах кожи ЭТ-1. Его концентрация у больных ОСД превышала контроль на 18,2% ( $p < 0,05$ ), у больных ССД – на 36,4% ( $p < 0,001$ ). Вместе с тем, статистически значимого различия в изменении ЭТ-1 в коже у больных ОСД и ССД не выявлено. Различия в уровне ЭТ-1 у больных ОСД и ССД по сравнению с контролем, возможно, связаны с особенностями интенсивности дисметаболических процессов, обусловленных активностью hsCRP и ФНО- $\alpha$ , высокий уровень ЭТ-1 делают более уязвимыми мембранные структуры ЭЦМ кожи к негативным факторам среды больных ССД по сравнению с больными ОСД. Однако в условиях развивающегося патологического процесса в коже эти различия у больных ССД и ОСД на локальном уровне стираются, что, с одной стороны объясняет однонаправленность развития необратимости формирования структурных нарушений в тканях дермы, с другой, данный факт подчеркивает участие hsCRP и ФНО- $\alpha$  и ЭТ-1 в механизмах формирования хронизации воспалительного процесса, трансформации локального процесса в системный.

Взаимозависимость маркеров воспалительно-деструктивных процессов с ДЭ проявляется в виде их прямых сильных корреляций с повышением концентрации ЭТ-1. Так, hsCRP имел сильную прямую зависимость с ЭТ-1 у больных ССД –  $r = 0,83$  ( $p < 0,001$ ) и у больных ОСД –  $r = 0,83$  ( $p < 0,001$ ), ФНО- $\alpha$  –  $r = 0,85$  и  $r = 0,84$  ( $p < 0,001$ ).

При изучении NO-продуцирующей функции кожи обследованных больных СД установлено, что ее активность определяется балансом ферментов eNOS и iNOS. У больных ССД и ОСД активность eNOS была существенно ниже контроля на 40,2 и 22,8% ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$ ). Уровень eNOS у больных ОСД был выше, чем у пациентов с ССД на 29,1% ( $p < 0,001$ ). Что касается активности iNOS, то у больных ССД она оказалась выше контроля на 106,7% ( $p < 0,001$ ), у пациентов с ОСД – на 60,1% ( $p < 0,001$ ). У пациентов с ОСД активность iNOS была ниже, чем у больных ССД на 22,6% ( $p < 0,01$ ). Нарушение соотношения в активности ферментов eNOS и iNOS в коже больных ССД и ОСД, возможно, было одной из причин высокого содержания в ней основных стабильных метаболитов NO и ONO2-.

Как видно из литературы, увеличение содержания NO при патологических процессах сопряжено с активацией iNOS в ответ на экспрессию ЭТ-1 и ФНО- $\alpha$ ,

а также с воздействием на структуры тканей активных форм кислорода или эндотоксинов вследствие нарушения метаболических процессов в тканях, а также продуктов жизнедеятельности микроорганизмов [13,14]. В то же время увеличение NO, активности iNOS, экспрессии ЭТ-1, маркеров воспалительно-деструктивных процессов hsCRP и ФНО- $\alpha$  снижает активность eNOS, что мы и наблюдали в своих исследованиях.

С целью уточнения влияния маркеров воспалительно-деструктивных процессов на показатели ДЭ нами была изучена плотность связи hsCRP и ФНО- $\alpha$  с ЭТ-1, NO, eNOS, iNOS и ONO2- у больных ССД и ОСД. Из полученных данных видно, что у больных ССД сила корреляционной связи существенно не отличалась от показателей, выявленных у пациентов с ОСД, отмечалась лишь тенденция к повышению ЭТ-1, iNOS, NO, ONO2-, снижение eNOS. При этом у больных сравниваемых сохранялась однонаправленность этих связей. Следует отметить, что в контроле корреляционная зависимость между факторами hsCRP и ФНО- $\alpha$ , а также связь этих показателей с ЭТ-1, NO, eNOS, iNOS и ONO2- отсутствует. Вместе с тем выявлена сильная прямая связь активности eNOS с NO ( $r = 0,90$ ,  $p < 0,001$ ), а также обратная прочная связь NO с ЭТ-1 ( $r = -0,78$ ,  $P < 0,01$ ).

Также установлено, что большинство параметров корреляционной связи у больных ССД и ОСД изменяют свою направленность, в том числе между параметрами eNOS и NO, NO и iNOS, а также ЭТ-1 с NO, eNOS и iNOS, что подтверждает их влияние на развитие патологического процесса, в реализации механизмов дисрегуляции NO-продуцирующей функции кожи в зависимости от формы СД.

Можно полагать, что такое распределение NO-продуцирующей функции эпидермиса, обусловленного постоянно высокой экспрессией hsCRP и ФНО- $\alpha$ , связано с преобладанием ДЭ, вазоспастическими процессами, развивающимися в коже и подкожной клетчатке. ДЭ и избыточное образование NO и ONO2-, изменяя структуру белковых молекул, могут служить важным фактором аутосенсibilизации, развития аутоиммунных процессов, локального аллергического воспаления [14,16]. Наличие высокого уровня NO и ONO2-, их корреляционная взаимосвязь с факторами воспалительно-деструктивных процессов hsCRP и ФНО- $\alpha$  поддерживают по системе обратной связи, процесс неконтролируемой аутоактивации NO-продуцирующей функции кожи, прогрессирующее поражение соединительной ткани.

Таким образом, выявлена взаимосвязь ДЭ с воспалительно-деструктивными процессами в коже больных СД. Различия в активности NO-продуцирующей функции кожи и концентрации факторов воспалительно-деструктивных процессов в эпидермисе определяет форму СД.

#### Выводы

1. У больных СД в зависимости от формы заболевания в биоптатах кожи определяется различный уровень концентрации hsCRP и ФНО- $\alpha$ , содержание NO, ONO2-, активность eNOS и iNOS. Эти системы вза-

имно взаимосвязаны. У больных ССД концентрация hsCRP и ФНО- $\alpha$ , а также нарушения показателей NO-продуцирующей функции кожи статистически значимо выше, чем у больных ОСД.

2. hsCRP и ФНО- $\alpha$  стимулируют экспрессию iNOS, которая, в свою очередь, увеличивает продукцию NO и ONO $_2^-$ , ингибирует активность eNOS. Высокий уровень NO и ONO $_2^-$ , являясь мощным деградантом белковых молекул, модифицируя их, приводит к повреждению внутриклеточных структур тканей, что в конечном итоге определяет особенности патоморфологических изменений в коже и форму СД.

#### Литература

1. Алекперов Р.Т., Раденска-Лоповок С.Г., Гусева Н.Г. Морфологическая характеристика склеротической ангиопатии // Арх. пат. – 3004. – №6. – С. 42-46.

2. Аманмурадова А.Г. и др. Современный взгляд на патогенетические механизмы при ограниченной склеродермии // Экспер. и клин. дерматокосметол. – 2013. – №4. – С. 15-19.

3. Арифов С.С., Инояттов Д.А., Исмагилов А.И. Ангиогенные факторы в развитии поражения кожи у больных с ограниченной и системной формами склеродермии // Дерматовенерол. и эстет. медицина. – 2016. – №1. – С. 38-41.

4. Белахо В.А., Сысолятина Е.В., Нагурская Е.В. Роль ультрафиолетового облучения и оксида азота в регуляции воспаления и апоптоза // Иммунология. – 2009. – №4. – С. 237-241.

5. Волнухин В.А., Марадян Н.Л., Катунина О.Р. О роли профиброзных цитокинов в патогенезе локализованной склеродермии // Вестн. дерматол. и венерол. – 2012. – №1. – С. 28-33.

6. Волнухин В.А., Мударян Н.Л., Катунина О.Р. Особенности нарушений Т-клеточных иммунных процессов в коже больных ограниченной склеродермией и их динамика в процессе УФА-1 терапии // Вестн. дерматол. и венерол. – 2009. – №6. – С. 74-80.

7. Голиков П.П., Леменов В.Л., Ахметов В.В. и др. Характер взаимосвязи оксида азота с ангиотензинпревращающим ферментом и малоновым диальдегидом у больных с атерогенным стенозом внутренней сонной артерии // Клин. мед. – 2004. – №7. – С. 15-20.

8. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение // Рос. журн. кож. и вен. бол. – 2002. – №4. – С. 5-15.

9. Дворников А.С., Круглова Л.С., Скрипкин Ю.К., Богуш П.Г. Опыт применения лонгидазы методом фотофореза у пациентов с ограниченной склеродермией // Вестн. дерматол. и венерол. – 2007. – №5. – С. 57-59.

10. Кароли Н.А., Орлова Е.Е., Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция у больных системной склеродермией // Клин. мед. – 2006. – №7. – С. 28-32.

11. Комарин А.С., Азимов Р.К. Патофизиология обмена монооксида азота: Метод. рекомендации. – Ташкент, 2005. – 29 с.

12. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Тер. арх. – 2005. – №1. – С. 82-87.

13. Симбирцев А.С., Громов А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. – 2005. – №1. – С. 3-10.

14. Стародубцева Н.М. Пероксинитрит в физиологии и патологии клеток крови. – М.: Медицина, 2011. – 200 с.

15. Сумбаев В.В., Ясинская И.М. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и в головном мозге крыс // Соврем. пробл. токсикол. – 2000. – №3. – С. 3-7.

16. Antiga E., Quaglino P., Belland S. et al. Regulatory T-cells in the skin lesions and blood of patients with systemic sclerosis and morphea // Brit. J. Dermatol. – 2010. – Vol. 162, №5. – P. 1056-1063.

17. Fett N. et al. Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: facts and controversies. // Clin. Dermatol. – 2013. – Vol. 31, №4. – P. 432-437.

18. Yamamoto T. Scleroderma – pathophysiology // Europ. J. Dermatol. – 2009. – Vol. 19, №1. – P. 14-24.

#### ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОГРАНИЧЕННОЙ И СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Арифов С.С., Инояттов Д.А., Сайфуллаева С.А.

**Цель:** изучение взаимосвязь факторов эндотелиальной дисфункции и воспалительного процесса в коже у больных с различными формами системной склеродермии. **Материал и методы:** проанализированы биоптаты кожи 64 больных, в том числе 29 пациентов с системной склеродермией и 35 пациентов с ограниченной склеродермией, а также 20 здоровых добровольцев в возрасте от 16 до 60 лет. Биоптаты у больных брали с пораженных и непораженных патологическим процессом участков кожи, у здоровых добровольцев – при хирургической коррекции косметических дефектов. **Результаты:** уровень hsCRP и ФНО- $\alpha$ , NO, ONO $_2^-$ , активность eNOS и iNOS зависели от формы заболевания. Эти системы взаимно взаимосвязаны. У больных системной склеродермией изученные показатели NO-продуцирующей функции кожи статистически значимо выше, чем у пациентов с ограниченным процессом. **Выводы:** hsCRP и ФНО- $\alpha$  стимулируют экспрессию iNOS, которая, в свою очередь, увеличивает продукцию NO и ONO $_2^-$ , ингибирует активность eNOS, определяя особенность патоморфологических изменений в коже и форму СД.

**Ключевые слова:** системная и ограниченная склеродермия, патогенез, кожа, hsCRP, цитокины, система оксида азота, эндотелиальная дисфункция.





## ПОКАЗАТЕЛИ КАЛЛИКРЕИН-ИНГИБИТОРНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С КАНДИДОЗНЫМ СТОМАТИТОМ

Бекжанова О.Е., Юсупалиходжаева С.Х., Патхиддинов Ж.Ш.

## КАНДИДАЛИ СТОМАТИТ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА КАЛЛИКРЕИН-ИНГИБИТОРЛИ ҚОН-ТОМИР ТИЗИМИ КЎРСАТКИЧЛАРИ

Бекжанова О.Е., Юсупалиходжаева С.Х., Патхиддинов Ж.Ш.

## INDICATORS KALLIKREIN-INHIBITORY SYSTEM OF BLOOD IN PATIENTS WITH CANDIDAL STOMATITIS

Bekjanova O.E., Yusupalikhodjaeva S.X., Patxiddinov J.Sh.

Ташкентский государственный стоматологический институт

**Мақсад:** периферик қондаги протеолитик ферментларнинг фаолиятини таҳлил қилиш асосида кандидали стоматит ҳосил бўлишининг механизмларини очиб бериш. **Материал ва усуллар:** кандидозли стоматит билан оғриган 76 та беморлар (асосий гуруҳ) ва оғиз патологияси бўлган 20 нафар бемор иштирок этди (назорат гуруҳи). Тадқиқот учун материал оғиз шиллиқ қаватининг кандидози бўлган беморларнинг зардоби бўлган. **Наतिжаси:** калликреин тизимининг муҳим роли протеолитик жараёнларнинг фаолиги ва кандидоз билан бошланган оғиз бўшлиғининг яллиғланиш патогенизидаги протеолизингибиторларнинг камайиши аниқланди. **Хулоса:** протейназлар ва уларнинг ингибитори оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг кандидоз инфекциясининг патогенизида муҳим рол ўйнайди. Калликреин, прекалликреин, умумий протеолитик фаоллик, катепсин миқдори ва қондаги ва эластаз даражасининг ортиши яллиғланиш жараёнининг тизимли даражасини бошлайди.

**Калит сўзлар:** кандидозли стоматит, калликреин, прекалликреин, умумий протеолитик фаоллик, катепсин, эластаза.

**Objective:** based on the analysis of the activity of proteolytic enzymes in the peripheral blood, to elucidate the mechanisms of the formation of candidal stomatitis. **Material and methods:** 76 patients (the main group) with candidiasis stomatitis and 20 persons without oral pathology participated in the studies. They made up a control group. The material for the study was a blood serum of patients with candidiasis of the oral mucosa. **Results:** An important role of the kallikrein system, the activity of proteolytic processes and the reduction of proteolysis inhibitors in the pathogenesis of inflammation of the oral cavity initiated by candidiasis has been established. **Conclusions:** proteinases and their inhibitors play an important role in the pathogenesis of candidal infection of the oral mucosa. The increase in kallikrein, prekallikrein, total proteolytic activity, cathepsin and elastase in the blood initiates the systemic level of the inflammatory process.

**Key words:** candidiasis stomatitis, kallikrein, prekallikrein, total proteolytic activity, cathepsin, elastase.

Кандидоз полости рта – актуальная проблема медицины в связи с широкой распространённостью и рецидивирующим характером течения [2-4,6].

С пониманием процессов, детерминирующих взаимодействие грибов с макроорганизмом, становится очевидной необходимость изучения процессов протеолиза в развитии кандидозного поражения полости рта. Однако рассмотрение взаимосвязи между метаболическим ответом организма хозяина и влиянием на него продуктов жизнедеятельности условно-патогенных грибов *Candida* микроорганизмов полости рта остаётся всё ещё нерешённой задачей [1,2,5,7,12,13].

В настоящее время известны исследования, посвящённые изучению системных биомаркеров кандидозного стоматита непосредственно в крови, однако исследований биомаркеров протеолиза-антипротеолиза и воспаления недостаточно для понимания их роли в патогенезе данного заболевания.

В связи с этим необходимо изучение особенностей локальных и системных биомаркеров как патогенетических факторов развития кандидоза слизистой оболочки полости рта (СОПР).

### Цель исследования

Оценка активности протеолитических ферментов в периферической крови и выяснение механизмов формирования кандидозного стоматита.

### Материал и методы

В исследованиях приняли участие 76 пациентов (основная группа) с кандидозным стоматитом из них 15 – с острым псевдомембранозным кандидозным стоматитом (В 37.00); 20 – с острым эритематозным кандидозным стоматитом (В 37.01); 17 – с хроническим эритематозным кандидозным стоматитом (В 37.02) и 21 – с хроническим эритематозным кандидозным стоматитом (В 37.03). 20 человек без патологии полости рта составили контрольную группу. Длительность заболевания 5±2,5 года.

Диагноз кандидозного стоматита устанавливали по классификации, принятой Всемирной организацией здравоохранения, МКБ-10 (1997).

Материалом для исследования являлась сыворотка крови больных кандидозом СОПР. Материал брали при первом визите, до начала лечения. Периферическую кровь брали из локтевой вены в стерильные пробирки.

Содержание калликреина и прекалликреина определяли методом Т.С. Пасхиной, А.В. Кринской. Об общей протеолитической активности сыворотки крови судили по гидролизу протаминсульфата. Метод основан на определении аргинина, отщепившегося от протаминсульфата под действием протеиназ плазмы.

Полную активность лейкоцитарной эластазы, находящейся в комплексе с  $\alpha$ 1-протеиназным ингибитором, определяли по методу В.Л. Доценко, Е.А. Нешкова, Г.А. Яровой [9,11], активность катепсинов – по А.А. Покровскому, А.И. Арчакову, О.Н. Любимцевой. Определение активности ингибиторов протеаз:  $\alpha$ 1-протеиназного ингибитора и  $\alpha$ 2-макроглобулина в биологическом материале проводили унифицированным энзиматическим методом В.Ф. Нартиковой, Т.С. Пасхиной.

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли с использованием компьютерных программы Statistica 6. При обработке результатов исследования вычисляли значение средней величины и стандартную ошибку средней. Достоверность различий между группами оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. Разброс показателей, отраженный в графиках, представлен с доверительным интервалом для  $p < 0,05$ . Исследование взаимосвязи между отдельными показателями проводили с применением корреляционного анализа.

#### Результаты и обсуждение

В ходе работы было выявлено, что при развитии кандидозного стоматита наблюдается активация процессов протеолиза, выраженность активации зависит от клинической формы и тяжести процесса на СОПР.

Таблица

Показатели каллекреин-ингибиторной системы крови у пациентов с кандидозным стоматитом

Показатель	Контроль	В 37.00 кандидозный стоматит				
		В 37.00	В 37.01	В 37.02	В 37.03	обострение хронического кандидоза
Калликреин, мед/мл	15,82±0,69	98,07±1,25 <sup>а</sup>	29,11±1,32 <sup>а</sup>	20,57±0,95 <sup>бв</sup>	20,81±0,95 <sup>бв</sup>	30,51±11,44 <sup>абв</sup>
Прекалликреин, мед/мл	360,74±1,81	540,0±2,62 <sup>а</sup>	557,43±2,0 <sup>а</sup>	432,1±2,12 <sup>бв</sup>	443,0±2,14 <sup>бв</sup>	617,51±23,51 <sup>абв</sup>
Лейкоцитарная эластаза, нМ/мин /мл	0,57±0,01	0,77±0,03 <sup>а</sup>	0,81±0,03 <sup>а</sup>	0,68±0,03 <sup>бв</sup>	0,69±0,02 <sup>бв</sup>	0,97±0,01 <sup>абв</sup>
Катепсин, УЕ/мл	0,69±0,11	4,02±0,02 <sup>а</sup>	4,19±0,02 <sup>а</sup>	3,44±0,11 <sup>бв</sup>	3,50±0,12 <sup>бв</sup>	5,44±0,23 <sup>абв</sup>
Общая протеолитическая активность, МК моль/ мин мл	8,32±0,31	12,67±0,52 <sup>а</sup>	12,81±0,57 <sup>а</sup>	10,82±0,52 <sup>бв</sup>	11,02±0,53 <sup>бв</sup>	15,21±0,71 <sup>абв</sup>
$\alpha$ 1-ПГ, УЕ/мл	26,11±1,11	37,57±1,32 <sup>а</sup>	37,04±1,62 <sup>а</sup>	20,80±1,01 <sup>бв</sup>	19,91±0,88 <sup>бв</sup>	15,60±0,62 <sup>абв</sup>
$\alpha$ 2-МГ, УЕ/мл	4,32±0,02	5,22±0,23 <sup>а</sup>	5,81±0,23 <sup>а</sup>	3,46±0,12 <sup>бв</sup>	3,50±0,12 <sup>бв</sup>	2,60±0,10 <sup>абв</sup>

Примечание.  $p < 0,05$ ; а – по сравнению с контролем; б – по сравнению с данными пациентов с острой формой; в – по сравнению с данными пациентов с хронической формой.

Известно также, что калликреин крови стимулирует фагоцитарную активность и хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов, участвует в освобождении из них мощного протеолитического фермента – эластазы. Калликреин крови непосредственно или через образования кининов регулирует гомеостатическую функцию эндотелиальных клеток [9,13,15].

В патогенезе воспаления значительная роль отводится протеолитическим процессам, показателями активности которых являются протеолитические ферменты, разрушающие ткани, – катепсины. Основными источниками катепсинов служат сегментоядерные нейтрофилы. Переваривающая способность фагоцитов оценивается по активности катепсина. Катепсины – протеолитические ферменты из группы эндопептидаз. Локализованы в лизосомах клеток животных, осуществляют внутриклеточное переваривание белков.

Изменения на локальном уровне подключают системный уровень воспалительного процесса, который проявляется в сыворотке крови развитием реакции компонентов протеиназ-ингибиторного потенциала. Активность калликреина и прекалликреина у пациентов с острым поражением СОПР (острый псевдомембранозный и эритематозный и кандидозный стоматит) превышала контрольные значения на 77,43 ( $p \leq 0,05$ ), 84,01 ( $p \leq 0,05$ )

и 49,82 ( $p \leq 0,05$ ), 53,23% ( $p \leq 0,05$ ); нейтрофильной эластазы – на 35,08 ( $p \leq 0,05$ ), 42,11% ( $p \leq 0,05$ ); катепсина – на 49,44 ( $p \leq 0,05$ ), 55,76% ( $p \leq 0,05$ ), общая протеолитическая активность была выше соответственно на 52,28 ( $p \leq 0,05$ ) и 53,97% ( $p \leq 0,05$ ). У пациентов с хроническим течением заболевания (хронический гиперпластический и эритематозный кандидозный стоматит) показатели протеолиза по сравнению с контролем увеличивались не столь значительно: с соответственно на 30,03 ( $p \leq 0,05$ ), 31,54% ( $p \leq 0,05$ ); 19,88 ( $p \leq 0,05$ ), 22,91% ( $p \leq 0,05$ ); 19,30 ( $p \leq 0,05$ ), 21,05% ( $p \leq 0,05$ ); 27,88 ( $p \leq 0,05$ ), 30,11 ( $p \leq 0,05$ ); 30,05% ( $p \leq 0,05$ ), 32,45% ( $p \leq 0,05$ ).

Стабильно высокие уровни маркеров протеолиза у пациентов с хроническими формами патологии свидетельствуют о сохраняющихся процессах воспаления и протеолиза в фазу хронизации кандидозного поражения СОПР.

Закономерным представляется резкое возрастание компонентов протеазной системы при обострении хронических, длительно текущих форм заболевания: калликреина на 92,85% ( $p \leq 0,05$ ); прекалликреина на 71,32% ( $p \leq 0,05$ ); нейтрофильной эластазы на 70,18% ( $p \leq 0,05$ ); катепсина на 102,23% ( $p \leq 0,05$ ), общей протеолитической активности на 82,81% ( $p \leq 0,05$ ).

Патогенетические функции калликреина плазмы крови наиболее ярко проявляются при активности его ингибиторов. В плазме крови активность калликреина контролирует, главным образом, инактиваторы  $\alpha 1$ -антитрипсина и  $\alpha 2$ -макроглобулина.

В результате исследований в сыворотке крови больных кандидозным стоматитом СОПР установлены изменения ингибиторной ёмкости инактиваторов  $\alpha 1$ -антитрипсина и  $\alpha 2$ -макроглобулина, свидетельствующие о нарушении в системе «протеиназы – ингибиторы протеиназ».

При остром поражении (острый псевдомембранозный и эритематозный и кандидозный стоматит) активность  $\alpha 1$ -ПГ и  $\alpha 2$ -МГ возросла соответственно на 43,89 ( $p \leq 0,05$ ) и 20,83% ( $p \leq 0,05$ ) и на 41,86 ( $p \leq 0,05$ ) и 29,86% ( $p \leq 0,05$ ). При хроническом гиперпластическом и эритематозном кандидозном стоматите отмечалось снижение ингибиторной активности по сравнению с контролем соответственно на 20,34 ( $p \leq 0,05$ ) и 19,91% ( $p \leq 0,05$ ) и на 23,75 ( $p \leq 0,05$ ) и 18,98% ( $p \leq 0,05$ ). Максимальное снижение этого показателя наблюдалось у пациентов с обострением хронических форм заболевания – соответственно на 40,26 ( $p \leq 0,05$ ) и 39,82% ( $p \leq 0,05$ ).

Низкая активность ингибиторов протеиназ в сыворотке крови может быть маркером нарушений, свидетельствующих о вовлечении в кандидозное поражение других органов и систем организма, а также о существовании полисистемной и полиорганной патологии, сопровождающейся активным воспалительным процессом многих органов и систем организма.

Существует также тесная взаимосвязь метаболических процессов лейкоцитов с различными системами организма [6,8,10]. В последнее время появились сообщения о влиянии лейкоцитарной эластазы на компоненты ККС, в частности на высокомолекулярный кининоген [9,10,12]. Основной протеиназой азурофильных гранул полиморфноядерных лейкоцитов, имеющей нейтральный оптимум pH и оказывающей наиболее разрушительное действие на биологические структуры, является эластаза [13,15]. Под действием последней происходит расщепление не только коллагеновых и эластиновых волокон, но гликопротеидов основного вещества соединительной ткани [1,8,16].

Действие на организм различных факторов внутренней среды, в том числе медиаторов воспаления, сопровождается вовлечением клеточных и молекулярных механизмов регуляции гомеостаза [4,11,14,16].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об участии катепсинов в реализации защитной функции лизосом при развитии воспаления, инициированного кандидозным поражением. Изучаемые показатели (активность протеиназ) могут быть использованы в качестве дополнительных биохимических тестов тяжести кандидозного поражения и его стадии.

#### Выводы

1. При кандидозном поражении СОПР происходит активация системы протеолиза. Протеиназы и

их ингибиторы играют важную роль в патогенезе кандидозного поражения СОПР. Увеличение уровня калликреина, прекалликреина, общей протеолитической активности, содержания катепсина и эластазы в крови инициирует системный воспалительный процесс.

2. Повышение активности  $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора,  $\alpha 2$ -макроглобулина является компенсаторной реакцией на активацию протеиназ при остром течении процесса. При низкой активности антипротеиназных ингибиторов возрастает риск хронизации процесса СОПР.

#### Литература

1. Аверьянов А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, №4. – С. 3-8.

2. Адасенко А.А. Стоматологический статус у пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта // Актуальные проблемы современной медицины 2010: Материалы 64-й Междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых, посв. 65-летию Победы в Великой Отечественной войне. – Минск: БГМУ, 2010. – С. 432-433.

3. Александрова Л.Л., Довнар А.Г. Хронический гиперпластический кандидоз слизистой оболочки рта, вызванный условно-патогенным микроорганизмом *Rhodotorula minuta*. Случай из практики // Стоматолог. – 2012. – №1. – С. 82-84.

4. Александрова Н.А. Взаимодействие энтерококков, кандид и мукозальных эпителиоцитов в экспериментальных системах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Н. Новгород, 2017. – 25 с.

5. Довнар А.Г., Казеко Л.А., Александрова Л.Л. Кандидоз слизистой оболочки полости рта. Подходы к терапии // Стоматол. журн. – 2017. – №2. – С. 137-140.

6. Кочнева Е.В. Определение факторов патогенности грибов *Candida albicans* и их роль в развитие инфекционного процесса // Актуальные вопросы современной медицины: Сб. науч. тр. по итогам межвуз. ежегод. заочной науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Екатеринбург, 2014. – С. 110-113.

7. Кутырева М.П., Мухаметзянова А.Р., Улахович Н.А. Подавление активности протеиназ *Candida albicans* с использованием хлорида кобальта // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58, вып. 4. – С. 411-417.

8. Макинский А.И., Доценко В.Л., Спирина А.Я. Эластаза нейтрофилов в сыворотке крови и активность её ингибиторов у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2000. – №4. – С. 36-39.

9. Николенко М.В. Суточная динамика фосфолипазной активности *Candida albicans* // Пробл. мед. микологии. – 2010. – Т. 12, №2. – С. 49-53.

10. Николенко М.В., Тимохина Т.Х. Новый подход к изучению биологической активности *Candida krusei* // Вестн. Тюменского гос. ун-та. – 2012. – №6. – С. 164-170.

11. Окулич В.К., Корнилов А.В., Савкина Ю.Г., Сенькович С.А. Определение эластазы в биологических жидкостях // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: Материалы 67-й науч. сессии сотрудников университета. – Витебск, 2012. – С. 100-101.

12. Сахарук Н.А., Козловская В.В. Кандидоз: этиология, клиника, диагностика, лечение. – Витебск, 2010. – 191 с.

13. Banerji A., Busse O., Shennak M. et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis // Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 376. – P. 717-728.

14. Bird J.E., Smith P.L., Wang X. et al. Effects of plasma kallikrein deficiency on haemostasis and thrombosis in mice: murine ortholog of the Fletcher trait // Thromb. Haemost. –

2012. – Vol. 107. – P. 1141-1150.

15. Kita T., Clermont A.C., Murugesan N. et al. Plasma kallikrein kinin system as a VEGF-independent mediator of diabetic macular edema // Diabetes. – 2015. – Vol. 64. – P. 3588-3599.

16. Simao F., Ustunkaya T., Clermont A.C., Feener E.P. Plasma kallikrein mediates brain hemorrhage and edema caused by tissue plasminogen activator therapy in mice after stroke // Blood. – 2017. – Vol. 129. – P. 2280-2290.

### ПОКАЗАТЕЛИ КАЛЛИКРЕИН-ИНГИБИТОРНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С КАНДИДОЗНЫМ СТОМАТИТОМ

Бекжанова О.Е., Юсупалиходжаева С.Х., Патхиддинов Ж.Ш.

**Цель:** на основании анализа активности протеолитических ферментов в периферической крови выяснение механизмов формирования кандидозного стоматита. **Материал и методы:** в исследовании приняли участие 76 пациентов (основная группа) с кандидозным

стоматитом и 20 человек без патологии полости рта (контрольная группа). Материалом для исследования являлась сыворотка крови. **Результаты:** установлена важная роль калликреиновой системы, активности протеолитических процессов и снижения ингибиторов протеолиза в патогенезе воспаления, инициированного кандидозным поражением слизистой оболочки полости рта. **Выводы:** протеиназы и их ингибиторы играют важную роль в патогенезе кандидозного поражения слизистой оболочки полости рта. Увеличение уровня калликреина, прекалликреина, общей протеолитической активности, содержания катепсина и эластазы в крови инициирует системный уровень воспалительного процесса.

**Ключевые слова:** кандидозный стоматит, калликреин, прекалликреин, общая протеолитическая активность, катепсин, эластаза.



## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ А-ФЕТОПРОТЕИНА В РАЗВИТИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Бригида К.С., Исмаилов У. Ю.

## СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАР ФОНИДА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛАР КАРЦИНОМАНИ РИВОЖЛАНИШИНИ БАҲОЛАШДА А-ФЕТОПРОТЕИННИНГ АҲАМИЯТИ

Бригида К.С., Исмаилов У.Ю.

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ALPHA-FETOPROTEIN IN DEVELOPMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA ON THE BACKGROUND OF CHRONIC VIRUS HEPATITIS

Brigida K.S., Ismoilov U. Yu.

Научно-исследовательский институт вирусологии

**Мақсад:** сурункали вирусли гепатитлар фонида гепатоцеллюлар карциномани ривожланишини баҳолашда онкомаркёр а-фетопротеинларнинг аҳамиятини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** сурункали вирусли гепатити мавжуд 194 нафар беморда текширув ўтказилди. ИФА усулида беморларнинг қони зардобдаги а-фетопротеин миқдори аниқланиб, УЗД/КТ/МРТ текширув натижалари ўрганилди ва биоптатлар гистологик текширилди. **Натижа:** онкомаркёрнинг кўпайиши ҳар доим ҳам жигарнинг бирламчи ракидан даллат бермайди. Жигарнинг бирламчи ракида а-фетопротеиннинг миқдори меъёрида бўлиши мумкин. Аммо а-фетопротеинларнинг миқдори 250 нг/мл дан ошган барча ҳолатларда таъхис визуал кўрик орқали тасдиқланди. **Хулоса:** якуний таъхис фақат гистологик текширувдан сўнг қўйилиши мумкин.

**Калит сўзлар:** а-фетопротеин, гепатоцеллюлар карцинома, вирусли гепатитлар, цирроз.

**Objective:** The study of the alpha-fetoprotein oncomarker in the prognostic evaluation of the development of hepatocellular carcinoma against the background of chronic viral hepatitis. **Methods:** A study conducted in 194 patients with chronic viral hepatitis. In the serum of patients, the level of alpha-fetoprotein determined by ELISA, there was an analysis of ultrasound / CT / MRI data, as well as histological examination of biopsies. **Results:** The level of alpha-fetoprotein below 8.5 ng / ml was in 150 cases. An increase in alpha-fetoprotein up to 50 ng / ml was noted in 23 patients, the level of alpha-fetoprotein in the range of 101-150 ng / ml was noted in 3 cases. The level of alpha-fetoprotein in the range 201-250 was in 9 cases. At the level of alpha-fetoprotein 251 ng / ml in 5 cases. **Conclusions:** The elevated level of this tumor marker does not always speak in favor of primary liver cancer. In primary liver cancer, the level of alpha-fetoprotein may be below the upper limit of the norm. However, with an alpha-fetoprotein level above 250 ng / ml in all cases, the diagnosis was confirmed by visualization methods, and in 2 of them histologically. Diagnosis of hepatocellular carcinoma should be confirmed by visualization methods. The final diagnosis can be exhibited only by a histological method of investigation.

**Key words:** alpha-fetoprotein, hepatocellular carcinoma, viral hepatitis, cirrhosis.

Гепатоцеллюлярная карцинома среди всех форм онкопатологии занимает пятое место по частоте встречаемости и третье место – среди причин смерти от раковых заболеваний. Заболеваемость составляет 2 случая на 100 тыс. человек в год в Европе и 30 случаев на 100 тыс. человек в год в странах Африки и Юго-Восточной Азии [3,5].

К этиологическим факторам развития первичного рака печени относятся хронические вирусные гепатиты, а также врождённые заболевания печени, афлатоксин и алкогольное поражение печени [2]. Риск заболевания первичным раком печени возрастает на фоне сахарного диабета, неалкогольного стеатогепатита, избыточной массы тела [4].

Для установления диагноза первичного рака печени в качестве диагностического средства Всемирная гастроэнтерологическая организация рекомендует использовать а-фетопротеин (АФП).

АФП, открытый в 1956 г. Bergstrand и Czar, представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 70 килодальтон, который образуется желточным мешком зародыша и эмбриональными гепатоцитами [2]. Из тканей плода он проникает в амниотиче-

скую жидкость, а потом через плаценту поступает в материнский кровоток. У здорового взрослого человека а-фетопротеин может присутствовать в крови в связи с регенерацией и пролиферацией. Такое состояние может наблюдаться при злокачественных образованиях, при которых активируются гомеостатические механизмы защитно-регуляторного характера. Кроме того, малигнизированные клетки сами по себе могут вырабатывать а-фетопротеин, что обусловлено экспрессией фетальных белков. а-фетопротеин используется как специфический маркер опухолей для их диагностики и оценки эффективности лечения [1].

При малигнизации происходит активация онкогенов, образование эмбриональных форм ферментов, таких как а-фетопротеин, обеспечивающих пролиферацию клеток. Подобная активация синтеза а-фетопротеина может быть при физиологической регенерации. У взрослых людей без онкопроцессов повышенный уровень а-фетопротеина объясняется репаративными процессами. При этом большая часть а-фетопротеина расходуется в тканях, не достигая кровотока. Исключения составляют циррозы и хрони-

ческие гепатиты, при которых уровень  $\alpha$ -фетопротейна в крови больных может значительно возрастать.

Разнообразие свойств и особенности проявлений функциональной активности АФП привлекают к нему все большее внимание как к диагностическому маркеру ряда заболеваний и физиологических состояний организма. Наибольшее распространение получили иммуноферментные методы определения общего  $\alpha$ -фетопротейна в сыворотке крови. Надёжность теста на АФП при гепатоцеллюлярной карциноме печени при I и II стадиях не превышает 15-40%, а при III и IV достигает 90%. Вероятно, при высокой активности иммунной системы может вырабатываться большое количество антител к АФП, которые повышают процент ложноотрицательных результатов. Кроме того, ряд малигнизированных клеток имеет рецепторы к  $\alpha$ -фетопротейну и способны снижать уровень этого фермента в сыворотке, поглощая его.

#### Цель исследования

Изучение роли онкомаркера  $\alpha$ -фетопротейна в прогностической оценке развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне хронических вирусных гепатитов.

#### Методы исследования

Под наблюдением были 194 пациента с хроническими вирусными гепатитами, из них 76 (39%) мужчин и 118 (61%) женщин. В возрасте 18-22 лет было 12 больных, 23-27 лет – 11, 28-32 лет – 13, 33-77 лет – 21, 38-42 лет – 16, 43-77 лет – 14, 48-52 лет – 25, 53-57 лет – 23, 58-62 лет – 21, 63-67 лет – 26, 68-72 лет – 14, 73-77 лет – 3, 78-82 лет – 3.

В первую очередь в сыворотке пациентов определялся уровень  $\alpha$ -фетопротейна методом ИФА. Верхней границей нормы  $\alpha$ -фетопротейна был уровень 8,5 нг/мл. Кроме того, был проведен анализ данных УЗИ/КТ/МРТ-исследований, у части пациентов также было выполнено гистологические исследование биоптатов. Следует отметить, что биопсия для дальнейшего подтверждения диагноза гистологическим методом проводилась не всем пациентам с диагнозом, подтвержденным методами визуализации, ввиду относительной сложности данной процедуры.

#### Результаты исследований

Уровень АФП ниже 8,5 нг/мл зарегистрирован у 150 (77,35%) обследованных, 9-50 нг/мл – у 23 (11,87%), 51-100 нг/мл – у 2 (1,02%), 101-150 нг/мл – у 3 (1,55%), 151-200 нг/мл – у 2 (1,02%), 201-250 нг/мл – у 9 (4,63%), 251-300 нг/мл – у 1 (0,52%), в пределах 301-350 нг/мл – у 1 (0,52%), 351-400 нг/мл – у 1 (0,5%), выше 400 нг/мл – у 2 (1,02%).

У 21 пациента имелась гепатоцеллюлярная карцинома, подтвержденная методами УЗИ/МРТ/КТ, у части больных диагноз был верифицирован гистологически. Мужчин было 13 (61%), женщин – 8 (39%). Распределение пациентов в зависимости от возрастной группы было следующим: 18-22 года – 1, 23-27 лет – 1, 38-42 года – 2, 43-77 лет – 2, 48-52 года – 1, 53-57 лет – 2, 58-62 года – 3, 63-67 лет – 3, 68-72 года – 6.

У всех пациентов был цирроз печени, в том числе HCV-этиологии – у 11 (5,23%), HBV-этиологии – у 10 (47,7%). При распределении по шкале Чайлд – Пью класс А отмечался у 7 (31%) пациентов, класс В – у 2 (9%), С – у 6 (28%).

Уровень АФП колебался от 0,9 до 1210. В зависимости от этого показателя пациенты распределялись следующим образом: ниже 8,5 нг/мл – у 5 (23,82%), в границах 9-50 нг/мл – у 7 (33,31%), 51-100 нг/мл – у 1 (4,76%), 101-150 нг/мл – у 1 (4,76%), 201-250 нг/мл – у 2 (9,54%), 251-300 нг/мл – у 1 (4,76%), 301-350 нг/мл – у 1 (4,76%), 351-400 нг/мл – у 1 (4,76%), выше 400 нг/мл – у 2 (9,54%).

На УЗИ диагноз был подтвержден у всех пациентов. Кроме того, у 6 больных диагноз верифицирован на КТ, у 9 – на МРТ.

У 8 пациентов диагноз был подтвержден гистологически. Уровень АФП у них колебался от 7,0 до 1210: ниже 8,5 нг/мл был у 2 (25%), 9-50 нг/мл – у 3 (37,5%), в пределах 101-150 нг/мл – у 1 (12,5%), 351-400 нг/мл – у 1 (12,5%), выше 400 нг/мл – у 1 (12,5%).

**Таблица**  
Распределение обследованных больных в зависимости от уровня  $\alpha$ -фетопротейна.

Уровень $\alpha$ -фетопротейна, нг/мл	Всего больных	Пациенты с диагнозом, подтвержденным на УЗИ/КТ/МРТ	Пациенты с диагнозом, подтвержденным гистологически
Ниже 8,5	150	5	2
9-50	23	7	3
51-100	2	1	-
101-150	3	1	1
151-200	2	-	-
201-250	9	1	-
251-300	1	1	-
301-350	1	1	-
351-400	1	1	1
Выше 400	2	2	1

Как видно из таблицы, уровень  $\alpha$ -фетопротейна ниже 8,5 нг/мл наблюдался у 150 обследованных, тем не менее у 5 из них диагноз первичного рака печени подтвержден методами визуализации, у 2 из них – и гистологическим анализом. Незначительное повышение уровня  $\alpha$ -фетопротейна до 50 нг/мл отмечалось у 23 пациентов, однако у 7 из них диагноз первичного рака печени подтвержден методами УЗИ/КТ/МРТ, а у 3 гистологией. Уровень  $\alpha$ -фетопротейна в пределах 101-150 нг/мл отмечался у 3 больных, причем у 1 из них диагноз был подтвержден методами визуализации. Содержание  $\alpha$ -фетопротейна в границах 151-200 было у 2 пациентов, однако на УЗИ диагноз ГЦК не подтвердился. Уровень  $\alpha$ -фетопротейна в диапазоне 201-250 был у 9 обследованных, тем не менее методами визуализации первичный рак печени подтвержден только у 1 из них. При уровне  $\alpha$ -фетопротейна 251 нг/мл и выше диа-

гноз был подтвержден методами визуализации у всех 5 больных, а также гистологически у 2.

#### **Выводы**

1. Повышенный уровень изучаемого онкомаркера не всегда говорит о наличии первичного рака печени.
2. При первичном раке печени уровень  $\alpha$ -фетопротеина может быть ниже верхней границы нормы.
3. При уровне  $\alpha$ -фетопротеина выше 250 нг/мл методами визуализации диагноз был подтвержден у всех обследованных, а у 2 из них и гистологически.
4. Диагноз гепатоцеллюлярной карциномы должен подтверждаться методами визуализации.
5. Окончательный диагноз может быть выставлен только на основании результатов гистологического исследования.

#### **Литература**

1. Рачковский М.И., Черногорюк Г.Э., Белобородова Е.В. и др. Оценка прогностической роли  $\alpha$ -фетопротеина при циррозе печени: результаты 3-летнего наблюдения // *Фундамент исследования*. – 2013. – №9, ч. 4. – С. 724-728.
2. Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д. Гепатоцеллюлярный рак. Современные достижения в диагностике и лечении // *Арх. внутр. медицины*. – 2016. – №1 (27). – С. 63-69.
3. Шпангенберг Х.Ц. Гепатоцеллюлярная карцинома // *Мед. совет*. – 2011. – №9. – С. 112-115.
4. Siddique A., Kowdley Kv. Insulin resistance and other metabolic risk factors in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma // *Clin. Liver Dis*. – 2011. – Vol. 15. – P. 281-296.
5. Venook Ap., Papandreou C., Furuse J. et al. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional

perspective // *Oncologist*. – 2010. – Vol. 15 (Suppl 4). – P. 5-13.

#### **ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ $\alpha$ -ФЕТОПРОТЕИНА В РАЗВИТИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ**

Бригида К.С., Исмаилов У.Ю.

**Цель:** оценка роли онкомаркера  $\alpha$ -фетопротеина в развитии гепатоцеллюлярной карциномы на фоне хронических вирусных гепатитов. **Материал и методы:** под наблюдением были 194 пациента с хроническими вирусными гепатитами. В сыворотке пациентов определяли уровень  $\alpha$ -фетопротеина методом ИФА, проанализированы данные УЗИ/КТ/МРТ-исследований, а также результаты гистологических исследований биоптатов. **Результаты:** повышенный уровень  $\alpha$ -фетопротеина не всегда говорит в пользу первичного рака печени. При первичном раке печени уровень  $\alpha$ -фетопротеина может быть ниже верхней границы нормы. Однако при уровне  $\alpha$ -фетопротеина выше 250 нг/мл диагноз должен быть подтвержден методами визуализации. **Выводы:** окончательный диагноз может быть поставлен только после проведения гистологических исследований.

**Ключевые слова:**  $\alpha$ -фетопротеин, гепатоцеллюлярная карцинома, вирусные гепатиты, цирроз.

## КЛИНИКО-ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ

Исраилов Р.И., Якуббекова С.С.

### ТУХУМДОН ХАВФСИЗ ЁСМАЛАРИНИНГ КЛИНИК-ГИСТОЛОГИК ТАВСИФИ

Исраилов Р.И., Якуббекова С.С.

## CLINICAL AND HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF OVARIAN BENIGN TUMORS

Israilov R.I., Yakubbekova S.S.

Ташкентская медицинская академия,

Андижанский филиал Республиканского онкологического научного центра

**Мақсад:** тухумдон хавфсиз ёсмаларининг клиник ва морфологик қўринишларини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** 20 дан 48 ёшгача бўлган 86 та аёлларда тухумдон ёсмалари бўйича текширувлар ўтказилди. Жарроҳлик амалиётидан олдин қуйдаги текширувлар ўтказилди: тухумдон қон томирларини доплери ва қонда СА-125 онкомаркери. Олиб ташланган кисталарни гистологик текширувлари ўтказилди. **Натижа:** хавфсиз тухумдон ёсмалари асосан 20–29 ва 30–39 ёшдаги аёлларда қузатилди. СА-125 онкомаркер миқдори 11,2 Ед/мл дан то 58,4 Ед/мл гача аниқланди. Кўпчилик кистасимон ўсимталарда эпителиал қатлам аниқланмади, бу эса тухумдон ўсимталари гистогенези ва хусусиятларини аниқлашда қийинчиликлар келтирди. **Хулоса:** жарроҳлик амалиёти ҳажми ва тактикасини аниқлаш мақсадида лапароскопик экспресс-диагностика ўтказиш зарур.

**Калит сўзлар:** аёллар, тухумдон ўсимтаси, онкомаркерлар, гистологик хусусиятлари.

**Objective:** to study the clinical manifestations and morphological features of ovarian benign tumors. **Material and methods:** We examined 86 patients admitted to the gynecological department of the Andijan branch of the Republican Scientific Center of Oncology for the ovarian tumors, aged from 20 to 48 years. Preoperative examination included ultrasound examination with dopplerography of ovarian vessels and determination of CA-125 tumor marker in blood. For histological examination, histological preparations were prepared from the resected cyst walls according to a conventional technique. **Results:** The most common ovarian benign tumors are identified between the ages of 20-29 and 30-39 years. A wide spread of the CA-125 tumor marker was noted (from 11.2 to 58.4), the average value did not exceed the accepted norm (35 U/ml). In biopsies established the polymorphism of histological changes in the capsule of tumors. The tumors mostly (32.5%) was formed by follicular and luteal cysts. Benign epithelial tumors was in 27.2% of cases, of which 11.7% were serous and 13.3% were endometrial. In 5% of cases a germinogenic tumor was observed in the form of a mature teratoma, in 2 cases - malignancy to adenocarcinoma. A significant part of the cystic tumors did not have epithelial lining, which made it difficult to establish histogenesis and the nature of the ovarian neoplasm. **Conclusions:** It is necessary to perform express diagnostics during a laparoscopy operation to resolve the issue of the scope of operative intervention and further tactics.

**Key words:** ovarian cyst, women, oncomarkers, histological picture.

Значительная частота выявления доброкачественных образований яичников объясняется широким применением в гинекологии современных информативных методов исследований. В течение нескольких десятилетий для дифференциации опухолей матки и придатков с успехом используется ультразвуковая диагностика [4]. Однако не всегда при трансвагинальной эхографии можно определить характер опухоли яичника, особенно на ранних стадиях ее развития [1]. Возможность дифференциации доброкачественных и злокачественных опухолей яичников появилась благодаря цветному доплеровскому картированию [4,5].

Длительность существования доброкачественной опухоли яичника и ее способность к малигнизации имеют значительные колебания. Известно, что малигнизации подвергается каждая третья серозная киста яичника [1-3,5]. Вместе с тем не исключено и длительное существование этих опухолей без каких-либо пролиферативных изменений в капсуле.

Известно, что образования яичников небольших размеров часто принимаются за опухолевидные образования и подвергаются консервативной противовоспалительной терапии. Отсутствие же эффекта от лечения рассматривают как показание к оперативному вмешательству. Однако распознать грань перехода пролиферации эпителия капсулы в атипичский эпителий и своевременно предотвратить опасное для жизни заболевание – довольно сложная задача. Окончательный диагноз устанавливается после гистологического исследования удаленной капсулы.

#### Цель исследования

Изучение клинических проявлений и морфологических особенностей доброкачественных опухолей яичников для своевременного решения вопроса о необходимости оперативного лечения.

#### Материал и методы

Клиническое течение доброкачественных образований яичников изучено у 86 больных, поступивших в Андижанский филиал Республиканского



научного центра онкологии по поводу объемного образования яичника на оперативное лечение. Возраст обследованных женщин – от 20 до 48 лет. Наиболее часто опухоли яичников выявлялись у женщин в возрасте 20-29 лет (около половины) и 30-39 лет. Меньше всего больных было в возрасте до 20 лет (около 5%).

Дооперационное обследование включало проведение ультразвукового исследования с цветовым доплеровским картированием сосудов яичника и определение в крови онкомаркера СА-125 (Республиканский научный онкологический центр). Онкомаркер СА-125 представляет собой антиген, который выявляется с помощью моноклональных антител к клеткам рака яичников. Служит наиболее специфичным маркером при опухолях яичников, особенно в постклимактерическом периоде [3,6].

Результаты определения величины онкомаркера СА-125 сопоставляли с данными гистологического исследования. При резко повышенных показателях проводилось повторное исследование в послеоперационном периоде и после реабилитационного лечения. Диагноз верифицировали после операции гистологическим исследованием капсулы кистомы. Для гистологического исследования из резецированных стенок кист готовили гистологические препараты по общепринятой методике.

#### Результаты и обсуждение

Наиболее частой жалобой пациенток было бесплодие. У 40 (46,5%) пациенток наблюдалось первичное бесплодие длительностью от двух до шести лет, у 24 (27,9%) – вторичное бесплодие длительностью от двух до четырех лет. Второй по частоте жалобой были ноющие боли внизу живота и альгоменорея – у 24 (28,8%) больных. 30 пациенток (34,8%) до поступления в стационар получали консервативную противовоспалительную терапию без особого успеха.

Нарушения менструального цикла отмечалось чаще у больных с опухолевидными образованиями воспалительного характера, что было подтверждено результатами гистологического анализа удаленной капсулы образования. Из нарушений менструально-овариального цикла, кроме альгоменореи, выявлены гиперменорея (9,4%), гипоолигоменорея (11,6%); у 6,2% больных в анамнезе имели место дисфункциональные кровотечения. При доплерометрическом исследовании кровотока регистрировались низкая скорость кровотока в маточных и яичниковых сосудах и повышенные значения индекса резистентности. Определение онкомаркера СА-125, проведенное до операции, показало, что, несмотря на разброс цифр (от 11,2 до 58,4), в среднем этот показатель не превышал нормальные значения (35 Ед/мл). Оперативное лечение постиглось всем женщинам проведено путем лапароскопии. Послеоперационное реабилитационное лечение зависело от результатов гистологического исследования и значения онкомаркера.

Интерес представляет также изучение полиморфизма гистологических изменений в капсуле удаленных образований. Большую часть (32,5%) состав-

ляли опухолевидные образования (фолликулярные и лютеиновые кисты). Доброкачественные эпителиальные опухоли встречались в 27,2% случаев, из них в 11,7% – серозные и в 13,3% – эндометриоидные. В 5% случаев наблюдалась герминогенная опухоль в виде зрелой тератомы. Вместе с тем в 2 случаях гистологическое исследование выявило малигнизацию в аденокарциному яичника. Значительная часть кистозных образований (26,5%) не имела эпителиальной выстилки, что затрудняло установление гистогенеза и характера новообразования яичника.

Фолликулярные кисты чаще были представлены как одностороннее однокамерное и тонкостенное образование с гладкой внутренней стенкой (рис. 1). Гистологически соединительнотканная стенка была выстлана многорядным фолликулярным эпителием, под которым располагаются клетки theca interna, в некоторых случаях наблюдалась ее гиперплазия и лютеинизация. Лютеиновые кисты чаще выявлялись в виде двусторонних и одиночных образований (рис. 2). Внутренняя поверхность стенки кисты выстлана слоем текалютеиновых клеток, под которыми расположена гранулеза без лютеинизации.

Среди эпителиальных опухолей чаще встречались серозные и муцинозные. Серозные опухоли были представлены серозной цистоаденомой, обычно крупных размеров. Капсула опухоли в основном была грубоволокнистой, выстилающий стенку эпителий был однорядным кубическим или уплощенным, в некоторых случаях обнаруживался цилиндрический эпителий.

Муцинозные опухоли были представлены муцинозной цистоаденомой (или сецернирующей муцинозной кистой), обычно многокамерной и крупных размеров. Внутренняя поверхность стенки выстлана однорядным высоким призматическим эпителием, цитоплазма которого содержала слизь. Эндометриоидные опухоли яичников были схожи с опухолями эндометрия и характеризовались выстилкой стенки кисты однорядным низким цилиндрическим эпителием эндометриального типа. Вокруг стенки часто наблюдались кровоизлияния и накопление гемосидерина. Зрелая кистозная тератома или дермоидная киста (рис. 3) яичника была обычно однокамерной и заполнена салом и волосами. Гистологически обнаруживались кожа, волосные фолликулы, слюнные и потовые железы, редко – хрящ.

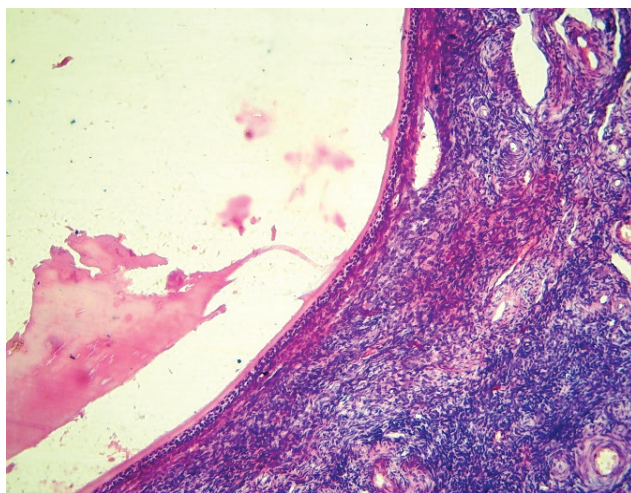
В случае малигнизации в аденокарциному яичников были представлены серозной папиллярной цистоаденокарциномой (рис. 4). У этой больной с малигнизацией в аденокарциному уровень онкомаркера СА-125 превышал норму соответственно в 11 и 15 раз.

Таким образом, исследования показали, что доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников чаще встречаются среди женщин активного репродуктивного возраста – от 20 до 39 лет, что несколько отличается от данных литературы [2,3]. Клиническая картина доброкачественных опухолей неспецифична и проявляется в некоторых случаях нарушениями менструального цикла, бесплодием. Наши исследования показали, что опреде-

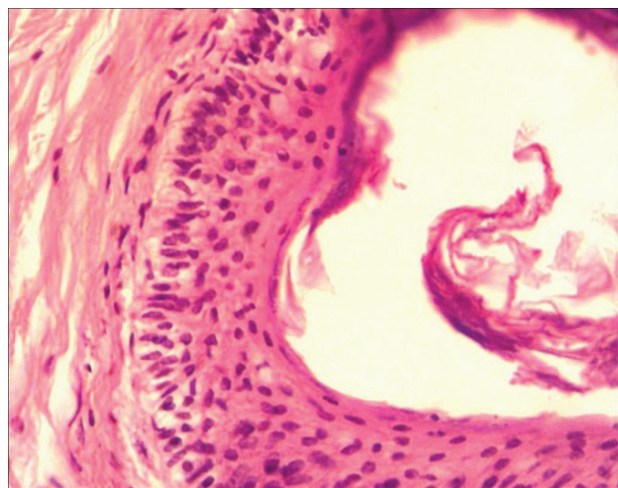
ление онкомаркера СА-125 позволяет в предоперационном периоде с высокой степенью вероятности прогнозировать характер образования яичника и определить хирургическую тактику, что подтверждается результатами других исследователей [6].

#### Выводы

1. Неспецифичная клиническая симптоматика объемных образований и многообразие их гистологических форм указывают на необходимость тщательного дооперационного обследования, включая определение онкомаркера СА-125.



**Рис. 1.** Фолликулярная киста яичника с истончением стенки. Окраска гематоксилином и эозином. X: ок.10, об.20.



**Рис. 3.** Дермоидная киста: внутренняя поверхность покрыта многослойным эпителием. Окраска гематоксилином и эозином. X:ок.10, об.20.

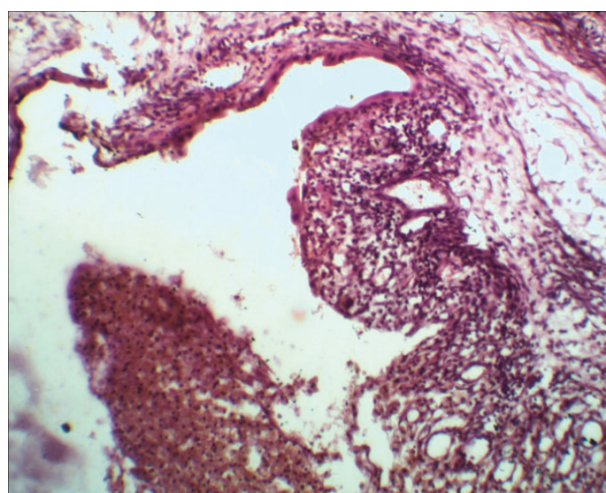
#### Литература

1. Митьков В.В., Медведев М.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – М., 1997. – Т. 1. – 356 с.
2. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Руководство для врачей; Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смоляникова, Д.С. Саркисова. – М.: Медицина, 1993. – В 2-х тт. – 377 с.
3. Серов С.Ф., Иржанов С.И., Бейсебаев А.А. Эпителиальные опухоли яичников. – Алма-Ата: Казахстан, 1991. – 292 с.
4. Сидорова И.С., Гуриев Т.Д., Саранцев А.И. и др. Цветное

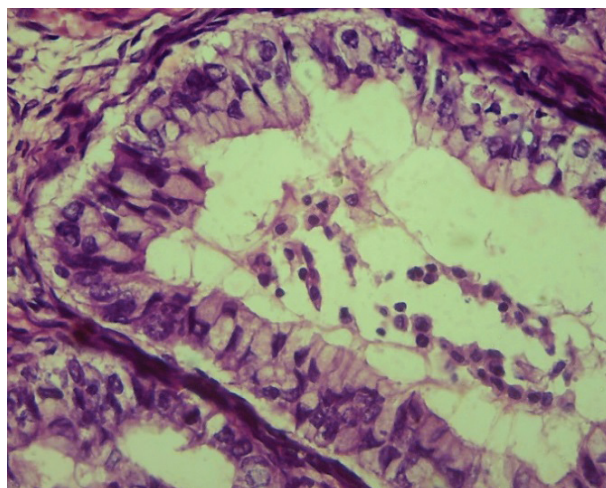
2. Из опухолевидных образований доброкачественные эпителиальные опухоли встречались в 27,2% случаев, из них в 11,7% случаев – серозные и в 13,3% случаев – эндометриодные, лишь в 5% случаев наблюдалась герминогенная опухоль в виде зрелой тератомы.

3. В двух случаях гистологическое исследование выявило малигнизацию в аденокарциному яичника.

4. Необходимо проведение экспресс-диагностики во время операции лапароскопии для решения вопроса об объеме оперативного вмешательства и выбора дальнейшей тактики.



**Рис. 2.** Лютеиновые кисты: внутренняя поверхность выстлана слоем текалютеиновых клеток. Окраска гематоксилином и эозином. X:ок.10, об.20.



**Рис. 4.** Малигнизированная цистоаденокарцинома. Окраска гематоксилином и эозином. X:ок.10, об.20.

доплеровское картирование в предоперационной диагностике и прогнозировании при объемных образованиях придатков матки // Акуш. и гин. – 2003. – №3. – С. 41-46.

5. Соломатина А.А., Степанов К.И., Курбатская О.И. и др. Цветное доплеровское картирование в диагностике опухолей и опухолевидных образований яичников // Акуш. и гин.- 2003.- № 2.- С. 54-57.

6. Zeimet A.G., Muller-Holzner E., Marth C. Tumor marker CA-125 in tissue of the female reproductive tract and serum during the normal menstrual cycle // Fertil. Steril. – 1993. – Vol. 12. – P. 48-56.

**КЛИНИКО-ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ**

Исраилов Р.И., Якуббекова С.С.

**Цель:** изучение клинических проявлений и морфологических особенностей доброкачественных опухолей яичников. **Материал и методы:** обследованы 86 больных с объемными образованиями яичника в возрасте от 20 до 48 лет. Дооперационное обследование включало ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием сосудов яичника и определение в крови онкомаркера СА-125. Для гистологического исследования из резецированных стенок кист готовили гистологические препараты по общепринятой методике. **Результаты:** наиболее часто добро-

качественные опухоли яичников выявлялись у женщин в возрасте 20-29 и 30-39 лет. Отмечен широкий разброс уровня онкомаркера СА-125 (от 11,2 до 58,4). В операционных биоптатах установлен полиморфизм гистологических изменений в капсуле удаленных образований. Значительная часть кистозных образований не имела эпителиальной выстилки, что затрудняло установление гистогенеза и характера новообразования яичника. **Выводы:** необходимо проведение экспресс-диагностики во время операции лапароскопии для решения вопроса об объеме оперативного вмешательства и дальнейшей тактики ведения пациентки.

**Ключевые слова:** яичниковая киста, женщины, онкомаркеры, гистологическая картина.



## РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СРОКИ И ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВОВ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Каримова Н.С., Нишанов Д.А., Убайдуллаев У.Э.

## БАЧАДОН БЎЙНИ ЎСМАСИ ҚАЙТАЛАНИШИГА ТАЪСИР ЭТУВЧИ ОМИЛЛАРНИНГ РЕТРОСПЕКТИВ АНАЛИЗИ

Каримова Н.С., Нишанов Д.А., Убайдуллаев У.Э.

## RETROSPECTIVE ANALYSIS OF FACTORS INFLUENCING THE TERMS AND FREQUENCY OF UTERINE CERVICAL CANCER RECONVIVATION

Karimova N.S., Nishanov D.A., Ubaydullaev U.E.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии

**Objective:** to study the frequency and timing of recurrence in patients with cervical cancer, depending on the age, stage of the disease, morphological structure and form of growth of the primary tumor. **Material and methods:** The clinical data of 1999 patients with stage I-IV cervical cancer treated in the department of gynecology, chemotherapy, radiation therapy, and urology of the RSNPMTSO in 2014-2017 retrospectively analyzed. The clinical diagnosis confirmed by morphological examination of cervical biopsy specimens. **Results:** the occurrence of tumor recurrence is directly dependent on the prevalence of the malignant process at the time of initial treatment, as well as the stage of the initial process and the morphological structure and form of the initial tumor growth. **Conclusions:** the relationship of these factors with the timing and frequency of recurrence of cervical cancer can determine the nature of the clinical course of the disease and the choice of the optimal treatment for primary tumors of the cervix, which is extremely important to predict the risk of recurrence of the disease and its earlier detection followed by immediate treatment.

**Key words:** cervical cancer, recurrences, parameters.

**Мақсад:** бачадон бўйни ўсмаси қайталаниш вақти ва частотасига таъсир этувчи омиллар : бемор ёши, касаллик босқичи, морфологик тузилиши ва бирламчи ўсма ўсиш шаклининг таҳлили. **Материал ва усуллар:** 2014 ва 2017 йилларда РИО ва РИАТМ радиология, химиятерапия, гинекология, уралогиа бўлимларида даволанган ва нур терапияси ўтказилган бачадон бўйни ўсмаси I-IV босқич билан 1999 та беморларнинг клиник маълумотлари ретроспектив таҳлил қилинди. Бачадон бўйни клиник ташхиси морфологик тасдиқланган. **Натижа:** бачадон бўйни бирламчи ўсмасида касалликнинг босқичи, морфологик тузилиши, ўсиш шакли, жараённинг тарқалганлик даражаси ўсма рецидив ва пайдо бўлиш вақти ва частотасини баҳолашда муҳим омиллар ҳисобланади. **Хулоса:** юқорида келтирилган омилларнинг бачадон бўйни ўсмасининг учраш вақти ва частотасини ўрганишда ўсманнинг клиник кечишини ўрганишга ва ўсма даволаш тактикасини танлашда муҳим аҳамиятга эга.

**Калит сўзлар:** бачадон бўйни ўсмаси, касаллик босқичи, рецидив, хавфни сезиш.

Рак шейки матки (РШМ) относится к наиболее распространенным онкологическим заболеваниям органов репродуктивной системы у женщин и составляет около 12-20% от злокачественных новообразований женских половых органов [5]. В настоящее время РШМ занимает второе место в мире по заболеваемости среди всех злокачественных опухолей женской репродуктивной системы и второе место в структуре смертности от рака женщин в возрасте до 45 лет, уступая только раку молочной железы. По данным Международного агентства по изучению рака, в мире ежегодно регистрируется 371 тыс. новых случаев РШМ. В год от этого заболевания умирают 190 тыс. женщин [12]. Большинство случаев РШМ (78%) регистрируется в развивающихся странах, где он составляет 15% от общего количества злокачественных новообразований у женщин, тогда как в развитых странах частота РШМ не превышает 4,4% от новых случаев рака.

В России стандартизированный показатель заболеваемости РШМ в 2011 году составил 13,70 на 100 тыс. женского населения. В последние годы наметилась тенденция к росту заболеваемости РШМ: так, за

период 2001-2011 гг. прирост составил 26,94%, а среднегодовой темп прироста – 2,35% [5]. В Узбекистане в 2013 году на диспансерном учете состояли 8573 больных, в 2014 году – 8807, в 2015 году – 9073, в 2016 году – 8627. Выявляемость РШМ с первые установленным диагнозом I-II стадии – 533-709-945-914, III стадии – 665-573-471-448, IV – 107-93-80-101.

Наиболее часто РШМ выявляется в старшей возрастной группе (60-70 лет и старше), однако в последнее время эта патология все чаще возникает у женщин репродуктивного возраста [4]. Так, в настоящее время заболеваемость РШМ среди молодых женщин в возрасте 15-24 лет возросла в 4 раза, в возрасте 25-34 года — в 2,5 раза [3]. С 1996 года наблюдается снижение среднего возраста женщин с впервые в жизни установленным диагнозом РШМ на 3,2 года [6]. Следовательно, заболеванию подвержена наиболее активная в репродуктивном и социальном отношении часть женского населения. Следует также отметить, что со временем, несмотря на прогресс в развитии диагностических методик, увеличивается частота запущенных форм РШМ [2]. В настоящее

время у значительной части пациенток рак шейки матки выявляется уже на поздних стадиях заболевания (III-IV), когда эффективность современных методов лечения резко снижается [8].

Ведущую роль в лечении больных РШМ играет хирургическое вмешательство с химиолучевой терапией. В определении тактики лечения большое значение имеет стадия заболевания. При IIBII-II стадиях рака шейки матки методом выбора является часто применяемое во всем мире хирургическое лечение в объеме расширенной экстирпации матки с придатками (или без придатков), известная как операция Вертгейма [1], с последующим химиолучевым лечением. При IIB2-III стадиях практически единственно возможным и стандартным методом лечения считается химиолучевая терапия.

Однако результаты лучевого и химиолучевого лечения, несмотря на успехи, в целом остаются неудовлетворительными. После проведенного химиолучевого лечения остаточная опухоль определяется у 49% больных, метастазы в лимфатические узлы таза отмечаются у 25% [12]. Пятилетняя выживаемость после лучевой терапии, по разным данным, при IIB стадии составляет от 42 до 64,2%, при III стадии – от 36,7 до 44,4% [9]. Хирургическое лечение в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией при местно-распространенном раке шейки матки способствует улучшению показателей выживаемости.

Тем не менее, несмотря на использование различных методов, отдаленные результаты лечения у больных РШМ остаются неудовлетворительными. Рецидивы РШМ после специального лечения чаще возникают через 12-20 месяцев после лечения, их частота составляет 32-78,3% [7].

Как показывают исследования, выживаемость больных РШМ определяется не только стадией заболевания и выбранным методом лечения. При многофакторном анализе J. Воусе и соавт. [10] определили 43 фактора, влияющие на прогноз течения рака шейки матки, причем 3 из них были связаны с неблагоприятным исходом. К числу этих факторов, наряду с прочими, относится гистологическая структура опухоли.

В условиях сохраняющейся тенденции к росту заболеваемости первичным РШМ, высокой частоты рецидивов и их неизлеченности, что становится причиной летальных исходов даже после специализированного лечения, представляется актуальным изучение факторов, влияющих на процессы рецидивирования, сроки развития рецидивов, возможности ранней их диагностики и лечения.

#### Цель исследования

Изучение частоты и сроков возникновения рецидивов у больных раком шейки матки в зависимости от возраста, стадии заболевания, морфологической структуры и формы роста первичной опухоли, а также анализ продолжительности безрецидивного периода после первоначального лечения.

#### Материал и методы

Ретроспективно изучены клинические данные 1999 больных раком шейки матки I-IV стадии, находившихся на обследовании и лечении в отделении

гинекологии, химиотерапии, лучевой терапии, урологии РСНПМЦОиР МЗ РУз в 2014-2017 гг. Клинический диагноз был подтвержден морфологическим исследованием биоптатов шейки матки. Стадия заболевания устанавливалась в соответствии с классификацией TNM. В качестве первичного лечения больные получили комбинированное, комплексное лечение, химиотерапию или стандартный курс сочетанной лучевой терапии. В результате наблюдений и анализа историй болезни рецидив основного заболевания диагностирован у 118 из 1999 больных.

#### Результаты и обсуждение

Установлено, что возраст больных с впервые диагностированным РШМ варьировал в пределах от 20 до 75 лет (табл. 1).

Таблица 1

#### Распределение пациенток с рецидивами РШМ в зависимости от возраста

Возраст, лет	Число больных, абс. (%)
20-29	13 (11,0)
30-39	24 (20,5)
40-49	29 (24,8)
50-59	30 (25,2)
60-69	20 (16,9)
≥70	13 (11,0)

Средний возраст пациенток составил  $50,5 \pm 1,3$  года. Как видно из таблицы, почти треть заболевших (31,5%) составляли женщины моложе 40 лет. При оценке частоты образования рецидивов в каждой возрастной группе больных РШМ установлено, что рецидивы чаще возникали у женщин в возрасте 50-59 (25,2%) и 40-49 лет (24,8%).

Решающее значение для частоты возникновения рецидивов имела стадия заболевания к моменту первоначального лечения. Так, при I стадии заболевания рецидивы обнаружены у 5 (4,2%) из 118 больных, при II стадии – у 59 (50,0%), при III – у 49 (41,6%), при IV стадии – у 5 (4,2%). Согласно нашим данным, большинство пациенток с рецидивом РШМ исходно имели II и III стадию заболевания. Из общего числа больных с рецидивами почти у половины – у 59 (50,0%) из 118 – отмечалась II стадия заболевания.

Как видно из таблицы 2, у 101 (85,6%) больной рецидив был представлен плоскоклеточным раком различной степени дифференцировки. У 10 (8,5%) пациенток отмечалась аденокарцинома, у 7 (5,9%) выявлен недифференцированный рак.

Таблица 2

#### Распределение рецидивов в зависимости от морфологической структуры первичной опухоли, абс. (%)

Морфологическая структура опухоли	Морфологическая структура опухоли, n=118
Плоскоклеточный рак	101 (85,6)
Аденокарцинома	10 (8,5)
Недифференцированный рак	7 (5,9)

В группе с рецидивом РШМ преобладали больные с плоскоклеточным раком (85,6%), из них на момент первичного обращения 108 (91,6%) женщин имели II (59) и III (49) стадии. Аденокарцинома встречалась в 10 раза реже (8,5%) (табл. 3).

**Таблица 3**  
**Частота рецидивов в зависимости от**  
**формы роста первичной опухоли**

Форма роста опухоли	Группа больных с рецидивами, n=118
Экзофитный	22 (18,6)
Эндофитный	45 (31,1)
Смешанный	50 (42,4)

Преобладающее число пациенток (73,5%) характеризовались неблагоприятными формами роста первичной опухоли. При этом обращает на себя внимание высокая частота возникновения рецидивов среди больных, имевших первичный эндофитный рост опухоли шейки матки – у 45 из 118 (31,1%) или смешанный рост – у 50 (42,4%). Данную группу всех рецидивных больных (118) можно рассматривать как наиболее трудную для лечения. Наименьшая частота возникновения рецидивов – 22 (18,6%) – отмечалась у больных с экзофитной формой роста опухоли.

Известно, что неблагоприятные исходы любого злокачественного процесса, в том числе и рака шейки матки, как правило, проявляются в первые годы после лечения. Нами проведена оценка времени возникновения рецидивов заболевания после завершения первоначального лечения (табл. 4).

**Таблица 4**  
**Распределение больных в зависимости от срока возникновения рецидива РШМ, абс. (%)**

Срок возникновения рецидива, мес.	Число больных с рецидивами, n=118
7-18	89 (75,5)
19-24	16 (13,5)
Более 24	13 (11,0)

У подавляющего числа больных рецидив был диагностирован в течение первых полутора лет после лечения. Так, у 89 (75,5%) из 118 женщин наблюдалось дальнейшее развитие заболевания в сроки 7-18 месяцев после лечения. Пациенток, имевших прогрессию процесса в сроки 19-24 месяцев после окончания курса лечения, было 16 (13,5%), свыше двух лет – 13 (11,0%).

Согласно полученным данным, из 1999 больных раком шейки матки рецидив возник у 118 (5,9%). Рецидивы рака шейки матки чаще возникали у женщин в возрасте от 40 до 49 (24,8%) и от 50 до 59 (25,2%) лет.

Возникновение рецидива опухоли находится в прямой зависимости от распространенности злокачественного процесса на момент первичного обращения. Прослеживается увеличение частоты возникновения рецидивов при II (50,0%) и III (41,6%) стадиях заболевания. Реже рецидивы диагностируются при IV (4,2%) и I (4,2%) стадиях.

Стадия первоначального процесса рака шейки матки также имеет немаловажное значение для сроков возникновения рецидивов. Чем выше стадия заболевания, тем меньше длительность безрецидивного периода. Наиболее часто, в 75,5% случаев, рецидивы рака шейки матки возникали в первые

полтора года после завершения лечения первичной опухоли, следовательно, указанный интервал времени можно рассматривать как наиболее «опасный» в увеличении риска возникновения рецидивов. В сроки от 19 до 24 месяцев возникновение рецидива отмечалось у 13,5%, свыше 2 лет – у 11,0% больных РШМ.

Установлена зависимость частоты рецидивов от морфологической структуры и формы роста первоначальной опухоли. С наибольшей частотой рецидивы возникали у больных с плоскоклеточным раком (85,6%) и с аденокарциномой шейки матки (8,5%), а также с прогностически неблагоприятными формами роста первичной опухоли: со смешанной формой роста – в 42,4%, с эндофитной – в 31,1%, с экзофитной – в 18,6% наблюдений.

Таким образом, взаимосвязь проанализированных факторов со сроками и частотой возникновения рецидивов рака шейки матки может определять характер клинического течения заболевания и выбор оптимального способа лечения первичной опухоли шейки матки, что чрезвычайно важно для прогнозирования риска возникновения рецидива заболевания и более раннего его выявления с последующим незамедлительным лечением.

#### Литература

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб, 2002. – 544 с.
2. Бугайцов С.В., Марченко А.И., Рыбин А.И., Михайленко А.В. Эпидемиологические аспекты распространения рака шейки матки в Одесской области // Материалы 5-го съезда онкологов и радиологов СНГ. – Ташкент, 2008. – С. 11-12.
3. Важенин А.В., Жаров А.В., Шимоткина И.Г. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии. – М., 2010. – С. 6-33.
4. Глухова Ю.К. Сравнительная цитологическая и гистологическая диагностика новообразований шейки матки (плоидометрическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 19 с.
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и в странах СНГ в 2008 г. // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21, №2 (прил. 1). – 160 с.
6. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность); Под ред. В.И. Чистова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2013. – 289 с.
7. Коломиец Л.А., Важенин А.В., Черкасова О.Н. и др. Местно-распространенный рак шейки матки: возможности химиолучевого лечения // Соврем. онкол. – 2005. – Т. 7, №4. – С. 197-201.
8. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Толокнов Б.О. Рак шейки матки // Онкология для практических врачей; Под ред. С.С. Чистякова. – М., 2009. – С. 15-35.
9. Benedet J.L., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the cervix uteri // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2003. – Vol. 83 (Suppl. 1). – P. 41-78.
10. Boyce J., Fruchter R., Nicastrì A. Prognostic factors in stage I carcinoma of the cervix // Gynecol. Oncol. – 1991. – №12. – P. 154-65.
11. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics // CA Cancer J. Clin. – 2011. – Vol. 61, №2. – P. 69-90.
12. Morice P., Uzan C., Zafrani Y. et al. The role of surgery after chemoradiation therapy and brachytherapy for stage IB2/II cervical cancer // Gynecol. Oncol. – 2007. – Vol. 107, №1. – P. S122-S.124.

**РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СРОКИ И ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВОВ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

Каримова Н.С., Нишанов Д.А., Убайдуллаев У.Э.

**Цель:** изучение частоты и сроков возникновения рецидивов у больных раком шейки матки в зависимости от возраста, стадии заболевания, морфологической структуры и формы роста первичной опухоли. **Материал и методы:** ретроспективно проанализированы клинические данные 1999 больных раком шейки матки I-IV стадии, получавших лечение в отделении гинекологии, химиотерапии, лучевой терапии, урологии РСНПМЦОиР в 2014-2017 гг. Клинический диагноз был подтвержден морфологическим исследованием биоптатов шейки матки.

**Результаты:** возникновение рецидива опухоли находится в прямой зависимости от распространенности злокачественного процесса на момент первичного обращения, а также стадии первоначального процесса и морфологической структуры и формы роста первоначальной опухоли. **Выводы:** взаимосвязь перечисленных факторов со сроками и частотой возникновения рецидивов рака шейки матки может определять характер клинического течения заболевания и выбор оптимального способа лечения первичной опухоли шейки матки, что чрезвычайно важно для прогнозирования риска возникновения рецидива заболевания и более раннего его выявления с последующим незамедлительным лечением.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, стадия заболевания, рецидив, прогнозирование риска.



## ОСОБЕННОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В РАНЕ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Охунов А.О., Исраилов Р.И., Пулатов У.И.

## ҚАНДЛИ ДИАБЕТ ФОНИДА ЮМШОҚ ТЎҚИМАЛАРНИ ЙИРИНГЛИ-ЯЛЛИҒЛАНИШ КАСАЛЛИКЛАРИ БИЛАН ХАСТА БЕМОРЛАРНИ ЖАРОХАТЛАРИДАГИ ЦИТОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАРНИ ЎЗИГА ХОСЛИГИ

Охунов А.О., Исраилов Р.И., Пулатов У.И.

## FEATURES CYTOLOGICAL CHANGES IN THE WOUND OF PATIENTS WITH PURULENT INFLAMMATORY DISEASES OF SOFT TISSUES OF DIABETES MELLITUS

Okhunov A.O., Israilov R.I., Pulatov U.I.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** қандли диабет фонида юмшоқ тўқималарни йирингли-яллиғланиш касалликлари бўлган беморларда яра жараёнининг цитологик ҳолатини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** қандли диабет фонида юмшоқ тўқималарни йирингли-яллиғланиш касалликлари бўлган 73 нафар бемор кузатув объекти бўлган. Цитологик текширувлар даволашни 1,3,7 кунлари ўтказилган. **Натижа:** қандли диабет фонида юмшоқ тўқималарни йирингли-яллиғланиш касалликлари билан хаста беморларни жароҳатлари суртмалари микроскопик кўриниши фон элементлари билан биргаликда микроб-хужайра мавжудлиги билан тавсифланади. Йирингли-яллиғланиш жараёнининг асосий белгиларидан бири суртмада турли хил кўринишдаги микроорганизмларнинг мавжудлигидир. Жароҳатни кечиши жараёни ва махсус лейкоцит хўжайралар қатори ўртасида ўзаро яқин алоқа борлиги аниқланди. **Хулоса:** қандли диабет фонида юмшоқ тўқималарни йирингли-яллиғланиш касалликлари ўртасида ўзаро яқин алоқа борлиги аниқланди.

**Калит сўзлар:** қандли диабет, инфекция, жароҳатдаги цитологик ўзгаришлар, йирингли-яллиғланиш жараёни.

**Objective:** to study and evaluate the features of the changes in the cytological picture during the course of the wound process in patients with purulent-inflammatory diseases of soft tissues of diabetes mellitus. **Material and methods:** The objects of observation were 73 patients with purulent-inflammatory diseases of soft tissues of diabetes mellitus. All patients, depending on the method of treatment, were evenly divided according to nosology, sex, and age. Cytological examination was carried out on the 1st, 3rd, 7th day of treatment. **Results:** The microscopic pattern of smears-prints of a purulent-inflammatory wound of soft tissues against of diabetes mellitus was characterized by the presence of a microbial-cell factor in combination with background elements. The main signs of an infectious purulent inflammatory process were the presence of a variety of microorganisms in the smear. In the early stages of the disease, coccal infection and polynucleolar leukocyte infiltration prevailed, and at a later date, a small number of lymphocytic cells are found in the leukocyte infiltration. It was established that there is a close relationship between the course of the wound process and the role of specific cells of the leukocyte series. **Conclusion:** in patients with purulent-inflammatory diseases of soft tissues against of diabetes mellitus, there was a close relationship between the course of the wound process and the role of specific cells of the leukocyte series.

**Key words:** diabetes, infection, cytology of the wound process, purulent-inflammatory process.

Многие из основных аспектов гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей (ГВЗМТ) на фоне сахарного диабета (СД) в последние десятилетия подверглись существенному пересмотру из-за изменившихся взаимоотношений между микробным возбудителем и организмом человека под действием антибиотиков [2,4].

Анализ причин неудовлетворительного лечения показал, что самыми частыми его причинами (70%) были поздняя диагностика, неадекватное хирургическое вмешательство (67%), неполноценное местное лечение (43%), ошибки в проведении антибактериальной терапии (87,5%) [3,6].

Известно, что инфекционный процесс – это взаимодействие макро- и микроорганизма. Характер и особенности конкретной инфекции определяются, с

одной стороны, свойствами микроба-возбудителя, с другой, – состоянием пораженного макроорганизма. Основными параметрами такого взаимоотношения выступают иммунные факторы [1,7,10] определяющие общую реакцию макроорганизма. В то же время следует отметить и состояние локальных факторов взаимодействия с микробной агрессией. В условиях нарушения микроциркуляции тканей и обмена веществ, имеющего место у больных СД, этот базисный фактор необходимо учитывать при разработке новых методов лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей на фоне СД.

### Цель исследования

Изучение особенностей изменения цитологической картины при течении раневого процесса у больных с ГВЗМТ на фоне СД.



## Материал и методы

Под наблюдением были 73 пациента (32 (43,8%) мужчины и 41 (56,2%) женщина) с ГВЗМТ на фоне СД, находившихся на стационарном лечении в Республиканском центре гнойной хирургии и хирургических осложнений сахарного диабета в 2017 году. Средний возраст больных  $68,1 \pm 3,8$  года. Больные в возрасте 41 года и старше составляли 93,1%.

При анализе распространенности гнойно-воспалительного процесса у больных с ГВЗМТ на фоне СД было выявлено, что чаще он локализовался в области туловища (59%), почти с одинаковой частотой наблюдалось его расположение в области нижней конечности (17,8%) и промежности (13,7%). У 70 (95,9%) больных был диагностирован сахарный диабет 2-го типа.

Основной принцип лечения заключался в кратковременной предоперационной подготовке, включающей проведение клинико-биохимических анализов крови и начало эмпирической антибактериальной терапии. Больных обязательно осматривал эндокринолог, проводилась коррекция уровня гликемии. Высокие показатели сахара крови не являлись противопоказанием к проведению оперативного вмешательства. Больным назначали инсулин с поддержанием уровня сахара не выше 9,0 ммоль/л. Дозы инсулина варьировали в зависимости от типа сахарного диабета, тяжести состояния пациента.

Оперативное вмешательство заключалось в адекватном широком вскрытии гнойного очага с санацией всех имеющихся затеков и карманов. Вскрытие флегмон и некрэктомии выполнялось общепринятыми способами. В зависимости от протяженности и глубины патологического процесса раны либо оставляли открытыми, чему мы отдавали предпочтение, либо зашивали наглухо с оставлением двухпросветных дренажей с последующим проведением лаважа антисептиками. В послеоперационном периоде применяли методы физического воздействия на рану (ультразвуковая кавитация растворами, содержащими антибиотики и антисептики, лазерная терапия, рентгенотерапия). Перевязки ран проводили ежедневно в зависимости от фазы воспалительного процесса с применением водорастворимых гипертонических мазей, а также современных перевязочных материалов.

Комплекс консервативной терапии включал антибактериальную терапию в зависимости от результатов посева из раны в аэробных и анаэробных условиях и системную противогрибковую терапию; дезинтоксикационную терапию; мероприятия по нормализации всех видов обмена, нарушенных при диабете, включая перевод на инсулинотерапию под контролем гликемии; антикоагулянтную и дезагрегационную терапию под контролем времени свертывания и коагулограммы; препараты, улучшающие микроциркуляцию тканей пораженной области; лечение сопутствующих заболеваний.

Все больные, как правило, поступали в клинику по неотложным показаниям и подвергались всестороннему клиническому обследованию с применением современных клинико-биохимических и инструментальных методов исследования. В динамике проводимого комплексного лечения оценивали

местную выраженность воспалительных проявлений (гиперемия, отечность, инфильтрация тканей в области раны, количество и характер раневого отделяемого, интенсивность некролиза, сроки и степень эпителизации раны и формирования рубцовой ткани).

Материалом для микробиологических исследований служил гнойной экссудат, взятый из глубоких отделов раны сразу после вскрытия патологического очага. Эффективность проводимых лечебных мероприятий оценивали по результатам бактериологических исследований раневого экссудата.

Морфологические исследования включали оценку цитологической картины отпечатки раневой поверхности в динамике проводимого лечения. При микроскопическом исследовании препаратов учитывали морфологические признаки клеточных и тканевых элементов. Кроме того, обращали внимание на функциональные признаки, имеющиеся место в цитологическом материале (наличие слизи, белковой массы, эритроцитов, воспалительных лейкоцитарных клеток, микроорганизмов, признаков лечебного эффекта в виде патоморфоза структурных элементов мазков). Фоновыми материалами цитологического препарата были детрит, мелкие белковые зерна, жировые капли, кристаллы, гематин, холестерин и др. Цитологический материал окрашивали азур-эозиновыми смесями. С целью систематизации морфологических препаратов все цитограммы были разделены на дегенеративные, дегенеративно-воспалительные, воспалительные, воспалительно-регенеративные, регенеративно-воспалительные и регенераторные.

## Результаты и обсуждение

Распределение пациентов с ГВЗМТ на фоне СД выявила преобладание патологических процессов, протекающих под нозологической единицей в виде флегмоны. Основные причины развития флегмон мягких тканей у больных на фоне СД:

- острые локальные гнойно-воспалительные и другие заболевания кожи и подкожной жировой клетчатки (у 13,7%), в том числе фурункулы (у 1,3%), карбункулы (у 3,9%), гидраденит (у 1,3%), лимфаденит (у 1,3%), рожистое воспаление (у 1,3%), параноктиты (у 3,9%);

- открытые и закрытые повреждения кожных покровов и глубжележащих тканей (9,5%), ожоги (1,3%), отморожения (2,6%), укусы насекомых (3,9%);

- острые и хронические воспалительные заболевания и другие заболевания органов ротовой (1,3%), грудной (3,9%) и брюшной (2,6%) полости;

- острые и хронические заболевания и процессы, протекающие с нарушением целостности кожных покровов (трофические язвы – у 2,6%, пролежни – у 3,9%);

- нагноение послеоперационных ран (послеоперационная флегмона) – у 2 (2,6%) больных;

- инъекции препаратов, лечебные и диагностические инвазивные манипуляции и пункции (постинъекционная флегмона) – у 8 (10,9%) больных;

- гнойные метастазы при сепсисе (метастатические флегмоны) – у 2,6%.

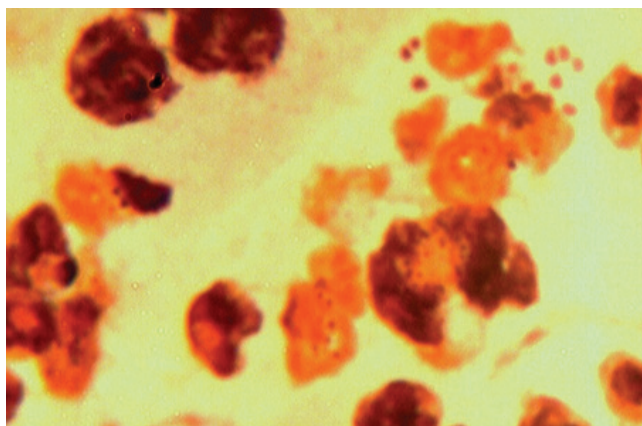
У 9 (12,3%) больных причину развития флегмоны установить не удалось даже при самом тщатель-

ном сборе анамнеза, осмотре и обследовании. У 45 (61,4%) пациентов флегмона развилась в результате повреждения кожных покровов. Нередко она возникла на фоне инфицирования незначительных поверхностных повреждений кожи в виде ссадин, царапин, расчесов, мелких неглубоких ран, которые не были подвергнуты своевременной и адекватной обработке. У 10 (13,7%) больных причиной флегмоны явилось неблагоприятное течение локальных гнойно-воспалительных заболеваний кожи и подкожной жировой клетчатки (фурункул, карбункул, пиодермия, гидраденит). У 2 (2,8%) больных флегмона возникла после инъекции различных лекарственных средств. У 8 (10,9%) больных она развилась после различных оперативных вмешательств.

Микробная этиология флегмон значительно варьировала в зависимости от причины ее возникновения и локализации. В целом преобладали грамположительные кокки, прежде всего *Staphylococcus aureus*, высеянные в 50 (68,9%) случаях, и *Streptococcus* spp., обнаруженные у 12 (17,8%) обследованных, а также бактерии семейства *Enterobacteriaceae* – у 10 (13,9%) и *Pseudomonas aeruginosa* – у 3 (4,3%). Клинико-бактериологические признаки анаэробной неклостридиальной инфекции обнаружены у 7 (9,58%) больных.

При цитологическом исследовании раневой поверхности в динамике проводимого лечения у больных с ГВЗМТ на фоне СД выявлена картина фонового жирно-белкового детрита, который протекал с дистрофическими и некробиотическими изменениями тканевых элементов. Часто отмечались сочетания этих изменений с наличием воспалительных клеток, что характерно для данного вида патологического процесса [1,5].

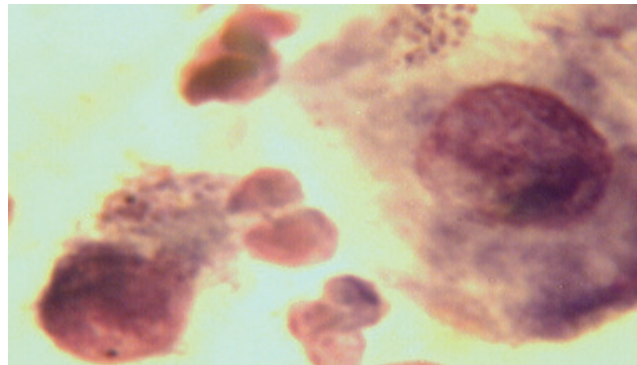
Тканевые элементы под действием микроорганизмов и воспалительного процесса претерпевали деструктивные и некробиотические изменения в виде вакуолизации, разрыхления и гомогенизации ядерно-цитоплазматических структур (рис. 1).



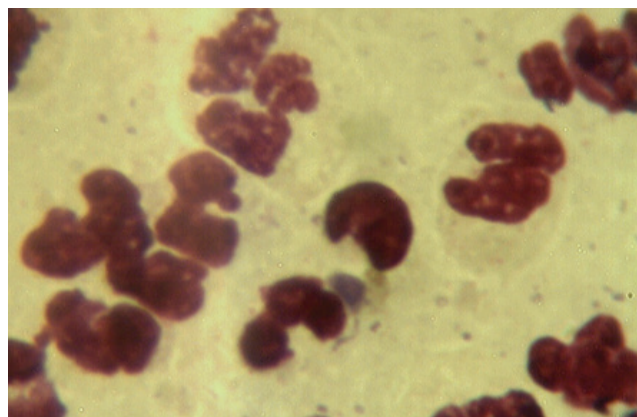
**Рис. 1.** Мазок-отпечаток раны больного Д., 1948 г.р., и/б №1175/384, 2-е сутки лечения. Видны нейтрофильные лейкоциты (1), разрушенные лейкоциты (2), лимфоциты (3), микроорганизмы (4), белковые вещества (5). Окраска по Романовскому – Гимзе. Ув.: ок.10, об. 40.

Со стороны гистиоцитарных клеток отмечалась некоторая активация в виде расширения объема цитоплазмы и гиперхромазии ядер (рис. 2). В ранние

сроки лечения и течения гнойно-воспалительного процесса в цитологическом материале преобладали полинуклеарные лейкоциты (рис. 3), а в более поздние сроки – лейкоцитарная инфильтрация гистиоцитарных и лимфоидных клеток (рис. 4). Как отмечает ряд исследователей, обнаружение среди клеточных элементов слабоокрашенных белковых суспензимальных веществ указывает на наличие некроза [9].



**Рис. 2.** Мазок-отпечаток раны больного Т., 1961 г.р., и/б №250/94, 3-и сутки лечения. Определяются нейтрофильные лейкоциты (1), разрушенные лейкоциты (2), гистиоциты (3) с активацией ядра (4) в виде гиперхромазии с расширением цитоплазмы. Окраска по Романовскому – Гимзе. Ув.: ок.10, об. 40.

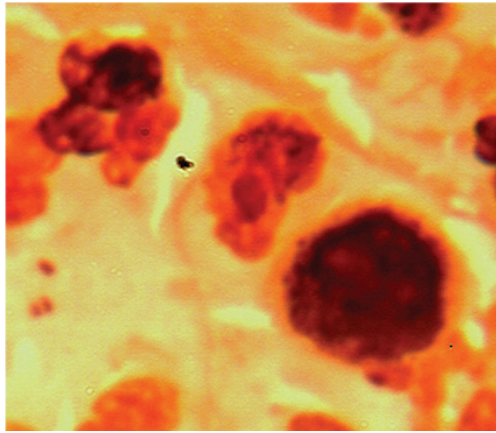


**Рис. 3.** Мазок-отпечаток раны больного Т., 1961 г.р., и/б №250/94, 3-и сутки лечения. Определяются сегментоядерные нейтрофилы (1) в виде гиперхромазии, разрушенные лейкоциты (2) и лимфоциты (3). Окраска по Романовскому – Гимзе. Ув.: ок.10, об. 40.

В наших исследованиях в морфологических препаратах были видны также внеклеточные гранулы и глыбки бесструктурных масс детрита различной величины. Сочетание такого цитологического альянса, по-видимому, было обусловлено именно наличием фонового патологического процесса в виде сахарного диабета [9,10].

Детрит имел сероватый оттенок при его белковом происхождении. Желтоватый оттенок свидетельствовал о наличии некротического вещества жиролипоидной природы [4,9]. Характер детрита и белковой массы в составе цитологического препарата, как известно, определяет вид бактерий [1,8]. При наличии бесструктурных масс жиролипидной при-

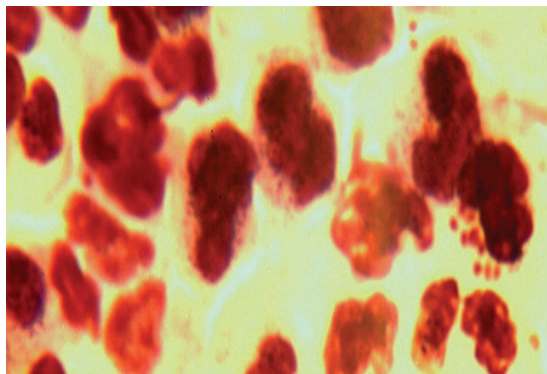
роды инфекция была вызвана грамположительными кокками, снаружи покрытыми липосахаридной оболочкой. В ряде случаев в цитологическом отпечатке в составе детрита преобладала белковая масса. Этот вариант поражения был вызван грамотрицательными микроорганизмами [1,8].



**Рис. 4.** На фоне уплотнения фонового белкового вещества (4) наличие лимфоидных клеток (2), а также нейтрофильные лейкоциты (1) и гистиоциты. Окраска по Романовскому – Гимзе. Ув.: ок.10, об. 40.

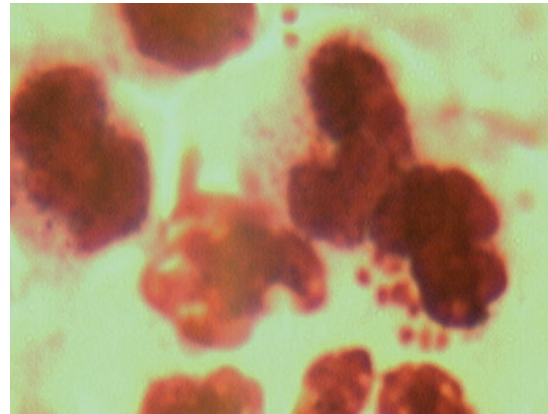
Все они имели гликопротеидную наружную оболочку. Результаты микроскопического исследования показали, что характер гнойно-воспалительной раны мягких тканей определил клеточный состав воспалительной инфильтрации. В ранние сроки заболевания на цитологических препаратах были также обнаружены полинуклеарные гранулярные лейкоциты. Причем, они имели разные формы и величины, ядерные структуры их часто были окрашены в гиперхромный цвет, набухшие с утолщением ядерных мостиков между хроматинными сегментами.

Также были гранулоциты с кариолитическими и кариоректическими изменениями ядерных структур. Иногда хроматиновое вещество ядер находилось в состоянии распыления и распада (рис.5). Цитоплазма полинуклеарных лейкоцитов также была набухшая, расширена в объеме, гранулярный материал часто находился в состоянии активации в виде разрыва и растворения или излития в окружающее пространство. В цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов было обнаружено фагоцитированные тельца (рис. 6).



**Рис. 5.** Нейтрофильные лейкоциты (1) в состоянии кариолизиса и кариопикноза ядерных структур, (разрушенные лейкоциты (2), лим-

фоциты (3), микроорганизмы (4). Окраска по Романовскому – Гимзе. Ув.: ок.10, об. 40.



**Рис. 6.** Нейтрофильные лейкоциты (1) с признаками фагоцитоза (разрушенные лейкоциты (2), лимфоциты (3), микроорганизмы (4). Окраска по Романовскому – Гимзе. Ув.: ок.10, об. 40.

В воспалительных клетках показатель ядерно-цитоплазматического отношения был низким: в 1-й сутки лечения в среднем оно составило  $0,079 \pm 0,0016\%$ , в последующие сроки лечения существенно не повышалось (табл. 1). Известно, что данное отношение определяется между площадями цитоплазмы и ядра живой клетки [5]. Обладая важной морфологической характеристикой, ядерно-цитоплазматическое отношение позволяет оценить уровень метаболизма, выявить проявление компенсаторных реакций [5].

**Таблица 1**

**Значение ядерно-цитоплазматического соотношения (%) в процессе лечения больных с ГВЗМТ на фоне СД,  $M \pm t$**

При поступлении	1-й день	4-й день	7-й день
$0,079 \pm 0,0016$	$0,072 \pm 0,0015$	$0,084 \pm 0,0019$	$0,097 \pm 0,0022$

В случаях, когда в цитологических препаратах обнаруживалась смешанная флора, а среди гранулярных лейкоцитов выявлялись единичные эозинофильные лейкоциты, констатировали присоединение к воспалительным заболеваниям аутоиммунных процессов [8].

#### **Выводы**

Цитологическое исследование мазков-отпечатков гнойно-воспалительной раны мягких тканей на фоне сахарного диабета показало, что микроскопическая картина мазка характеризовалась, прежде всего, наличием микробно-клеточного фактора в сочетании с фоновыми элементами.

Основными признаками инфекционного гнойного воспалительного процесса явилось наличие в мазке микроорганизмов разной формы. В ранние сроки заболевания преобладали кокковая инфекция и полинуклеарная лейкоцитарная инфильтрация, в более поздние сроки в составе лейкоцитарной инфильтрации обнаруживается небольшое количество лимфогистиоцитарных клеток. Все это свидетельствовало о наличии тесной взаимосвязи между те-

Клиническая медицина

чением раневого процесса и ролью специфических клеток лейкоцитарного ряда.

#### Литература

1. Абаев Ю.К. Хирургическая повязка. – Минск: Беларусь, 2005. – 150 с.

2. Бархатова Н.А. Современные принципы диагностики локальной и генерализованной форм гнойно-некротической инфекции мягких тканей // Вестн. ЮУрГУ. – 2010. – №37. – С. 99-102.

3. Блатун Л.А. Новые возможности лечения длительно незаживающих ран, трофических язв, пролежней, хронических гнойно-воспалительных процессов кожи и мягких тканей // Амбулатор. хирургия. – 2010. – №4. – С. 31-39.

4. Гринев М.В., Громов М.И. Сепсис. Проблемические аспекты, проблемы гнойной хирургии // Вестн. хирургии. – 2007. – №4. – С. 56-59.

5. Охунов А.О., Пулатов У.И., Охунова Д.А. Инновационный взгляд на патогенез хирургического сепсиса. Результаты фундаментальных исследований. – Ташкент: LAMBERT Academic Publishing RU/2018. – 145 с.

7. 6. Охунов А.О., Бабаджанов Б.Д., Пулатов У.И. Причины генерализации инфекции у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей на фоне сахарного диабета // Вестн. ТМА. – 2016. – №4. – С. 89-93.

8. Охунов А.О., Пулатов У.И., Охунова Д.А. Случай особенности клинического течения гнойно-воспалительного заболевания мягких тканей на фоне сахарного диабета// Europeanresearch: innovationinscience, educationandtechnology: XLI International Correspondence scientific and practical conference. – 2018. – P. 88-92.

9. Прошин А.В. Сравнительная характеристика раневого процесса у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы // Междунар. журн. прикл. и фундамент. исследований. – 2010. – №12. – С. 52-54.

10. Французов В.Н. Сепсис у больных анаэробной неклострициальной инфекцией мягких тканей. Диагностика, лечение и организация специализированной медицинской помощи: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 226 с.

11. Brook I. Spectrum and treatment of anaerobic infections Journal of Infection and // Chemotherapy. – 2016. – Vol. 22, №1. – P. 1-13.

## ОСОБЕННОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В РАНЕ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Охунов А.О., Исраилов Р.И., Пулатов У.И.

**Цель:** изучение цитологической картины при течении раневого процесса у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей на фоне сахарного диабета. **Материал и методы:** объектом наблюдения явились 73 пациента с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей на фоне сахарного диабета. Цитологические исследования проведены в 1-е, 3-и и 7-е сутки от начала лечения. **Результаты:** микроскопическая картина мазков-отпечатков гнойно-воспалительной раны мягких тканей на фоне сахарного диабета характеризовалась наличием микробно-клеточного фактора в сочетании с фоновыми элементами. Основными признаками инфекционного гнойного воспалительного процесса было присутствие в мазке микроорганизмов разной формы. Установлена тесная взаимосвязь между течением раневого процесса и ролью специфических клеток лейкоцитарного ряда. **Выводы:** у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей на фоне сахарного диабета имеется тесная взаимосвязь между течением раневого процесса и ролью специфических клеток лейкоцитарного ряда.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, инфекция, цитология раневого процесса, гнойно-воспалительный процесс.



**НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАТАМЕНИАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ**

Рахимбаева Г.С., Сагатов Д.Р., Наджимитдинов С.А.

**КАТАМЕНИАЛ ЭПИЛЕПСИЯНИ НЕЙРОПСИХОЛОГИК ЖИҲАТЛАРИ**

Рахимбаева Г.С., Сагатов Д.Р., Наджимитдинов С.А.

**NEUROPSYCHOLOGICAL ASPECTS OF CATAMENIAL EPILEPSY**

Rakhimbaeva G.S., Sagatov D.R., Nadjimitdinov S.A.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** катамениал эпилепсияда нейropsихологик омилларни ўрганиш, ва катамениал эпилепсияда когнитив бузилишларни келиб чиқишида антиконвульсантларни аҳамиятини аниқлаш. **Материал ва усуллар:** эпилепсия (Э) бор 62 бемор ўрганиб чиқилди, шу жумладан 48 та бемор катамениал эпилепсия (КЭ) билан, ва 14 – идиопатик эпилепсия (ИЭ) билан хасталанган. Беморларни ўрта ёши  $38 \pm 15,6$ . **Натижа:** 59,8% КЭ бор беморларда когнитив бузилишлар аниқланган. Изланишлар натижасида тутканоқ тури ва когнитив бузилишни тури орасида боғлиқлик аниқланган. ИЭ бор беморларда когнитив бузилишлар ўрта ва деменцияолди турлари КЭ бор беморларга нисбатдан кўпроқ учрайди. КЭ ва ИЭ нейropsихологик кўрсаткичлар бўйича ҳам фаркланган; ИЭ бор беморларда қисқа муддатли ва узоқ муддатли хотира бузилишлари аниқланди. КЭ бор беморларда эса кўпроқ қисқа муддатли хотира бузилишлари аниқланди. **Хулоса:** когнитив бузилишлар кўпроқ карбамазепин, вальпроатлар қабул қилган беморларда ва нисбатдан камроқ топирамат қабул қилган беморларда учрайди. Шунинг учун топираматларни аёллар эпилепсиясини даволашда қўллаш мақсадга мувофиқдир.

**Калит сўзлар:** катамениал эпилепсия, когнитив бузилишлар, антиконвульсантлар

**Objective:** to study the neuropsychological aspects of catamenial epilepsy with clarification of the role of anticonvulsants in the development of cognitive impairment. **Material and methods:** under supervision were 62 patients with epilepsy (E), which divided into 2 groups: 48 with catamenial epilepsy (CE), 14 with idiopathic epilepsy (IE), mean age  $38 \pm 15.6$  years. **Results:** in 59.8% of cases, catamenial epilepsy accompanied by cognitive impairment. The form of cognitive impairment depends on the type of seizure. In patients with idiopathic epilepsy, cognitive disorders in the form of moderate and predimentary disorders are more common. Catamenial and idiopathic forms of epilepsy differ in neuropsychological indicators: in patients with idiopathic epilepsy, both short-term and long-term memory suffers, in patients with catamenial epilepsy, short-term memory is more impaired. **Conclusions:** more distinguished cognitive disturbances noted in patients, taking antiepileptics carbamazepine, valproate less in the background of topiramate. Topiramate may be used as a preparation of the choice in the treatment of female epilepsy.

**Key words:** catamenial epilepsy, cognitive disturbances, anticonvulsants.

Эпилепсия (Э) и судорожные состояния, несмотря на достаточную изученность, остаются в центре внимания ученых-неврологов. Это связано с такими проблемами, как ранняя утрата работоспособности в результате эпилепсии, ограничение круга профессий, препятствующих самореализации пациентов молодого и среднего возраста, нарушения в психической сфере в виде нарушений памяти и внимания, имеющие место в клинической картине заболевания, а нередко полная инвалидизация пациентов, как правило, молодого возраста. Все это придает данной проблеме медико-социальный характер.

Особое место занимает катамениальная эпилепсия. По разным данным, 10-70% женщин, больных эпилепсией, страдают катамениальной формой заболевания. Строго говоря, катамениальная эпилепсия – это эпилепсия, возникающая или обостряющаяся в период менструаций. По крайней мере, в 75% случаев приступы регистрируют в течение 10 дней, начиная за 4 дня до менструации; при этом ежедневная частота приступов может возрастать до 6 раз в сутки. Несмотря на то, что до 70% женщин, страдающих эпилепсией, утверждают, что их забо-

левание обостряется во время менструаций, лишь у 12% можно объективно диагностировать истинную катамениальную эпилепсию [1,2,7,11,18].

Результаты демографических исследований свидетельствуют как о высокой частоте заболеваемости (до 10 человек на 1000 взрослого населения), так и о значительном проценте хронизации процесса (до 30% случаев). В научной литературе опубликованы работы, посвященные некоторым аспектам эпилепсии, таким как когнитивные нарушения при эпилепсии, нейроиммунологические нарушения, медико-социальные особенности, адекватная терапия припадков антиконвульсантами (АК) и т.п. [8,15].

Когнитивные нарушения, наряду с припадками, относятся к основным характеристикам больных эпилепсией [1-3,6,15,17]. В связи с этим считают, что именно когнитивный дефект является одной из причин нарушения социальной адаптации и инвалидизации таких больных. Действительно, как показывают данные литературы, более 100 генерализованных тонико-клонических припадков в большинстве случаев приводит к развитию ког-

нитивных нарушений, либо преддементных расстройств [4,5,9].

### Цель исследования

Изучение структуры нейропсихологических аспектов катамениальной эпилепсии с уточнением роли антиконвульсантов в их развитии.

### Материал и методы

Нейропсихологические аспекты были изучены у 62 больных с эпилепсией Э, находившихся на лечении в неврологическом отделении 1-й клиники Ташкентской медицинской академии и в частной клинике НейроРеабилити. В 1-ю группу вошли 48 больных с катамениальной эпилепсией (КЭ), во 2-ю группу включены 14 пациентов с идиопатической эпилепсией (ИЭ). Средний возраст больных 38±15,6 года. Продолжительность болезни у больных 2-й группы в среднем превышала 10 лет. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц сопоставимого возраста.

Как показали наши исследования, причиной катамениальной эпилепсии у 79,1% обследованных являлся гормональный дисбаланс, у остальных 20,9% она развилась в результате перенесенных вторичного энцефалита и черепно-мозговой травмы. Длительность наблюдения составила 2 года, в течение которых все больные неоднократно проходили ЭЭГ-исследование; изучение когнитивных функций проводили с помощью шкалы MMSE, теста на запоминание 5 слов, теста рисования часов (Мини ког).

### Результаты исследования

При изучении анамнеза мы учитывали такие аспекты как длительность заболевания, частота приступов, вид и средняя доза антиконвульсанта.

Как показали наши исследования, при относительно равной средней продолжительности заболевания эпилепсия у больных 2-й группы протекала тяжелее. Это выражалось не только в большей частоте приступов, но и, как следствие этого, приеме большей дозы АК.

Анализ анамнестических данных показал, что у больных КЭ первые судорожные припадки развивались, как правило, в пубертатном периоде, который у большинства наших пациенток протекал неблагоприятно. Важно отметить, что пациентки в анамнезе указывали на нарушения менструального цикла в виде расстройств его периодичности и продолжительности. Кроме того, имели место гормональные нарушения в виде гипоталамического или предменструального синдромов и т.п.

Как было отмечено выше, у 71-85,2% больных КЭ приступы развивались в течение второго десятилетия жизни (11,4-14,3 года). У 12 (31,5%) больных 2-й группы ИЭ имела генетическое происхождение, а припадки развивались как с первого года жизни, так и с 5-7 лет.

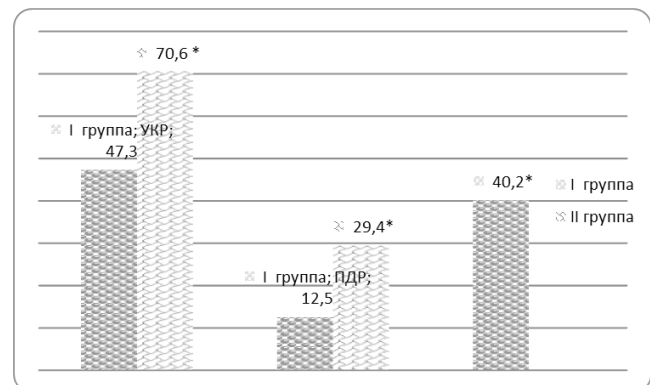
Интересные данные были получены при изучении характера приступов у больных обеих групп. В обеих группах частота встречаемости различных видов припадков была примерно одинаковой. Наиболее часто как в 1-й, так и во 2-й группе у больных отмечались вторично-генерализованные приступы (соответственно 58,35 и 57,16%). Несколько

реже – в 22,9 и 28,56% – наблюдались сложные парциальные припадки. Простые парциальные припадки у больных 1-й группы встречались несколько чаще, чем во 2-й – соответственно у 18,75 и 14,28%. Эти соотношения сохранялись и при анализе биоэлектрической активности головного мозга у больных двух групп.

Изменения биоэлектрической активности мозга у пациенток обеих групп выражались на ЭЭГ в увеличении индекса медленно-волновой активности: в 1-й группе на 14,2%, во 2-й – на 34,6%. Межполушарная асимметрия у больных 1-й группы достигала 28% по амплитуде. Эпилептическая активность мозга в межприступный период выявлена у 31,25% больных 1-й и у 92,85% 2-й группы ( $p < 0,05$ ). Отмечались также изменения в локализации фокуса эпилептической активности. Так, если у пациенток 2-й группы он локализовался в затылочных и затылочно-теменных отведениях – соответственно в 57,14 и 42,8%, то у больных 1-й группы эпилептическая активность исходила чаще из стволовых (56,25%) и височных (31,2%), реже – из подкорковых (12,55%) структур мозга.

Известно, что частота и продолжительность эпилептических припадков влияет на познавательные функции мозга [2,3,6]. В связи с этим дальнейшие наши исследования были посвящены изучению когнитивных функций. При клиническом исследовании большинство больных предъявляли жалобы на нарушение памяти в виде снижения концентрации внимания и сложности при воспроизведении. При проведении нейропсихологических тестов когнитивные расстройства выражались как в легких когнитивных нарушениях, так и в виде преддементных расстройств.

Исследование когнитивных функций проводили по шкале с MMSE. При этом у больных обеих групп отмечалось значительное снижение показателей теста. Важно отметить, что выраженность когнитивных нарушений при этом достигала уровня деменции легкой степени (рисунок).



**Рисунок. Распределение больных по степени выраженности когнитивного дефекта по шкале MMSE. \* –  $p < 0,05$ .**

Необходимо отметить, что при распределении по степени выраженности когнитивных расстройств в 1-й группе чаще (47,3%) мы констатировали умеренные когнитивные расстройства, в 12,5% случаев выявлена деменция легкой степени, лишь у

19 (40,2%) больных явлений деменции не обнаружено. У пациенток 2-й группы наблюдались когнитивные нарушения различной степени выраженности. Так, у 70,6% обследованных средний балл соответствовал умеренным когнитивным расстройствам, у 29,4% – деменции легкой степени. На основании полученных результатов мы пришли к выводу, что у больных 2-й группы ИЭ сопровождается более грубыми когнитивными нарушениями.

Для уточнения структуры когнитивного расстройства далее нами проведены дополнительные нейропсихологические тесты: тест на запоминание 5 слов и тест рисования часов. Полученные результаты сопоставляли в зависимости от вида эпилептического припадка. Данные о выраженности когнитивных расстройств в зависимости от формы эпилептического приступа у наблюдаемых больных представлены в таблице 1.

**Таблица 1**  
**Соотношение формы припадков и вида когнитивного нарушения у больных 1-й (числитель) и 2-й (знаменатель) групп, абс. (%)**

Форма эпилептического приступа	MMSE, <25 баллов	Тест 5 слов, <4	Тест рисов. часов, <8 баллов
Простой парциальный	6 (12,5) 5 (35,7)*	5 (10,4) 4 (28,6)*	7 (14,58) 6 (28,6)*
Сложный парциальный	5 (10,4) 2 (14,3)	8 (16,6) 2 (14,3)	11 (22,9) 2 (14,3)
Вторично-генерализованный	23 (47,9) 6 (42,8)	21 (43,75) 7 (50)	28 (58,3)* 5 (35,7)

*Примечание.* \* –  $p < 0,05$ .

Как видно из таблицы, наибольшие изменения в когнитивной сфере (по шкале MMSE средний балл был менее 25) отмечались у больных с вторично-генерализованными и простыми парциальными припадками. Такая тенденция к более высоким показателям в обеих группах сохранялась и по другим тестам (запоминания 5 слов, рисования часов). По показателям MMSE страдала как кратковременная, так и долговременная память. По результатам теста на запоминание 5 слов больше страдало отсроченное воспроизведение.

По данным литературы, в формировании когнитивных расстройств ведущую роль играют не только эпилептические припадки, но и длительный прием различных АК, а в некоторых случаях терапия сопряжена с приемом двух и более антиконвульсантов [10-14,16]. Дальнейшие наши исследования были посвящены изучению влияния АК на степень и вид когнитивного дефекта. При предварительном анализе мы выявили, что АК, обладающие ингибирующим влиянием на ферментную систему печени, наиболее часто приводят к когнитивным расстройствам, а АК индукторного действия отличаются относительно меньшим развитием когнитивного дефицита. Проанализировав показатели когнитивных нарушений у наших пациенток, регулярно получающих карбамазепин, препараты вальпроовой кислоты и топирамат, мы выявили, что наименьшее снижение когнитивных функций отмечалось у больных, принимавших топирамат. Это позволяет рекомендо-

вать его в качестве препарата для эффективной и безопасной монотерапии эпилептических синдромов у девочек и женщин репродуктивного возраста, страдающих катамениальной эпилепсией. Данные о степени когнитивных расстройств в зависимости от вида АК представлены в таблице 2.

**Таблица 2**  
**Степень выраженности когнитивных нарушений в зависимости от применяемого антиконвульсанта у больных 1-й (числитель) и 2-й (знаменатель) групп, абс. (%)**

Группа препарата	MMSE, <27 баллов	Тест 5 слов, <4	Тест. рисов. часов, <8 баллов
Карбамазепин	14 (29,1) 9 (64,3)*	13 (27,08) 10 (71,4)*	10 (20,8) 8 (57,1)*
Вальпроаты	8 (16,6) 5 (35,7)*	10 (20,8) 4 (28,6)	3 (21,4)* 2 (14,2)
Топирамат	6 (12,5)	5 (10,4)	2 (4,1)

*Примечание.* То же, что и к табл. 2.

Как показал анализ влияния АК на выраженность и степень когнитивных расстройств, наибольшие изменения и по всем показателям отмечаются при лечении карбамазепином, несколько реже они встречались у больных, получавших препараты вальпроовой кислоты, реже всего когнитивные расстройства возникали у больных, которые в качестве АК принимали топирамат.

#### Выводы

1. У больных с катамениальной эпилепсией наблюдаются эпилептические приступы различных типов, при этом чаще встречаются вторично-генерализованные и сложные парциальные припадки.

2. У 59,8% больных катамениальная эпилепсия сопровождается когнитивными расстройствами. Последние встречаются чаще в виде умеренных когнитивных расстройств. Форма когнитивного нарушения зависит от типа припадков. Так, когнитивные нарушения чаще наблюдаются у больных с вторично-генерализованными и простыми парциальными типами приступов ( $p < 0,05$ ), несколько реже встречаются у больных со сложными парциальными припадками. У больных с идиопатической эпилепсией когнитивные расстройства в виде умеренных и предметных нарушений, встречаются чаще, чем у больных с катамениальной эпилепсией ( $p < 0,05$ ).

3. Катамениальная и идиопатическая формы эпилепсии имеют ряд различий по нейропсихологическим показателям. Так, если у больных идиопатической эпилепсией, как показал анализ показателей MMSE, страдала как кратковременная, так и долговременная память, то у больных с катамениальной эпилепсией страдает больше кратковременная память.

4. Наши исследования подтвердили зависимость когнитивного нарушения от вида антиконвульсанта. Наиболее выраженные когнитивные расстройства отмечались у больных, принимавших в качестве АК в порядке убывания карбамазепин, вальпроаты, топирамат. Это указывает на нейротоксичность данных препаратов и делает топирамат препаратами выбора при лечении женской эпилепсии.

## Литература

1. Вассерман Л.И., Михайлов В.А., Табулина С.Д. Психологическая структура качества жизни больных эпилепсией: Пособие для врачей. – СПб: Психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, 2008. – 22 с.
2. Воронкова К.В., Пылаева О.А. Изменения высших психических функций под воздействием антиэпилептических препаратов у больных эпилепсией // Психiatr. и психофармакотерапия. – 2001. – №6. – С. 23-27.
3. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Проваторова М.А и соавторы. Изменения высших психических функций у больных эпилепсией // Вестн. эпилептологии. – 2005. – Т.1, №04. – С. 3-5.
4. Власов П.Н., Филатова Н.В., Дрожжина Г.Р. Перспективы использования лекарственной формы Депакин-Хроносфера // Фарматека. – 2009. – №15 (189). – С. 39-43.
5. Гехт А.Б. Эпидемиологические и фармакоэкономические аспекты эпилепсии // Человек и лекарство: 11-й Рос. нац. конгресс. Эпилепсия медико-социальные аспекты, диагностика и лечение: Междунар. конф. – М., 2004.
6. Гехт А.Б. Эпилепсия: текущая ситуация и будущее // Неврология и нейрохирургия: Междунар. деловой мед.-фармацевт. форум. – М., 2009.
7. Громов С.А., Липатова Л.В. Топамакс в лечении эпилепсии // Журн. неврол. и психiatr. им. С.С. Корсакова. – 2005. – Т. 105, №5. – С. 28-31.
8. Захаров В.В. Применение фенотропила при когнитивных нарушениях различной этиологии // Рус. мед. журн. – 2005. – Т. 13, №22. – С. 12-15.
9. Зенков Л.Р. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии с психиатрическими, коммуникативным и поведенческими расстройствами // Вестн. эпилептологии. – 2004. – №1 (02). – С. 7-11.
10. Калинин В.В. Эпилепсия как нейропсихиатрическая проблема. // Психiatr. и психофармакотерапия. – 2004. – Т. 6, №1. – С. 12-18.
11. Калинин В.В. и др. Психические расстройства при эпилепсии. – М., 2005. – 28 с.
12. Калинин В.В. Психиатрические проблемы эпилептологии и нейропсихиатрия // Соц. и клин. психiatr. – 2003. – №3. – С. 5-11.
13. Петрухин А.С. Нейропсихиатрические проблемы эпилепсии // Неврол. журн. – 1999. – №6. – С. 4-10.
14. Baker G.A. et al. The associations of psychopathology in epilepsy: A community study // Epilepsy Res. – 1996. – Vol. 25. – P. 29-39.
15. Besag F.M. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update // Exp. Opin. Drug Saf. – 2004. – Vol. 3, №1. – P. 1-8.

16. Blum D., Meador K., Biton V. et al. Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy // Neurology. – 2006. – Vol. 67, №3. – P. 400-106.

17. Bourgeois B.F. Antiepileptic drugs, learning and behaviour in epilepsy // Epilepsia. – 1998. – Vol. 39, №9. – P. 913-922.

18. Trimble M., Schmitz B. Seizures, Affective Disorders and Anticonvulsant Drugs. – Clarus Press Ltd, Guildford, UK, 2002. – 199 с.

### НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАТАМЕНИАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Рахимбаева Г.С., Сагатов Д.Р., Наджимитдинов С.А.

**Цель:** изучение нейропсихологических аспектов катамениальной эпилепсии с уточнением роли антиконвульсантов в развитии когнитивных нарушений. **Материал и методы:** под наблюдением были 62 больных с эпилепсией (Э), которых разделили на 2 группы: 48 – с катамениальной эпилепсией (КЭ), 14 с идиопатической эпилепсией (ИЭ), средний возраст  $38 \pm 15,6$  года. **Результаты:** в 59,8% случаев катамениальная эпилепсия сопровождается когнитивными расстройствами. Форма когнитивного нарушения зависит от типа припадков. У больных с идиопатической эпилепсией чаще встречаются когнитивные расстройства в виде умеренных и преддементных нарушений. Катамениальная и идиопатическая формы эпилепсии различаются по нейропсихологическим показателям: у больных идиопатической эпилепсией страдает как кратковременная, так и долгосрочная память, у больных с катамениальной эпилепсией больше нарушается кратковременная память. **Выводы:** наиболее выраженные когнитивные расстройства отмечаются у больных, принимавших в качестве антиконвульсантов карбамазепин, вальпроаты, реже на фоне приема топираматов. Топираматы можно использовать как препараты выбора в лечении женской эпилепсии.

**Ключевые слова:** катамениальная эпилепсия, когнитивные расстройства, антиконвульсанты.





## РОЛЬ ДЕФИЦИТА ЭРИТРОПОЭТИНА У АНЕМИЧНЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ НЕФРОПАТИЯМИ

Рустамова Х.М., Алимов Ф.Ф.

## ТУРЛИ НЕФРОПАТЛАРГА ЭГА БЎЛГАН АНЕМИЯ КАСАЛЛИКЛАРИДА ЭРИТРОПОЭТИН ЕТИШМОВЧИЛИГИНИНГ АҲАМИЯТИ

Рустамова Х.М., Алимов Ф.Ф.

## THE ROLE OF ERYTHROPOIETIN DEFICIENCY IN ANEMIC PATIENTS WITH VARIOUS NEPHROPATHIES

Rustamova Kh.M., Alimov F.F.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** диабетик ва диабетик бўлмаган нефропати билан оғриган беморларда қон зардободаги қондаги гемоглабин концентрацияси билан эритропоэтин етишмаслигининг тарқалишини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** тадқиқот эритропоэтин етишмаслиги билан касалланган ва анемиянинг турли босқичларида мураккаб бўлган 2-тоифа диабетга чалинган 40 та беморни қамраб олди. **Натижа:** эритропоэтин етишмаслиги билан касалланган беморларда анемия ривожланиши кўпинча буйраклар шикастланишининг дастлабки босқичларида, уларнинг филтрлаш функцияларида кучли шикастланиш пайдо бўлишидан олдин кузатилган. **Хулоса:** сурункали буйрак касаллиги I ва II босқичларида бўлган беморларда ўртача миқдорда эритропоэтин консентратцияси ўртача оралғида бўлган ва III ва IV босқичлари камайган.

**Калит сўзлар:** қандли диабет, сурункали буйрак касаллиги, эритропоэтин, темир танқислиги.

**Objective:** To study the prevalence of erythropoietin deficiency in relation with its serum levels and hemoglobin concentration in blood of patients with diabetic and nondiabetic nephropathies. **Materials and Methods:** 40 patients with type 2 diabetes mellitus, complicated by diabetic nephropathy, with different stages of anemia, were included in the study. **Results:** In patients with diabetic nephropathy, the development of anemia was often observed already in the early stages of kidney damage, before the appearance of severe violations of their filtration function. Groups of patients with normal and reduced Hb levels did not significantly differ in mean age and duration of diabetes mellitus. The prevalence of erythropoietin deficiency increased as the glomerular filtration rate decreased. **Conclusions:** Mean values of serum erythropoietin concentration in patients with chronic kidney disease of stages I and II were normal, reducing with stages III and IV.

**Key words:** diabetes mellitus, chronic kidney disease, erythropoietin, iron deficiency.

Во всем мире отмечается увеличение числа больных сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП). Эти две проблемы тесно взаимосвязаны, поскольку в большинстве развитых стран диабетическая нефропатия вышла на первое место среди причин развития терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) [1]. В связи с этим чрезвычайно важно осуществлять наблюдение и лечение пациентов с начальными стадиями диабетического поражения почек.

Одним из прогностически неблагоприятных осложнений диабетической нефропатии, требующих активного выявления и коррекции, является анемия [2]. По данным многих авторов, у пациентов с диабетической нефропатией, даже при сохраненной фильтрационной функции почек, анемия наблюдается значительно чаще, чем у больных хроническим гломерулонефритом [5]. Частота выявления анемии у больных СД в среднем составляет 20% при отсутствии признаков поражения почек, 24% – при ХБП I стадии, 45% – при ХБП II стадии, 54% – при ХБП III стадии и 85% – при ХБП IV стадии [6].

Основным механизмом развития анемии при диабетической нефропатии является относительный или абсолютный дефицит эритропоэтина (ЭПО). Дополнительное значение могут иметь дефицит же-

леза, витамина В12 и фолиевой кислоты, системное воспаление, онкологический процесс, аутоиммунные нарушения, а также побочные эффекты ряда лекарственных препаратов [5]. У пациентов с выраженными нарушениями функций почек возникновению анемии способствуют также уремическая интоксикация, гемолиз, кровотечения в результате вторичных расстройств гемостаза, систематическая потеря крови во время сеансов гемодиализа, снижение почечного клиренса гепсидина (вещества пептидной природы, участвующего в регуляции обмена железа в организме) и патология паращитовидных желез [3].

Кроме того, некоторые авторы предполагают наличие связи между нарушением секреции ЭПО и развитием автономной диабетической нефропатии.

### Цель исследования

Изучение распространенности дефицита ЭПО и взаимосвязи сывороточных уровней ЭПО с концентрацией гемоглобина в крови у пациентов с диабетическими и недиабетическими нефропатиями.

### Материал и методы

В исследование были включены 40 пациентов с СД 2-го типа, осложненным диабетической нефропатией, в том числе 13 больных анемией и ХБП I и II стадии (1-я гр.), 13 больных анемией и ХБП III стадии (2-я гр.), 14 больных анемией и ХБП IV стадии

Таблица 2

## Основные клинические показатели обследованных больных

Параметр	Больные анемией и диабетической нефропатией	Больные анемией и недиабетической нефропатией
Возраст, лет	66,7±5,1	59,1±4,9
Доля женщин, %	66,2	64,0
Доля мужчин, %	33,8	36,0
Индекс массы тела	26,3±2,3	31,8±3,7
Длительность анемии, лет	3,0±0,4	2,2±1,0

Анализ средних значений показателей гемограммы показал, что по ряду показателей между группами наблюдаются достоверные различия (табл. 3). Уровень гемоглобина и эритроцитов у пациентов всех четырех групп был ниже нормы. Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (МСН) и средний объем эритроцита (MCV) достоверно не различались. Другие показатели гемограммы находились в пределах нормы. Кроме того, у больных 3-й группы по сравнению с контролем наблюдался более низкий уровень тромбоцитов и более высокие значения СОЭ.

Таблица 3

## Показатели общего клинического анализа крови у обследованных больных, M±m

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	Норма
Гемоглобин, г/л	105,8±4,1	100,9±4,4	88,1±5,3	104,8±4,0	130,0-160,0 120,0-140,0
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	3,61±0,21	3,08±0,18	2,57±0,24	3,41±0,28	4,0-5,0 3,9-4,7
МСН, пг	28,3±1,1	27,4±1,1	23,1±1,2	29,7±0,7	30-35 Нг
MCV, фл	90,3±6,9	87,1±2,9	77,8±2,6	85,2±4,8	82,0-95,0 мкм <sup>3</sup> (фл)
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	277,5±32,6	216,4±16,5	189,2±35,2	231,6±37,3	180,0-320,0
СОЭ, мм/ч	25,6±2,5	28,4±4,8	33,4±3,6	22,7±4,5	М 0-10 Ж 0-15

Частота выявления дефицита ЭПО и ферритина зависела от стадии ХБП (табл. 4). Распространенность дефицита ЭПО увеличивалась по мере снижения СКФ и была наибольшей у пациентов 3-й группы. Гипоферритинемия, напротив, чаще наблюдалась у больных 1-й группы (референсные значения – 5-148 нг/мл). Обращает на себя внимание тот факт, что уровни ферритина сыворотки у пациентов обеих групп были сопоставимы.

Таблица 4

## Уровень ферритина и эритропоэтина у обследованных больных

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	Норма
Ферритин, нг/мл	11,1±0,3	140,8±4,1	167,9±7,4	104,8±4,0	М 20-250 Ж 10-150 мкг/л
Эритропоэтин, мМЕ/л	6,8±2,3	3,5±1,1	1,02±0,2	4,31±0,9	5-15

Следует отметить, что наличие СД у больного с ХБП рассматривается как независимый предиктор низкого уровня гемоглобина [3]. Косвенно эта точка зрения подтверждает S.A. Mostafa, обследовавший больных с ХБП III-V стадий и нефрогенной анемией, из которых 50% имели СД. Исследование показало, что у больных СД средний уровень гемоглобина был ниже, чем у больных без СД.

(3-я гр.) и 20 больных с нормальным уровнем глюкозы и ХБП I-IV стадий и анемией (4-я гр.). Причиной ХБП у пациентов 4-й группы являлся хронический тубулоинтерстициальный нефрит со средней длительностью заболевания 17,2±5,1 года. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, массе тела и росту. Всем больным проводилось базисное лечение ХБП, включавшее диету, коррекцию водно-электролитных нарушений, артериальной гипертензии, ацидоза. Длительность исследования составила 18 месяцев. Помимо стандартного общеклинического обследования, проводившегося для исключения внепочечных причин анемии, определялись сывороточные уровни ферритина и ЭПО методом иммуноферментного анализа. Средний объем эритроцитов (фл или мкм<sup>3</sup>) рассчитывался по формуле:  $MCV = ((\text{гематокрит, \%}) / (\text{количество эритроцитов, (в млн)}) \times 10$ . Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (пг) рассчитывалось по формуле:  $МСН = (\text{гемоглобин, г/100 мл}) / (\text{количество эритроцитов, (в млн)})$ . Диагноз ХБП ставился на основании результатов УЗИ почек, определения микроальбуминурии/протеинурии в суточной моче, расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по уровню креатинина по уравнению CKD-EPI (2009 г, модификация 2011 г.): для мужчин при уровне креатинина более 0,9 мг/100 мл –  $СКФ = 141 \times (0,993)^{\text{возраст} \times (SCr/0,9)} - 1,210$ , для мужчин при уровне креатинина  $\leq 0,9$  мг/100 мл –  $СКФ = 141 \times (0,993)^{\text{возраст} \times (SCr/0,9)} - 0,412$ , для женщин при уровне креатинина более 0,7 мг/100 мл –  $СКФ = 144 \times (0,993)^{\text{возраст} \times (SCr/0,7)} - 1,210$ , для женщин при уровне креатинина  $\leq 0,7$  мг/100 мл –  $СКФ = 144 \times (0,993)^{\text{возраст} \times (SCr/0,7)} - 0,328$ , где: SCr – концентрация креатинина в сыворотке крови в мг/100 мл; SCr, мг/100 мл = (SCr, мкмоль/л)  $\times 0,0113$ .

Стадии ХБП оценивались по классификации Национального почечного фонда США (2002) (табл. 1).

Таблица 1

## Классификация ХБП по уровню СКФ

Стадия	Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Описание
C1	>90	Высокая или оптимальная
C2	60-89	Незначительно сниженная*
C3a	45-59	Умеренно сниженная
C3b	30-44	Существенно сниженная
C4	15-29	Резко сниженная
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность

Примечание. \* – в отсутствие признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП.

В связи с тем, что достоверных отличий в показателях общего анализа крови мы не выявили, и признаков повреждения почек не обнаружено, мы объединили больных с I и II стадиями в одну группу. Анемия диагностировалась в соответствии с критериями ВОЗ (2008). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistica 19.

## Результаты

Основные характеристики групп пациентов, находившихся под наблюдением, представлены в таблице 2 (здесь и далее  $p=0,05$ ). Средний возраст больных составил 64,2±3,8 года, длительность сахарного диабета варьировала от 1-го года до 22-х лет.

## Результаты и обсуждение

У пациентов с диабетической нефропатией анемия нередко развивалась уже на ранних стадиях поражения почек, до возникновения выраженных нарушений их фильтрационной функции, что согласуется с данными литературы [4,5]. Группы пациентов с нормальным и сниженным уровнем гемоглобина достоверно не различались по среднему возрасту и длительности сахарного диабета. В связи с этим остается актуальным вопрос изучения возможных предикторов развития анемии у пациентов с диабетической нефропатией.

Средний уровень гемоглобина и эритроцитов у пациентов двух основных клинических групп соответствовал анемии легкой степени. У ряда пациентов, преимущественно с ХБП IV стадии, была выявлена анемия средней степени тяжести. В большинстве случаев отмечался нормохромный и нормоцитарный характер анемии, что соответствует данным литературы. У больных с ХБП IV стадии наблюдались более низкий уровень тромбоцитов и более высокие значения СОЭ (по сравнению с контролем).

Средние значения сывороточной концентрации ЭПО у пациентов с ХБП I и II стадий находились в пределах нормы, у пациентов с ХБП III и IV стадий были снижены. Средние сывороточные уровни ЭПО у больных 1-й и контрольной групп достоверно не различались, однако с учетом наличия анемии для больных с ХБП I стадии эти значения могут рассматриваться как относительный дефицит ЭПО [6].

Вклад дефицита ЭПО в развитие анемии был существенным во всех клинических группах и возрастал по мере снижения фильтрационной функции почек. Уже на I стадии ХБП каждый пятый пациент с диабетической нефропатией имел абсолютный дефицит ЭПО. Дефицит железа, наличие которого оценивалось по уровню сывороточного ферритина, напротив, имел некоторое значение лишь у больных с ХБП I-II стадий. При ХБП III стадии снижение уровня ферритина наблюдалось лишь в единичных случаях, у ряда пациентов имели место повышенные запасы железа в организме.

Более чем у половины больных с ХБП I стадии не отмечалось ни абсолютного дефицита ЭПО, ни явного дефицита железа, что подтверждает многофакторность анемии на ранних стадиях диабетической нефропатии [2].

В зависимости от стадии ХБП существенно различалось соотношение уровней гемоглобина и ЭПО. По мере прогрессирования нарушений фильтрационной функции почек отмечалось уменьшение относительного прироста уровня ЭПО при одинаковом снижении уровня гемоглобина. У пациентов с ХБП IV стадии коэффициент соответствующей зависимости приближался к нулю, т.е. содержание ЭПО оставалось стабильно низким независимо от степени выраженности анемии.

Дефицит ЭПО является одним из основных факторов развития анемии у пациентов с ранними стадиями диабетической нефропатии, до возникновения выраженных нарушений фильтрационной

функции почек. Для совершенствования тактики ведения этих больных необходимо дальнейшее изучение патогенеза анемии при диабетической нефропатии и прогностического значения сывороточного уровня ЭПО.

## Выводы

1. Развитие анемии у пациентов с диабетической нефропатией наблюдалось уже на ранних стадиях поражения почек, до возникновения выраженных нарушений их фильтрационной функции. Средний уровень гемоглобина и количество эритроцитов в двух основных клинических группах соответствовали анемии легкой степени. У больных с ХБП IV стадии была выявлена анемия средней степени тяжести. Выявленная анемия имела нормохромный и нормоцитарный типы. У больных с ХБП IV стадии наблюдались более низкий уровень тромбоцитов и более высокие значения СОЭ (по сравнению с контролем).

2. Средние значения сывороточной концентрации ЭПО у пациентов с ХБП I и II стадий находились в пределах нормы, у пациентов с ХБП III и IV стадий были снижены. Вклад дефицита ЭПО в развитие анемии был существенным во всех клинических группах, возрастая по мере снижения фильтрационной функции почек. Уже на I стадии ХБП каждый пятый пациент с диабетической нефропатией имел абсолютный дефицит ЭПО.

3. Дефицит железа, наличие которого оценивалось по уровню сывороточного ферритина, напротив, имел некоторое сниженное значение лишь у больных с ХБП I-II стадий. При ХБП III стадии снижение уровня ферритина наблюдалось лишь в единичных случаях, у ряда пациентов были повышенные запасы железа в организме.

## Литература

1. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В.Т. и др. Лабораторная диагностика анемий. – 2-е изд., доп. – Москва; Тверь: Триада, 2009. – 148 с.
2. Копылов Ф.Ю., Щекочихин Д.Ю. Анемии в кардиологической практике // Трудный пациент. – 2011. – №4. – С. 50-55.
3. Луговская С.А., Козинец Г.И. Гематология пожилого возраста. – Москва; Тверь: Триада, 2010. – 194 с.
4. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я. и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достигшие, нерешенные проблемы и перспективы лечения // Сахарный диабет. – 2011. – №1. – С. 81-88.
5. Adetunji O.R., Mani H., Olujuhunbe A. et al. «Microalbuminuric anaemia» – the relationship between haemoglobin levels and albuminuria in diabetes // Diab. Res. Clin. Pract. – 2009. – Vol. 85. – P.179-182.
6. Beg M., Khan A. R., Katyal P. et al. Erythropoietin response to anaemia in type 2 diabetic nephropathy with varying degrees of renal dysfunction // Diab. Metab. Syndr. – 2008. – Vol. 2. – P.266-272.

## РОЛЬ ДЕФИЦИТА ЭРИТРОПОЭТИНА У АНЕМИЧНЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ НЕФРОПАТИЯМИ

Рустамова Х.М., Алимов Ф.Ф.

**Цель:** изучение распространенности дефицита эритропоэтина во взаимосвязи его сывороточных уровней с концентрацией гемоглобина в крови у пациентов с диабетическими и недиа-

бетическими нефропатиями. **Материал и методы:** в исследование включены 40 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, осложненным диабетической нефропатией, с различными стадиями анемии. **Результаты:** у пациентов с диабетической нефропатией анемия нередко развивается уже на ранних стадиях поражения почек, до возникновения выраженных нарушений их фильтрационной функции. Группы пациентов с нормальным и сниженным уровнем гемоглобина достоверно не различались по сред-

нему возрасту и длительности сахарного диабета. Распространенность дефицита эритропоэтина увеличивалась по мере снижения скорости клубочковой фильтрации. **Выводы:** средние значения сывороточной концентрации эритропоэтина у пациентов с хронической болезнью почек I и II стадий были в пределах нормы, при III и IV стадиях были снижены.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, хроническая болезнь почек, эритропоэтин, дефицит железа.



## УСТРАНЕНИЕ ДЕФЕКТОВ ВЕДЕНИЯ ИСТОРИЙ БОЛЕЗНИ В УРГЕНТНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Тешаев О.Р., Мадаминов Р.М., Бабажонов А.Б., Кан О.П.

## ШОШИЛИНЧ АБДОМИНАЛ ЖАРРОҲЛИК БЎЛИМИДА КАСАЛЛИК ТАРИХИНИ ТЎЛДИРИШДАГИ КАМЧИЛИКЛАРНИ БАРТАРАФ ҚИЛИШ

Тешаев О.Р., Мадаминов Р.М., Бабажонов А.Б., Кан О.П.

## ELIMINATION OF DEFECTS IN THE MANAGEMENT OF HISTORY OF DISEASE IN URGENT ABDOMINAL SURGERY

Teshaev O.R., Madaminov R.M., Babajonov A.B., Kan O.P.

Ташкентская медицинская академия

*Компьютер технологиялари, интернетнинг ривожланиши ҳамда республикадаги ҳуқуқ реформаларининг амалга оширилиши натижасида, беморлар ҳуқуқларининг биров кенгайиши ва аҳолининг ўз ҳуқуқлари ҳақидаги маълумотлари ошиши кузатилмоқда. Буларнинг барчаси ўз навбатида “шифокорлар иши” бўйича норозилик аризаларининг ошишига сабаб бўлмоқда. Шундай норозилик аризалари бўйича олиб бориладиган суд ишларида фақатгина қўл остида бўлган ҳужжат – касаллик тарихи орқали баҳо берилди. Изланиш давомида 2010 йилдан 2017 йилгача даврдаги 161 та касаллик тарихи ўрганиб чиқилган, ҳамда касаллик тарихларидаги хато ва камчиликлар миқдори ҳозиргача юқори кўрсаткичларда эканлиги аниқланган.*

**Калит сўзлар:** шифокор иши, фуқоролик ҳуқуқлари жавобгарлиги, касаллик тарихини тўлдириш.

*Development of computer technologies and internet, on the other hand judicial reform in republic reduced to considerable enlargement of patient rights and to rising of civilian's legal awareness. All this in combination led to a steady increase in the number of lawsuits concerning medical errors. In the time of lawsuits case history is the most important document, which can help to appreciate all data. 161 case histories have been studied since 2010 till 2017 years. It was estimated that there are still too many mistakes and defects in case histories filling.*

**Key words:** medical legal proceedings, civilian's legal awareness, case histories filling.

Динамичные изменения социально-экономической обстановки в стране, наблюдаемые в последние годы, существенно отразились и на системе здравоохранения [2,5].

Наибольшие изменения претерпела практически вся нормативная база оказания медицинской помощи [1,3]. Это привело к значительному расширению прав пациентов, конкретизации обязанностей ответственности медперсонала при оказании медицинской помощи [3,4].

Вместе с тем мировая статистика такова, что количество врачебных ошибок не сокращается, а возрастает [1,5]. Так, в США жертвами врачебных ошибок ежегодно становятся от 40 до 87 тыс. пациентов [4,5]. В РФ при проведении судебно-медицинских экспертиз признаки ненадлежащего оказания медицинской помощи были установлены в среднем у 51,8% больных [5].

Согласно Постановлению Президента Республики Узбекистан «О мерах по ускоренному совершенствованию системы экстренной медицинской помощи» от 25 января 2018 года в стране осуществляются комплексные меры по развитию здравоохранения, обеспечению гарантий прав граждан на охрану здоровья со стороны государства, формированию здорового образа жизни граждан, доступности медицинской помощи для всех слоев населения [2].

### Цель исследования

Изучение всех возможных упущений со стороны хирургов при оформлении истории болезни, оценка уровня знаний медперсонала по правовым основам

организации оказания медицинской помощи больным с острой хирургической патологией органов брюшной полости.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи: проанализировать историю болезни в городской клинической больнице №1 г. Ташкента, по материалам патологоанатомической экспертизы экстренных хирургических больных; выявить наиболее существенные ошибки и недостатки.

### Материал и методы

В основу работы положены результаты исследования 142 историй болезни больных с острой хирургической патологией органов брюшной полости и 19 материалов вскрытия.

### Результаты и обсуждение

В ходе исследований выяснилось, что нет ни одной истории болезни, о которой можно было бы с уверенностью сказать, что она заполнена в соответствии со всеми требованиями. Следует помнить, что лучшей защитой хирурга в спорных ситуациях является история болезни, написанная таким образом, как будто она изначально пишется для прокурора в случае судебного разбирательства. Если записи в документах неудовлетворительные, не дают исчерпывающего ответа, они не принимаются к защите. Исправления, наклейки, подчистки в истории болезни, рассматриваются как сделанные задним числом.

Среди недостатков ведения истории болезни обращает на себя внимание небрежное заполнение ее, стандартные фразы в дневнике, подчистки и исправ-

ления. Все это может косвенно создать представление о недобросовестном отношении врача к своим обязанностям при выполнении должностных действий. При этом не берутся во внимание ссылки на служебную занятость, в связи с которой не было возможности более полно заполнить истории болезни, на неразборчивый почерк и т. д. В 62,2% проверенных историй болезни записи были ведены небрежно. В 30,1% случаев встречались значительные необоснованные сокращения, неразборчивость почерка (17,2%), исправления и вычеркивание (18,6%), приписки (12,4). В 44,8% случаев отсутствовали записи о согласии больного на операцию, в 20,4% – об отказе от операции.

При анализе качества сбора жалоб в 58,4% случаев отсутствовала детализация болей в животе. Это является серьезной ошибкой, поскольку уже при сборе жалоб она позволяет сделать определенные диагностические предположения и определяет тактику своих действий.

При выяснении истории развития заболевания в 58,5% проверенных историй болезни не было данных о причине, характере развития заболевания и его динамике, которые позволили бы установить достаточно правильный диагноз на момент обращения.

В 44,8% случаев отсутствовали данные о перенесенных и наследственных заболеваниях, трудовом анамнезе, вредных привычках, аллергологическом анамнезе. Однако именно по данным анамнеза зачастую устанавливается диагноз. Они нередко определяют тактику диагностических и лечебных мероприятий. Поэтому неполноценно собранный анамнез может привести к самым частым ошибкам в диагностике. В 8,6% историй болезни встречаются несоответствие диагноза описанной клинической картине.

В сфере качества и сроков выполнения диагностических мероприятий одним из самых распространенных недостатков в оформлении истории болезни являлся неполноценно собранный анамнез (57,6%). Несвоевременное функциональное обследование имело место в 75,4% случаев. Неправильная оценка клинических данных наблюдалась лишь в 17,5% случаев.

Почти во всех традиционно применяемых дополнительных методах исследований нами установлены дефекты в их заключениях. Они были констатированы после оперативных вмешательств или патологоанатомических исследований.

Неправильная оценка рентгенологических методов исследований обнаружена в 10,4% случаев, УЗИ – в 15,3%, ЭГДС – в 7,4%. Несоответствующая оценка клинических данных отмечалась в 17,5% случаев. Неполноценная консультация имела место в 11,3% случаев.

Среди ошибок в установлении диагноза ложный диагноз установлен в 18,3% случаев, неполный диагноз – в 20%. Несвоевременный диагноз выявлен в 8,4% случаев, не диагностировано заболевание в 13,6% случаев. Дефекты установления диагноза в основном сочетались с кратковременностью пребывания больных в стационаре, тяжелым их состоянием, недоучетом клинических данных.

В ряде случаев встречаются такие ситуации, когда в двух следующих друг за другом записях оценка состояния больного колеблется от удовлетворительного до тяжелого. При этом не предпринимаются попытки установить причину ухудшения состояния больного и назначить дополнительные методы обследования и лечение. Причиной этого является то, что врачи не читают предыдущие записи в истории болезни, а в случае возникновения конфликтов с пациентами это затрудняет работу экспертов.

Предоперационный эпикриз отсутствовал в 23,4% случаев. Не во всех протоколах оперативных вмешательств мы обнаружили подробное описание характера патологии или повреждения, обоснованность принятия той или иной тактики при нестандартных ситуациях, записи об интраоперационной кровопотере. При неблагоприятных исходах лечения неполноценная запись не дает возможность хирургу доказать качество своей работы. При этом перед экспертной комиссией возникают затруднения в вынесении объективного решения.

Среди дефектов оказания хирургической помощи следует отметить операции с недостаточным (7%) или избыточным объемом (5,2%). Повреждение органа во время операции отмечалось в 2,4% случаев. В возникновении дефектов хирургической помощи играли роль тяжелые фоновые заболевания, а также излишняя уверенность хирурга в правильности выбранной им тактики.

Изучение причин повторных операций показало, что наиболее часто (16,4%) имела место тяжесть самого заболевания или травма. Неполноценное обследование больного и недостаточная квалификация врача встречались достаточно редко (2,5%). В 18,2% случаев имела место запоздалая операция, основной причиной которой являлся отказ больного от операции. Реже всего (1,7%) операция задержалась по причине медицинских работников.

Среди объективных факторов неблагоприятного исхода при надлежащей медицинской помощи чаще других отмечалась тяжесть заболевания или повреждения (62%). Наиболее значимыми субъективными препятствиями со стороны больного при надлежащей медицинской помощи были наличие тяжелой фоновой патологии и отказ от оперативного лечения. В среднем отказ от манипуляции наблюдался в 7,7% случаев. Реже всего отмечалось нежелание общения с врачом, аггравация, нарушение режима и самолечение.

#### Выводы

1. Количество ошибок и недостатков при оформлении историй болезни до настоящего времени остаются значительными.

2. Следование стандартам оформления историй болезни и выполнения оперативных вмешательств способствует улучшению результатов лечения urgentных хирургических больных.

3. Высокий уровень правовой грамотности хирургов позволит избежать претензий со стороны пациентов и будет способствовать повышению эффективности лечения.

## Литература

1. Бастуев Н.В., Паньков И.В., Саркисян Б.А. Основы описания морфологии телесных повреждений в лечебных учреждениях: Практическое пособие для врачей-клиницистов. – Ханты-Мансийск, 2000.

2. О мерах по ускоренному совершенствованию системы экстренной медицинской помощи: Постановление Президента Республики Узбекистан от 25.01.2018 г.

3. Позднеев А.Р., Рамишвили А.Д. Судебно-медицинская оценка дефектов лечения и лекарственно обусловленных ятрогений в претортальный период // Научные труды 2-го Всероссийского съезда по медицинскому праву; Под ред. Ю.Д. Сергеева. – М., 2005. – С. 469-472.

4. Розман М.С. Дефекты в ведении медицинской документации как одно из оснований гражданско-правовой ответственности лечебно-профилактических учреждений // XXX

5. Ярема И.В., Пашинян Г.А., Казарян В.М., Ким П.П. Дефекты в ведении истории болезни в urgentной абдоминальной хирургии и их значение для наступления гражданско-правовой ответственности // Научные труды 3-го Всероссийского съезда по медицинскому праву. – 2006. – Т. 1. – С. -9-11.

## УСТРАНЕНИЕ ДЕФЕКТОВ ВЕДЕНИЯ ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ В УРГЕНТНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Тешаев О.Р., Мадаминов Р.М., Бабажонов А.Б., Кан О.П.

*Развитие компьютерных технологий и интернета, а также правовая реформа в республике привела к росту правовой информированности населения, а также значительно расширению прав пациентов. В результате значительно увеличилось количество исков по «врачебным делам». В случае судебных разбирательств оценивается только имеющаяся в деле документация – история болезни. Изучение 161 истории болезни (2010-2017 гг.) показало, что количество ошибок и в ведении истории болезни все еще остается еще достаточно высокими.*

**Ключевые слова:** *врачебные дела, гражданско-правовая ответственность, оформление истории болезни.*



## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА С ИНТРАЛЮМИНАРНОЙ ВЕНОЗНОЙ ИНВАЗИЕЙ

Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В., Хасанов Ш.Т., Юсупов Ш.Х., Тилляшайхова Р.М.

## БУЙРАК ҲУЖАЙРАЛИ САРАТОННИ ИНТРАЛЮМИНАР ИНВАЗИЯСИДА ХИРУРГИК ДАВО

Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В., Хасанов Ш.Т., Юсупов Ш.Х., Тилляшайхова Р.М.

## SURGICAL TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA WITH INTRALUMINAL VENOUS INVASION

Tillishahov M.N., Boyko E.V., Khasanov Sh.T., Yusupov Sh.H., Tilljashaykhova R.M.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкентский филиал РСНПМЦОиР

**Мақсад:** буйрак ҳужайра саратон интравенулар веноз инвазияси билан беморларнинг радикал жарроҳлик даволашнинг тактикасини ва натижаларини аниқлаш. **Материал ва усуллар:** 10 йил давр ичида пастки ковак вена бўшлиғида чегараси диафрагмагача бўлган ўсма тромби билан кенгайтирилган нефрэктомия, пастки ковак венадан ўсма тромбини олиш амалиёти бажарилган, 76 та беморни касаллик, ҳамда амбулатор карталари таҳлил қилиб чиқилган. **Натижа:** юқоридаги барча беморлар узоқ йиллар давомида кузатувда бўлганлар. 5 ойдан 36 ойгача 17 та бемор метастазлар билан кузатувда бўлган. Операциядан кейинги даврда ўртача ҳаёт давомийлиги 32 ойни ташкил этган. 1 йиллик ҳамда 3 йиллик яшаш кўрсаткичи 75 ва 51% ташкил этди. **Хулоса:** барча беморларда касалликни клиник намоён бўлишини камайтириш билан яшаш давомийлигини узайтириш имкони бўлди. **Калит сўзлар:** буйрак саратони, нефрэктомия, тромбэктомия. Оддий гемоглобулин саломатлиги билан эркаклар асосий қон донорлари танасининг озукавий ҳолатини тавсифлаш (2018 йил тадқиқотлари)

**Objective:** Identification of tactics and results of radical surgical treatment of patients with renal cell carcinoma with intraluminal venous invasion. **Material and methods:** over a 10-year period, records of case histories and outpatient records of 76 patients with the presence of tumor masses in the lumen of the inferior vena cava, with the upper level up to the diaphragm, which underwent expanded nephrectomy with thrombectomy from the inferior vena cava were analyzed. The operative approach was determined on the basis of the cranial level of the caval tumor localization established during preoperative diagnostic studies. **Results:** long-term follow-up established for all patients. 17 patients lived with metastases from 5 to 36 months. The average survival time after surgery is 32 months. One- and three-year survival rates were respectively 75 and 51%. **Conclusions:** all patients managed to achieve a reduction in the clinical manifestations of the disease and prolonged survival.

**Key words:** renal cell cancer, nephrectomy, thrombectomy.

Частота почечно-клеточного рака (ПКР) растет во всем мире и положительно коррелирует с валовым внутренним продуктом на душу населения [23]. Заболеваемость является самой высокой в развитых странах, причем в Северной Америке, Северной и Восточной Европе в 15 раз выше, чем в Африке и Юго-Восточной Азии [24]. Установленные факторы риска развития ПКР – увеличение возраста, курение, ожирение и гипертония [15].

В целом уровень заболеваемости ПКР, стандартизованный по возрасту, с 1993 по 2014 гг. увеличился на 3,1%. Общий мировой уровень заболеваемости составил 2,2% в 1993-2003 гг. и 3,9% в период между 2003 и 2014 гг.

При I стадии заболевания пятилетнюю безрецидивную выживаемость имеют более 92% пациентов, тогда как риск рецидива у пациентов с II и III стадиями достигает 40% [14].

Почечно-клеточный рак имеет тенденцию к формированию опухолевых тромбов с распространением последних по почечной и нижней полой вене вплоть до правого предсердия [5]. Опухолевый

тромбоз нижней полой вены (НПВ) отмечается у 4-10% всех больных ПКР, у 60% из них тромб распространяется выше устья печеночных вен [4].

Основным отличием тромбэктомии от простой радикальной нефрэктомии является необходимость мобилизации, контроля и резекции НПВ, что превращает обычную полостную операцию в сосудистую и может представлять определенные технические сложности. С практической точки зрения важны особенности хирургической техники в зависимости от локализации опухоли в правой или левой почке, протяженности и характера тромба (флотирующий, врастающий в стенку НПВ). Соблюдение указанных ниже методологических аспектов тромбэктомий является залогом успеха данных операций: адекватный хирургический доступ; независимо от стороны поражения операция должна начинаться с мобилизации восходящей ободочной и двенадцатиперстной кишок, выхода на НПВ, почечные вены и аорту; ранняя перевязка почечной артерии, что снижает интенсивность кровотечения из многочисленных венозных коллатералей и облегчает мобилизацию



НПВ; хорошая мобилизация сосудов, определяющая надежный контроль гемостаза; точное определение границ тромба, что снижает риск тромбоэмболических осложнений за счет его фрагментации и отрыва; интраоперационное использование современных методов уменьшения кровопотери, коррекции объема циркулирующей крови [6].

Кроме того, сложный характер удаления опухоли с сопутствующим венозным тромбозом подчеркивает необходимость многодисциплинарного группового подхода. В зависимости от точного местоположения опухоли и степени тромбоза следует учитывать сотрудничество с коллегами сосудистой или торакальной хирургии и сердечной анестезиологией, чтобы обеспечить наибольшую вероятность успеха [3].

Пациенты, которым из-за тяжелого общего соматического состояния выполняют паллиативную нефрэктомия или по этой же причине не назначается оперативное пособие, погибают в течение одного года. Непосредственные осложнения кавальной окклюзия может приводить к массивным отекам нижних конечностей, асциту, печеночной недостаточности и легочной эмболии.

В течение 10 лет, с 2007 по 2017 гг., в РСНПМЦОиР и Ташкентском филиале РСНПМЦОиР на лечении находились 133 пациента с почечно-клеточным раком в стадии сосудистого опухолевого тромбоза. У всех пациентов опухолевый тромб на разных уровнях достигал нижней полой вены. У 76 (57-%) из этих больных выполнена радикальная нефрэктомия с полной экстракцией кавальных опухолевых масс. У 39 пациентов нефрэктомия осуществлена без удаления опухолевого тромба, 18 пациентов получали симптоматическое лечение. В эту группу включены больные с опухолевым тромбозом НПВ до уровня диафрагмы. Долгосрочное последующее наблюдение проводилось для всех пациентов. Однолетняя и трехлетняя выживаемости по методологии таблиц смертности составила соответственно 75 и 51%. Среднее время выживания после тромбэктомии – 32 месяца.

Полноценное предоперационное планирование на основании данных диагностики и с учетом сопутствующих патологий имеет важное значение. Оптимальный подход для извлечения или вынужденной фрагментации венокавальной опухоли диктуется краниальным уровнем опухолевого фрагмента в НПВ, выявляемым при проведении предоперационной торакоабдоминальной компьютерной томографии и ультразвукового исследования. К заболеванию, ограниченному подпечёночной полой веной, проще всего подступить через торакоабдоминальный разрез через восьмое межреберье, разрез по Шеврону, а также срединный лапаротомный разрез.

В всех случаях интактный участок сосудистой стенки, непосредственно прилегающий в окружности измененного участка, удалялся с неоплазматическим гистологическим исследованием. Сформированный дефект ушивался с полным восстановлением кровотока по магистрали. В последующем осложнении

кавального сужения не наблюдалось. Агрессивные хирургические подходы в отношении внутрикавального опухолевого тромба с полным его извлечением и радикальным удалением почечной опухолевой массы приводили к длительной выживаемости пациентов и устойчивому облегчению проявлений болезни.

Хирургическое удаление этих опухолей представляет значительные трудности, хотя многие авторы сообщают об успешном удалении этих обширных новообразований [3].

Мы решили поделиться собственным опытом хирургического лечения пациентов с почечно-клеточным раком с поражением нижней полой вены.

#### Цель исследования

Определение тактики и оценка результатов радикального хирургического лечения больных почечно-клеточным раком с интралюминарной венозной инвазией.

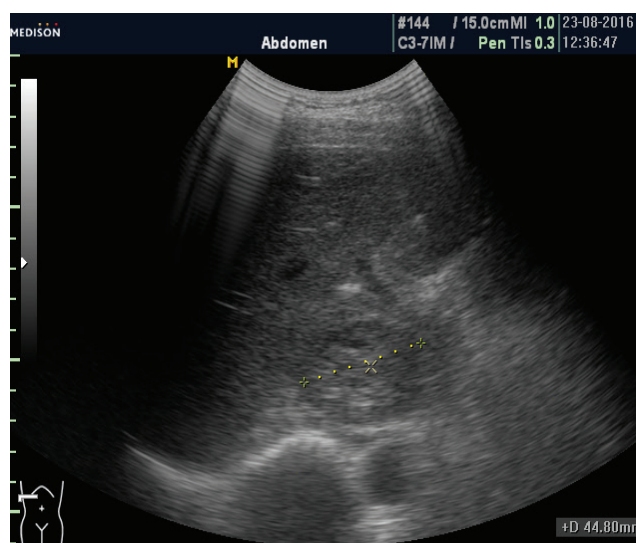
#### Материал и методы

За 10-летний период проанализированы записи историй болезни и амбулаторных карт 76 пациентов, которым выполнена радикальная нефрэктомия с тромбэктомией из НПВ. Хирургическое пособие проводилось в урологических отделениях РСНПМЦОиР и Ташкентского филиала РСНПМЦОиР. Мужчин было 51 (67%), женщин – 25 (33%) Средний возраст пациентов 52 года.

За каждым пациентом было установлено долгосрочное наблюдение. Годичные и трехлетние показатели выживаемости были рассчитаны по методологии таблиц смертности.

#### Случай 1

51-летняя женщина была госпитализирована с неясно выраженной абдоминальной болью. Анализ мочи был в норме; внутривенная пиелография – в норме. При проведении ультрасонографии брюшной полости выявлено образование правой почки с распространением в нижнюю полую вену на уровне печеночных вен (рис. 1).



**Рис. 1. Ультрасонография брюшной полости. Четко видно расширение опухоли в интрапеченочный отдел нижней полой вены (указатель).**



**а**



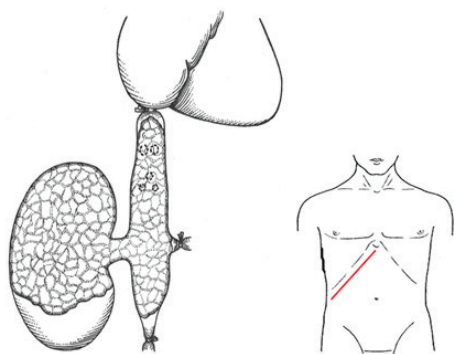
**б**

**Рис. 2.** КТ-сканирование. Расширение просвета НПВ (а); в просвете почечной вены выше уровня печеночных вен, не достигая перикардия, определяется опухолевый тромб (б).

Радикальная правосторонняя нефрэктомия и экстракцией кавального опухолевого тромба выполнялась путем разреза по Шеврону (рис. 3).

Проксимальный контроль полой вены осуществлялся после мобилизации печени выделении печеночных вен с рассечением диафрагмы. Дистальный кавальный контроль выполнялся ниже опухолевой массы. Левая почечная вена была окружена сосудистой петлей. Чтобы ограничить приток печеночной артерии и портальной вены, на воротную вену кратковременно был установлен сосудистый зажим. Печеночные вены были визуализированы, но не рассекались. Полая вена была рассечена продольно, с последующим удалением окружности соустья почечной вены и НПВ. Весь опухолевый тромб был удален не поврежденным, поскольку тромботические массы флотировали и не инвазировали сосудистую стенку. Ушивание дефекта НПВ привело к незначительному сужению магистрального сосуда.

Пациентка была выписана на 15-й день после операции с выздоровлением.

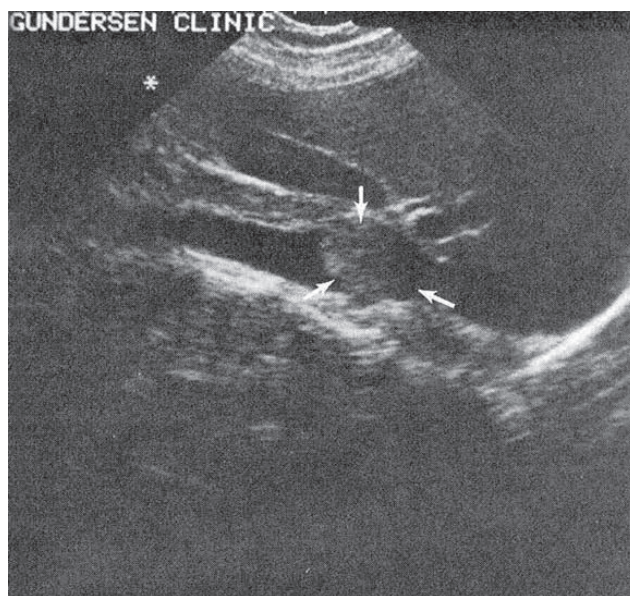


**Рис. 3.** На схеме процедуры, проведенные пациентке. Показан подреберный разрез по Шеврону

(вставка), точки сосудистого контроля и степень опухоли в подпеченочной полости.

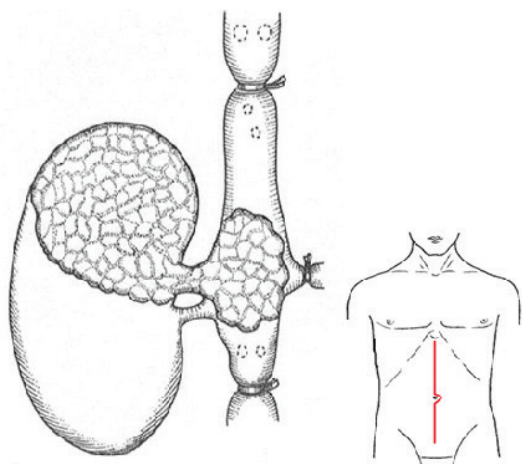
**Случай 2**

63-летняя женщина была госпитализирована с жалобами на периодическую безболевою гематурию. При ультразвуковом исследовании выявлено образование правой почки с опухолевым тромбом НПВ до подпеченочного отдела (рис. 4).



**Рис. 4.** Ультрасонография брюшной полости. Локальной расширение просвета НПВ опухолью (показано стрелкой).

Был идентифицирован один костный метастаз в крестце. Радикальную правостороннюю нефрэктомия и венокавальную опухолевую экстракцию проводили через срединный лапаротомный разрез. Проксимальный контроль полой вены осуществлялся только ниже печеночных вен (рис. 5).



**Рис. 5. Схема процедуры, проведенной у пациентки, демонстрирует срединный разрез, верхняя точка сосудистого контроля формируется на уровне внутривенного отдела НПВ.**

Дистальный контроль был осуществлен ниже опухолевой массы. Левая почечная вена была окружена сосудистой петлей. Опухоль удалена вместе с почкой. Дефект НПВ был ушит непрерывным атравматическим полипропиленом.

Пациент был выписан на 8-й день после операции без осложнений.

**Результаты**

У больных наблюдались специфические клинические признаки: гематурия, боль в животе, отеки нижних конечностей, снижение массы тела, асцит, расширение подкожных вен живота, синюшность нижних конечностей (табл.).

**Таблица**

**Клинические признаки, наблюдаемые у пациентов с ПКР с поражением нижней полой вены**

Клинический признак	Число больных, абс. (%)
Гематурия	44 (33)
Боль в животе	29 (22)
Похудание	98 (74)
Отечность нижних конечностей	7 (5)
Увеличение живота (по типу асцита)	4 (3)
Расширение подкожных вен живота	11 (8)
Синюшность нижних конечностей	1 (0,7)

Классической триады (поясничные боли, объемное образование в брюшной полости и гематурия), ни в одном случае не отмечалось.

Оперативный подход определялся на основе краиниального уровня кавальной локализации, установленного при предоперационных диагностических исследованиях. Из 76 пациентов, которым выполнена радикальная нефрэктомия с тромбэктомией, забрюшинный боковой разрез осуществлен у (2,6%), срединный абдоминальный разрез – у 69 (90,7%), торакоабдоминальный разрез через восьмое межреберье – у 3 (4%), разрез по Шеврону – у 2 (20,6%).

Послеоперационные осложнения (пневмония, расхождение швов, раневая инфекция и тромбоз глубоких

вен) наблюдались у 13 (17%) пациентов. 5 из них были госпитализированы в отделение интенсивной терапии. У 2 больных развилась послеоперационная легочная эмболия, 1 из них умер вследствие сердечной недостаточности и тяжелой пневмонии. Время пребывания в больнице в среднем составляло 16,5 дня.

Долгосрочное наблюдение было установлено за всеми пациентами. 17 пациентов прожили с метастазами от 5 до 36 месяцев. Остальные умерли от прогрессирования почечно-клеточного рака через 7-93 месяца после операции. Среднее время выживания после операции – 32 месяца. Одно- и трехлетняя выживаемость составила соответственно 75 и 51%. У всех пациентов удалось добиться облегчения симптомов. У 1 больного через 16 месяцев после нефрэктомии наблюдались рецидивирующий асцит и отеки ног.

**Обсуждение результатов**

Впервые об извлечении опухолевого тромба из полой вены сообщил А.А. Berg [10] в 1913 году. Резекция полой вены с целью удаления опухолевого тромба ПКР впервые выполнена Е. Rehn [17] в 1922 году. Первая попытка хирургического удаления наддиафрагмального уровня опухоли осуществлена R.G. Ardekani и соавт. [9] в 1971 году. Сегодня описывается более сложные процедуры, применяемые для достижения улучшенной выживаемости и уменьшения осложнений при кавальной обструкции [16,23].

Клинические проявления с распространением ПКР в полой вене вариативны. Классическая триада (поясничные боли, объемное образование в брюшной полости и гематурия), не отмечалась ни у одного из наших пациентов. W.B. Waters, J.P. Richie [22] наблюдали эту триаду клинических признаков только у 4% из 130 пациентов с оперированным ПКР. Гематурия была обнаружена у 67% наших пациентов, а боль в области живота присутствовала у 42%. Признаки кавальной обструкции включали отек нижних конечностей у 3 пациентов, варикоцеле у 2 и асцит с растянутыми венами стенки брюшной полости у 1. Размытость клинических признаков была отнесена к неполной кавальной обструкции и хорошо развитой к моменту диагностики обширной венозной коллатерали.

Наиболее точное анатомическое определение уровня распространения опухолевого тромба имеет важное значение для планирования оптимального оперативного подхода к нефрэктомии. Торакоабдоминальное КТ-сканирование с контрастным усилением, магнитно-резонансная томография, абдоминальная ультрасонография способствуют более точной предоперационной оценке. Эффективность торакоабдоминального КТ-сканирования в точном определении наличия и степени опухолевого тромба в просвете полой вены была хорошо продемонстрирована группой авторов, которые отметили, что чувствительность и специфичность КТ в оценке состояния почечной ножки и НПВ составляют 95-100% [1]. Лимфаденопатия почечного синуса, а также по ходу магистральных сосудов и отдаленных метастазов также может быть обнаружена при КТ. Ультрасонография брюшной полости является широко распространенным методом

Клиническая медицина

оценки опухолей почек. Точность метода УЗИ составляет 70-97% [3,7,8]. Как показывает наш опыт, абдоминальная ультрасонография у правильно подготовленного пациента представляет собой экономически эффективный, точный метод исследования опухоли почки и оценки степени кавального поражения [2].

Оптимальный оперативный подход к экстракции или резекции кавальной опухоли диктуется степенью краниального распространения тромба. Некоторые авторы предлагают одновременную медианную стернотомию, сердечно-легочный шунт и срединный разрез брюшной полости для всех уровней опухолевого тромба с кавальным распространением [18]. Другие предпочитают более избирательный оперативный подход [12,13]. По нашему опыту, заболевания, ограниченные подпеченочной полостью веной, лучше всего удалять срединным лапаротомным, правым торакоабдоминальным разрезом через восьмое межреберье и разрезом по Шеврону, а сердечно-легочный шунт добавляется, если опухоль определяется в правом предсердии.

Кавальный контроль достигается до манипуляций с опухолевым тромбом для предотвращения смещения и развития эмболии. Сосудистые резиновые ленты располагаются значительно выше и ниже уровня тромба. Мобилизация печени путем разделения суспензионных связок необходима для обеспечения доступа к находящейся выше подпеченочной полости вены или печеночным венам. Сосудистые зажимы применяются у «ворот» печени, чтобы в течение короткого времени, необходимого для экстракции подпеченочного опухолевого тромба, ограничить кровоток в печеночной артерии и воротной вене. Окклюзия полостей вены хорошо переносится, когда обеспечено коллатеральное венозное кровообращение. В противном случае окклюзия в операционной может привести к выраженной гипотонии. Правильные расчеты переливаемой жидкости и крови помогут устранить эту проблему.

Мобилизацию и удаление опухоли почки проводят таким образом, что прикрепленной остается только ипсилатеральная почечная вена. Контралатеральная почечная вена контролируется сосудистой петлей. Сосудистая изоляция пораженного кавального участка выполняется на ранее определенных участках. Если не будет осуществляться сердечно-легочное шунтирование, то перед окклюзией гепарин не требуется. После кавальной окклюзии производится продольный разрез таким образом, чтобы удалить окружающую часть сосудистой стенки НПВ у места соустья с почечной веной. Опухолевый тромб обычно может быть извлечен из полости вены целиком с минимальными манипуляциями, поскольку он слабо прикрепляется кинтимальной поверхности. Катетер-баллон Фолея или эмболизмомический катетер-баллон Фогарти могут быть необходимы для извлечения большой под/интрапеченочной опухоли. Интимное прилегание тромба к кавальной стенке указывает на инвазию опухоли. В этих случаях необходима резекция полости вены. Полученный разрез-дефект ушивают нерассасывающимися полипропиленовыми швами. Умеренное каваль-

ное сужение хорошо переносилось всеми нашими пациентами. Интерпозиционная трансплантация полостей вены в наших наблюдениях не использовалась.

Осложнения наблюдались в 34,4% случаев. Непосредственно с кавальной экстракцией было связано только одно осложнение (тромбоз глубоких вен).

Время выживания после резекции в среднем составляло 32 месяца. До года дожили 57 (75%) пациентов. Все пациенты с отдаленными метастазами не дожили до 8 месяцев. 46 (60%) больных оставались живы до 24 месяцев, 39 (51%) до 3-х лет.

Среднее время выживания для лиц с пораженными лимфатическими узлами и отдаленными метастазами составляло соответственно 24 и 5 месяцев. В исследовании показатель однолетней выживаемости варьировал от 70 до 80%. Некоторые авторы подтверждают вывод о том, что пациенты без узлового или метастатического распространения заболевания или локального распространения опухоли в паранефрий имеют наилучший прогноз после нефрэктомии с кавальной экстракцией опухолевых масс [20].

Агрессивная сосудистая хирургия этих технически сложных опухолей привела к приемлемому уровню оперативной смертности, эффективному снижению клинических проявлений болезни и продолжительной выживаемости.

#### Литература

1. Буйлов В.М., Борисано А.В., Осинцев А.В. Рациональное использование многофазовой спиральной компьютерной томографии при раке почки // Невский радиол. форум. – СПб, 2005. – С. 35-36.
2. Ваганов Н.В., Важенин А.В. Высокие технологии в онкологии. Материалы 5-го Всероссийского съезда онкологов. – Казань, 2000. – Т. 1. – С. 273-274.
3. Глазун Л.О., Полухина Е.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний почек. – М.: Изд. дом Видар-М, 2014. – 296 с.
4. Зуков Р.А. Лечение почечно-клеточного рака: возможности, проблемы, перспективы // Сибирское мед. обозрение. – 2013. – №3. – С. 105-111.
5. Комаров Р.Н., Белов Ю.В., Чернявский С.В., Галныкина Е.К. Хирургическое лечение большого раком правой почки и опухолевым тромбозом нижней полостей вены, правого предсердия после ранее перенесенного аортокоронарного шунтирования // Хирургия. – 2016. – №3. – С. 64-66.
6. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. – М.: АБВ Пресс, 2011. – 934 с.
7. 23. Митькова В.В. практическое руководство по ультразвуковой диагностике. – М.: Изд. дом Видар-М, 2011. – 2-е изд. – 712 с.
8. Хитрова А.Н., Митьков В.В., Митькова М.Д. Ультразвуковая диагностика заболеваний почек // Практическое руководство по ультразвуковой диагностике; Под ред. В.В. Митькова. – М.: Изд. дом Видар-М, 2005. – 338 с.
9. Ardekani R.G., Hunter J.A., Thomson A. Hidden hypernephroma simulating right atrial tumor // Ann. Thorac. Surg. – 1971. – Vol. 11. – P. 371-375.
10. Berg A.A. Malignant hypernephroma of the kidney // Surg. Gynecol. Obstet. – 1913. – Vol. 17. – P. 463-471.
11. Bissada N.K., Yakout H.H., Babanouri A. et al. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving their inferior vena cava // Urology. – 2003. – Vol. 61, №1ю – P. 89-92.
12. Blute M.L., Leibovich B.C., Lohse C.M. et al. The Mayo-Clinic experience with surgical management complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus // Brit. J. Urol. Int. – 2004. – Vol. 94, №1. – P. 33-41.

13. Haferkamp A., Bastian P.J., Jakobi H. et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension in to the vena cava: prospective long-term followup // J. Urol. – 2007. – Vol. 177, №5. – P. 1703-1708
14. Janowitz T., Welsh S.J., Zaki K. et al. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma – past, present, and future // Semin. Oncol. – 2013. – Vol. 40. – P. 482-491.
15. Lotan Y., Karam J.A., Shariat S.F. et al. Renal-cell carcinoma risk estimates based on participants in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial and national lung screening trial // Urol. Oncol. – 2016. – Vol. 34, №4. – P. e167-169.
16. Parra J., Drouin S. J., Hupertan V. et al. Oncological outcomes in patients under going radical nephrectomy and vena cava thrombectomy for renal cell carcinoma with venous extension: a single-centre experience // Europ. J. Surg. Oncol. – 2011. – Vol. 37, №5. – P. 422-428.
17. Rehn E. Gefass komplikation en und ihre beherr schung beidem hypernephrom // Z. Urol. Chir. – 1922. – Vol. 10. – P. 326-332
18. Rigaud J., Hetet J.-F., Braudetal G. Surgical care, morbidity, mortality and follow-up after nephrectomy for renal cancer with extension of tumor thrombus in to their ferior vena cava: retrospective study since 1990s // Europ. Urol. – 2006. – Vol. 50, №2. – P. 302-310
19. Shinder B.M., Rhee K., Farrell D. et al. Surgical Management of Advanced and Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Multidisciplinary Approach // Front. Oncol. – 2017. – Vol. 31, №7. – P. 107.
20. Skinner D.G., Pritchett T.R., Lieskovsky G. et al Vena caval involvement by renal cell carcinoma: surgical resection provides meaningful long-term survival// Ann. Surg. – 1989. – Vol. 210, №3. – P. 387-394.
21. Wagner B., Patard J.-J., M'ejean A. et al. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma // Europ. Urol. – 2009. – Vol. 55, №2. – P. 452-460.
22. Waters W.B., Richie J.P. Aggressive surgical approach to renal cell carcinoma review of 130 cases // J. Urol. – 1979. – Vol. 122. – P. 306-309.
23. Wong M.C.S., Goggins W.B., Yip B.H.K. et al. Incidence and mortality of kidney cancer: temporal patterns and global trends in 39 countries // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7, №1. – P. 15698.
24. Znaor A., Lortet-Tieulent J., Laversanne M. et al. International variations and trends in renal cell carcinoma

incidence and mortality // Europ. Urol. – 2015. – Vol. 67, №3. – С. 519-530.

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОЧЕЧНО-КЛЕТЧНОГО РАКА С ИНТРАЛЮМИНАРНОЙ ВЕНОЗНОЙ ИНВАЗИЕЙ

Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В., Хасанов Ш.Т., Юсупов Ш.Х., Тилляшайхова Р.М.

**Цель:** выбор тактики и оценка результатов радикального хирургического лечения больных почечно-клеточным раком с интравенозной инвазией. **Материал и методы:** в течение 10-летнего периода проанализированы записи историй болезни и амбулаторных карт 76 пациентов с наличием опухолевых масс в просвете нижней полой вены, с верхним уровнем до диафрагмы, которым выполнена расширенная нефрэктомия с тромбэктомией из нижней полой вены. Оперативный подход определялся на основе краниального уровня кавальной локализации опухоли, установленного при предоперационных диагностических исследованиях. **Результаты:** долгосрочное наблюдение было установлено за всеми пациентами. 17 пациентов жили с метастазами от 5 до 36 месяцев. Среднее время выживания после операции – 32 месяца. Одно- и трехлетняя выживаемость составила соответственно 75 и 51%. **Выводы:** у всех пациентов удалось добиться уменьшения клинических проявлений болезни и продолжительной выживаемости.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, нефрэктомия, тромбэктомия. Характеристика нутриентного статуса организма первичных доноров крови мужчин с нормальным гемоглобиновым здоровьем (исследование 2018 года)

## ХАРАКТЕРИСТИКА НУТРИЕНТНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА ПЕРВИЧНЫХ ДОНОРОВ КРОВИ МУЖЧИН С НОРМАЛЬНЫМ ГЕМОГЛОБИНЫМ ЗДОРОВЬЕМ (ИССЛЕДОВАНИЕ 2018 ГОДА)

Убайдуллаева З.И., Исмаилова З.А.

## ГЕМОГЛОБИН МИҚДОРИ МЕЁРИДА БЎЛГАН СОҒЛОМ ЭРКАК БИРЛАМЧИ ҚОН ДОНОРЛАР ОРГАНИЗМИНИНГ НУТРИЕНТ СТАТУСINI ТАФСИФИ (2018 ЙИЛ ТАДҚИҚОТЛАРИ)

Убайдуллаева З.И., Исмаилова З.А.

## CHARACTERISTICS OF THE NUTRIENT STATUS OF ORGANISM OF PRIMARY BLOOD DONORS OF MEN WITH NORMAL HEMOGLOBIN HEALTH (RESEARCH OF 2018)

Ubaidullaeva ZI, Ismailova Z.A.

Научно-производственное предприятие «Кон препаратлари» ГУЗХ  
г. Ташкента, Республиканский центр крови МЗ РУз

**Мақсад:** донорларнинг меърий кўрсаткичлари сифатида фойдаланиш учун гемоглобин миқдори меърида бўлган соғлом эркак бирламчи қон донорлар организмнинг нутриент статусини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** тадқиқот 87 та тасодифан танланган эркак қон донорларида ўтказилган. Донорларда гематологик, биокимёвий, феррокинетиқ кўрсаткичлар ва эссенциал гемопоэтик микроэлементлар: темир, мис ва руҳ миқдори аниқланган. **Натижа:** эркак донорлар орасида ёшларни сони кўплиги аниқланган. Донор эркакларнинг гематологик, биокимёвий ва феррокинетиқ кўрсаткичлари меърий рақамлар атрофида. Эркак донорларнинг қон зардобиди гемопоэтик микроэлементлардан руҳ миқдори мис ва темирга нисбатан, темирни мисга нисбатан юқорилиги аниқланди. **Хулоса:** донорлар организмнинг микроэлемент статусини мониторинг қилиш мақсадида қонда эссенциал микроэлементларнинг меърий кўрсаткичлари ишлаб чиқилди.

**Калит сўзлар:** бирламчи қон донорлари, эркаклар, озиқланиш ҳолати, нормал гемоглобин саломатлиги.

**Objective:** to study the nutritional status of the organism of primary blood donors of men with normal hemoglobin health for their further use as normative indicators. **Materials and methods.** 87 Primary blood donors of the male under the conditions of the visiting brigade of the Republican Blood Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan and during the in-patient examination in the donor department of the KON "PREPARATIONS" of Tashkent were included in the study by random sampling. Hematological, biochemical indicators and the content of essential hematopoietic trace elements were studied: iron, copper and zinc, as well as ferrokinetics. Statistical processing of the results was carried out using the Microsoft Excel program. **Results.** The phenomenon of the predominance of young age donors in the age structure is shown. Hematological, biochemical and ferrokinetic parameters of male donors were within the limits of normative values. The phenomenon of prevalence of serum levels in the blood donors of men of the hematopoietic microelement of zinc over the content of iron and copper and iron in the serum of copper is shown. **Conclusions.** The normative indicators of microelements in blood donors are derived for their use in monitoring the microelement status of the donor organism.

**Key words:** primary blood donors, men, nutritional status, normal hemoglobin health.

Оказание эффективной гемотрансфузиологической помощи больным невозможно без трансфузий тех или иных компонентов крови и препаратов, в связи с чем во всех законодательных, нормативно-методических документах красной нитью проходит положение об увеличении объемов заготавливаемой донорской крови и дальнейшей её переработки на компоненты и препараты в широком ассортименте. Это отражено в действующем Законе Республики Узбекистан «О донорстве крови и её компонентов» [1].

Важным моментом в донорстве являются вопросы безопасности донаций для организма доноров. Анализ литературы последнего десятилетия показывает, что отсутствие контроля за регламентацией количеств донаций в год и соответствующего мониторинга биохимических, гематологических, пока-

зателей нутриентного статуса организма доноров, приводит к тому, что у них возрастает риск развития патологических состояний в различных функциональных системах организма, что, в свою очередь, обуславливает увеличение количества отводов от кроводач [2,6]. В первую очередь, нерегламентированные донации крови приводят к нарушению микроэлементного, белкового обмена, деятельности ферментных систем, которые обеспечивают нормальный синтез гемоглобина, эритропоэз, функционирование металлозависимых ферментов, пластические процессы и др. [7].

Биологические функции эритроцитов обеспечиваются целым рядом микроэлементов. Наиболее значимыми из них являются железо, медь, марганец, кобальт и цинк [7,8]. Разнообразие процессов,

в которых принимают участие гемопоэтические микроэлементы, определяются способностью этих микроэлементов взаимодействовать с белками, аминокислотами, нуклеиновыми кислотами, влиять на деятельность ферментов, гормонов. Между указанными микроэлементами существуют синергические либо антагонистические взаимодействия, нарушение гомеостаза одних микроэлементов могут повлечь за собой нарушение в обмене других [5].

**Цель исследования**

Изучение показателей нутриентного статуса организма первичных доноров крови мужчин с нормальным гемоглобиновым здоровьем для дальнейшего их использования в качестве нормативных показателей.

**Материал и методы**

Методом случайного бесповторного отбора в исследование были включены первичные доноры крови мужчины в условиях выездной бригады Республиканского центра крови МЗ РУз и при стационарном обследовании в донорском отделе НПП «Кон препаратлари» ГУЗХ г. Ташкента. У обследованных доноров крови изучали гематологические (уровень гемоглобина крови, количество эритроцитов), биохимические (содержание общего белка) [4], а также показатели эссенциальных гемопоэтических микроэлементов (железа, меди и цинка) унифицированными колориметрическими методами. Определяли также феррокинетические показатели, характеризующие состояние обмена железа в организме доноров крови: общего пула трансферрина в сыворотке крови с расчетом степени насыщенности его железом иммунохимическим методом с использованием тест-диагностикума производства НПП «Кон препаратлари» ГУЗХ г. Ташкента. Изучение изотрансферринового спектра сыворотки крови и содержание ферритина в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов Ferritin фирмы Roshe (Швейцария).

Всего в исследовании приняли участие 87 первичных доноров крови, из числа которых были исключены 25 доноров вследствие сниженного у них уровня общего гемоглобина крови, что было характерно для железодефицитного состояния (легкая степень железодефицитной анемии).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Microsoft Excel. Для определения статистической значимости различий в зависимости от параметров распределения применяли непарный t-критерий Стьюдента.

**Результаты и обсуждение**

Большинство обследованных нами первичных доноров крови мужчин были лица молодого и зрелого возраста (табл. 1).

**Таблица 1**

**Распределение первичных доноров крови мужчин по возрасту**

Возраст, лет	Число доноров, абс. (%)
20-25	12 (19,4)
26-30	15 (24,2)
31-35	10 (16,1)
36-40	7 (11,3)
41-45	8 (12,9)
46-50	10 (16,1)

Как видно из таблицы 1, лица молодого возраста (от 20 до 35 лет) составляли 63%, лица зрелого возраста (от 36 до 45 лет) – 24,2%, лица старшего возраста (46 лет и старше) – 16,1%. Таким образом, имеет место возрастной сдвиг среди обследованных первичных доноров крови мужчин в сторону молодых возрастов, хотя, например, по данным российских специалистов Службы крови, в России среди донорского контингента отмечается явная тенденция к возрастному сдвигу доноров в сторону 40-50 летних [3]. Это может объясняться значительными различиями в демографической ситуации среди потенциально донороспособного населения разных стран СНГ.

Анализ базового гематологического показателя – уровня общего гемоглобина крови у обследованных первичных доноров крови мужчин с нормальным гемоглобиновым здоровьем показал, что данный показатель в диапазоне 130,0-135,0 г/л имел место у 13 (21,3%) обследованных, 135,0-140,0 г/л – у 34 (55,7%), 141,0-145,0 г/л – у 8 (13,1%), 145,0 г/л и выше – у 6 (9,9%). Таким образом, на диапазон 130,0-140,0 г/л приходится максимум определенных значений показателя общего гемоглобина крови.

Уровень общего гемоглобина крови у обследованных первичных доноров крови мужчин в среднем составил 141,3±0,59 г/л при колебании от 132,0 (min) до 149,0 г/л (max). Учитывая, что у каждого лица уровень гемоглобина строго индивидуален и генетически детерминирован, т.е. анализ уровня гемоглобина у того или иного обследованного, проводимый в одно и то же время при одних и тех же условиях выполнения, должен давать один и тот же результат с корректировкой на степень лабораторной ошибки, можно считать выведенный показатель гемоглобина в выборке доноров достаточным для статистической обработки (n=62) как нормативный для доноров с нормальным гемоглобиновым здоровьем. При этом следует отметить, что как и для многих других гематологических, для биохимических показателей характерны хронобиологические вариации. Например, для гемоглобина крови уровень его, определяемый в дневное время примерно на 15% меньше, чем в утренние часы. Поэтому анализ этого базового гематологического показателя проводили на высоте его содержания, т.е. в утреннее время.

В таблице 2 представлены средние нормативные гематологические и феррокинетические показатели у первичных доноров крови мужчин.

**Таблица 2**

**Гематологические и феррокинетические показатели у первичных доноров крови мужчин**

Стат. показатель	Нв, г/л	Эритроциты, x1012/л	Железо, мкмоль/л	Трансферрин, г/л	КНТ%	Ферритин, нг/мл
Min	132,0	3,9	18,9	2,85	21,4	85,5
Max	140,0	4,8	39,2	3,40	55,8	180,5
Mean	141,3±0,5	4,5±0,03	27,4±0,61	3,14±0,03	36,7±0,98	124,1±3,5

Как видно из таблицы, количество эритроцитов в крови у обследованных доноров в среднем составило 4,5±0,03x1012/л при размахе колебаний этого показателя от 3,9x10 (min) до 4,8x1012/л (max), что соответствует стандартам ВОЗ по этому показателю для практически здоровых мужчин.



Уровень сывороточного железа, отражающий лабильный плазменный фонд железа в организме у обследованных первичных доноров крови мужчин с нормальным гемоглобиновым здоровьем, в среднем составил  $27,4 \pm 0,61$  мкмоль/л при размахе колебаний от 18,9 (min) до 39,2 мкмоль/л (max). Такой достаточно высокий уровень сывороточного железа обеспечивает физиологический оборот (турновер) железа в организме. Выявленный уровень специфического железотранспортного белка трансферрина в сыворотке крови, который обеспечивает доставку необходимого количества железа в костный мозг для нужд эритропоэза, у обследованных первичных доноров крови мужчин в среднем составил  $3,14 \pm 0,03$  г/л при размахе колебаний от 2,85 (min) до 3,40 г/л (max). Насыщение общего пула трансферрина железом в среднем составило  $36,7 \pm 0,98\%$  при размахе колебаний от 21,4 (min) до 55,8% (max). Уровень основного феррокинетического показателя ферритина в сыворотке крови в среднем составил  $124,1 \pm 3,5$  нг/мл при размахе колебаний от 85,5 (min) до 180,5 нг/мл (max).

Таким образом, изученные информативные феррокинетические показатели, выведенные на основе анализа статистически достаточной выборки первичных доноров крови мужчин, могут служить как нормативными и использоваться при мониторинге статуса железа организма для своевременного выявления патологических отклонений у доноров крови, донирующих кровь и её компоненты на регулярной основе, для осуществления ферропрофилактики железодефицитных состояний, латентного дефицита железа.

В таблице 3 представлены показатели эссенциальных гемопозитических микроэлементов: железа, меди и цинка у обследованных первичных доноров крови мужчин с нормальным гемоглобиновым здоровьем.

**Таблица 3**  
**Показатели гемопозитических микроэлементов у первичных доноров крови мужчин**

Стат. показатель	Железо, мкмоль/л	Медь, мкмоль/л	Цинк, мкмоль/л
Min	18,9	9,2	14,1
Max	39,2	26,2	39,4
M±m	$2,4 \pm 0,61$	$16,7 \pm 0,8$	$29,4 \pm 0,8$

Между показателями гемопозитических микроэлементов просматриваются определенные количественные взаимоотношения. Так, содержание цинка было достоверно выше, чем меди ( $p < 0,001$ ) и железа в сыворотке ( $p < 0,05$ ). Содержание железа уступает концентрации цинка, но значительно превышает уровень меди в сыворотке крови ( $p < 0,001$ ).

В таблице 4 показаны биохимические показатели у первичных доноров крови мужчин с нормальным гемоглобиновым здоровьем.

**Таблица 4**  
**Биохимические показатели у первичных доноров крови мужчин**

Стат. показатель	Белок, г/л	АлТ, мкмоль/л	Билирубин, мкмоль/л
Min	66,4	0,22	5,4
Max	88,2	0,83	15,4
M±m	$76,2 \pm 0,68$	$0,45 \pm 0,02$	$9,48 \pm 0,41$

Анализ такого важного показателя, отражающего биохимический статус организма, как уровень общего белка, показал, что в среднем у обследованных первичных доноров мужчин он был равен  $76,2 \pm 0,68$  г/л при размахе колебаний от 66,4 (min) до 88,2 г/л (max). Только у одного донора этот показатель был на нижней границе нормы.

В среднем уровень фермента аланинаминотрансферазы (АЛТ) у обследованных доноров крови мужчин составлял  $0,45 \pm 0,02$  мкмоль/л при размахе колебаний от 0,22 (min) до 0,83 мкмоль/л (max). Содержание общего билирубина в среднем составляло  $9,48 \pm 0,41$  мкмоль/л при размахе колебаний от 5,4 (min) до 15,4 мкмоль/л (max).

Таким образом, показатели нутриентного статуса организма первичных доноров крови мужчин с нормальным гемоглобиновым здоровьем могут использоваться в качестве нормативных в программе мониторинга биохимического и микроэлементного статуса организма с целью раннего выявления патологических отклонений и проведения профилактических мер для сохранения здоровья доноров, донирующих кровь и её компоненты на регулярной основе, сохранения доноров крови в донорском поле.

#### Выводы

1. В возрастной структуре обследованных первичных доноров крови мужчин преобладали лица молодого возраста.

2. В сыворотке крови у обследованных доноров крови мужчин уровень гемопозитического микроэлемента цинка был выше, чем железа и меди, а содержание железа было выше, чем меди.

3. Выведены нормативные показатели гемопозитических эссенциальных микроэлементов у первичных доноров крови мужчин для использования их в мониторинге микроэлементного статуса организма у доноров крови и её компонентов, донирующих кровь на регулярной основе.

#### Литература

1. Булгаков А.В., Левина А.А., Алексанян М.Ж., Козинец Г.И. Современные аспекты донорства и метаболизм железа // Вестн. Службы крови России. – 2013. – №2. – С. 37-42.
2. Данилова И.Н., Зайцева Г.А., Тарасова Л.Н. и др. Показатели метаболизма железа и витамин В12-фолатного обмена у первичных доноров крови и её компонентов // Вестн. Службы крови России. – 2015. – №1. – С. 28-31.
3. Дягилева О.А., Козинец Г.И., Левина А.А. и др. Железодефицит – реальная опасность // Рус. мед. журн. – 2007. – №2. – С. 1-12.
4. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справочник. – Минск, 2003. – Т. II. – 315 с.
5. Наджимитдинова М.А., Убайдуллаева З.И., Бахрамов Б.С., Бугланов А.А. Программа диагностики нарушений в обмене железа и мониторинга статуса железа в организме с использованием современных методов анализа, эффективность использования препарата Ферлатум в коррекции дефицита железа у доноров крови: Метод. пособие. – Ташкент, 2017. – 38 с.
6. Селиванов Е.А., Четкин А.В., Григорьян М.Ш. Современное состояние донорства крови и её компонентов в Российской Федерации // Трансфузиология. – 2012. – №3. – С. 4-13.



7. Скальный А.В. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и классификация // Микроэлементы в медицине. – 2000. – №1. – С. 2-8.

8. Чорняя С.М., Поспелова Т.И. Проблема дефицита железа у доноров крови // Гематол. и трансфузиол. – 2006. – №1. – С. 87.

#### **ХАРАКТЕРИСТИКА НУТРИЕНТНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА ПЕРВИЧНЫХ ДОНОРОВ КРОВИ МУЖЧИН С НОРМАЛЬНЫМ ГЕМОГЛОБИНЫМ ЗДОРОВЬЕМ (ИССЛЕДОВАНИЕ 2018 ГОДА)**

Убайдуллаева З.И., Исмаилова З.А.

**Цель:** изучение показателей нутриентного статуса организма первичных доноров крови мужчин с нормальным гемоглобиновым здоровьем для дальнейшего их использования в качестве нормативных показателей. **Материал и методы:** методом случайного бесповторного отбора в исследование были включены 87 первичных доноров крови мужчин, у которых определя-

ли гематологические, биохимические показатели и содержание эссенциальных гемопоэтических микроэлементов: железа, меди и цинка, а также показатели феррокинетики. **Результаты:** в возрастной структуре доноров преобладали лица молодого возраста. Гематологические, биохимические и феррокинетические параметры доноров-мужчин находились в пределах нормативных значений. В сыворотке крови у обследованных содержание цинка было выше, чем меди и железа, а уровень железа достоверно превышал концентрацию меди. **Выводы:** выведены нормативные показатели микроэлементов у доноров крови для использования их в мониторинге микроэлементного статуса организма доноров.

**Ключевые слова:** первичные доноры крови, мужчины, нутриентный статус, нормальное гемоглобиновое здоровье.



## ОПЫТ РНЦЭМП ПО ОКАЗАНИЮ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПОСТРАДАВШИМ С КАТАТРАВМОЙ

Хаджибаев А.М., Султанов П.К.

## КАТАТРАВМА БИЛАН ШИКАСТЛАНГАНЛАРГА ТЕЗКОР ТИББИЙ ЁРДАМ КЎРСАТИШ БЎЙИЧА РШТЎИМ ТАЖРИБАСИ

Хаджибаев А.М., Султанов П.К.

## RSCEMP EXPERIENCE IN PROVIDING EMERGENCY MEDICAL CARE TO VICTIMS WITH CATATRAUMA

Hadjibaev A.M., Sultanov P.K.

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

**Мақсад:** кататравма билан шикастланганларнинг такрорланишини ретроспектив ва тезкор тиббий ёрдам таҳлили. **Материал ва усуллар:** РШТЎИМда 2010-2015 йиллар давомида кататравма билан шикастланганларнинг 898 касаллик тарихи ўрганилган. Рақамли материал варицион статистика усулида ишлаб чиқилган. **Натижа:** турли шикастлар билан даволанишга ётқизилган беморлар ичида 13,9% кататравмани ташкил қилган. Кататравма билан шикастланганларда даволаш таъхис масалаларини ечишда оғирлаштирувчи жиҳатдан шок (30,8%) борлиги бўлган. Оператив фаоллик 53% ни ташкил қилган. Ўлим ҳолати 10,2% да кузатишган. **Хулоса:** тезкор тиббий ёрдам марказларининг қабул бўлими таркибиде мос равишда ускуналанган шокка қарши операцион блок ташкил қилиш ва кадрлар билан таъминлаш, кататравма билан шикастланганларни мултидисциплинар ёндашув билан олиб бориш, шикастлар таъхиси вақтини қисқартириш ва даволаш натижаларини яхшилашга имкон беради.

**Калит сўзлар:** кататравма, даволаш усуллари, мултидисциплинар ёндашув, ўлим.

**Objective:** a retrospective analysis of the frequency of emergency medical care for victims with catatrauma. **Material and methods:** 898 case histories of victims with catatrauma, who were in RSCEMP in 2010-2015, were studied. Digital material processed by the method of variation statistics. **Results:** hospitalized with catatrauma accounted for 13.9% of the total victims with various injuries. The solution of diagnostic and treatment tasks for victims of catatrauma was hampered by the presence of shock (30.8%). Operational activity was 53%. Lethal outcomes were observed in 10.2% of cases. **Conclusions:** the organization of the operating and anti-shock unit in the structure of the emergency department of emergency centers with appropriate equipment, personnel structure provides a multidisciplinary approach to the management of victims with catatrauma, allowing you to reduce the time for diagnosis of injuries and to achieve improved treatment results.

**Key words:** catatrauma, treatment tactics, multidisciplinary approach, mortality.

Политравмы остаются одной из наиболее проблем экстренной медицины вследствие прогрессивного увеличения удельного веса таких повреждений в структуре травматизма, неудовлетворенности практических врачей результатами лечения, а также большого количества осложнений и летальных исходов, а также высокой инвалидности [1,6]. Заметно участвовавшие автодорожные и железнодорожные травмы, падения с высоты являются основными причинами тяжелых политравм, которые в 15-40% случаев приводят к летальному исходу и в 12-15% – к постоянной инвалидности [7]. Среди причин политравмы многие авторы ставят падения с высоты на второе место после транспортных происшествий, что составляет 30-35% от всех случаев тяжелой травмы, число которых постоянно увеличивается [2,3]. Примерно 37,3 млн людей ежегодно получают тяжелую травму в результате кататравмы, требующей экстренной медицинской помощи [5]. По оценкам экспертов, в результате высотной травмы ежегодно отмечается 424 тыс. смертельных случаев [4,5].

### Цель исследования

Ретроспективный анализ частоты кататравмы и исходов экстренной медицинской помощи этим пострадавшим по данным РНЦЭМП.

### Материал и методы

Нами проанализировано 898 историй болезни пострадавших с кататравмой, находившиеся на лечении в РНЦЭМП в 2010-2015 гг. Из общего числа пострадавших с этим видом травмы мужчин было 770 (85,7%). Как показал проведенный нами анализ, среди пострадавших преобладали лица наиболее трудоспособного возраста: от 20 до 50 лет – 635 (70,7%).

Цифровой материал обработан методом вариационной статистики, с вычислением среднего значения, среднеквадратических отклонений и t-критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

В 2010-2015 гг. в Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи на стационарном лечении находились 49002 больных с различными травмами (табл. 1). У 86,8% имели место изолированные травмы, 13,2% были множественные и сочетанными травмы, среди которых пострадавшие с кататравмами составляли 13,9%.

**Таблица 1**  
**Распределение больных с травмой по годам**

Вид травмы	Год						Всего
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
Всего пострадавших с травмами	8061	8856	8026	5558	7849	10652	49002
Изолированная	6932	7747	7038	4644	6743	9450	42554
Множественная и сочетанная	1129	1109	988	914	1106	1202	6448
Кататравмы, абс. (%)	134 (11,9)	137 (12,4)	159 (16,1)	131 (14,3)	168 (15,2)	169 (14,1)	898 (13,9)

Как показало распределение пострадавших по областям республики, большинство из них проживали в г. Ташкенте (469, 52,2%) и Ташкентской области (204, 22,7%). Приезжих, работающих по найму, либо переведенных из лечебных учреждений других областей, было 225 (25,1%). Из них жителей Кашкадарьинской области было 43 (4,8%), Сурхандарьинской – 37 (4,1%), Ферганской – 34 (3,8%), Самаркандской – 22 (2,4%) (табл. 2).

45 (5,0%) пострадавших были учащимися школ, колледжей или студентами вузов, 278 (31,0%) – работниками различных государственных и негосударственных организаций, 98 (10,9%) – пенсионерами, 477 (53,1%) лиц трудоспособного возраста временно не работали.

Видимо, с этим было связано различное распределение мест происшествия. Так, по словам 637 (70,9%) пострадавших травму они получили дома, 43 (4,8%) – на работе, 131 (14,6%) – на работе по найму, 87 (9,7%) – в других местах. У 844 (94,0%) пациентов обстоятельством травмы послужило случайное падение с различных объектов, 22 (2,4%) получили травму в результате криминальных действий, 32 (3,6%) – при попытке суицида. Криминал в основном был характерен для лиц мужского пола (16 из 22), тогда как к суицид чаще прибегали лица женского пола (20 из 32). Суицид женщины в основном совершали в связи с беременностью, ВИЧ-инфицированием или другими неизлечимыми болезнями, галлюцинозными явлениями, тогда как у мужчин это было связано с психическими расстройствами или алкогольным опьянением. У 132 (14,7%) пострадавших было установлено алкогольное опьянение различной степени: следы алкоголя обнаружены у 7 (0,8%), легкая степень опьянения в момент происшествия отмечалась у 37 (4,1%), средняя – у 61 (6,8%), тяжелая – у 27 (3,0%).

**Таблица 2**  
**Распределение пострадавших с кататравмой по месту жительства**

Место проживания (область РУз, страна, другое)	Число пострадавших, абс. (%)
Республика Каракалпакстан	19 (2,1)
Андижанская	7 (0,8)
Бухарская	3 (0,3)
Джизакская	13 (1,4)
Кашкадарьинская	43 (4,8)
Навоийская	2 (0,2)
Наманганская	9 (1,0)
Самаркандская	22 (2,4)
Сурхандарьинская	37 (4,1)
Сырдарьинская	12 (1,3)
Ташкентская	204 (22,7)
Ферганская	34 (3,8)
Хорезмская	11 (1,2)
г. Ташкент	469 (52,2)
Республика Казахстан	2 (0,2)
Российская Федерация	1 (0,1)
Китайская Народная Республика	1 (0,1)
БОМЖ	1 (0,1)
Неизвестно	8 (0,9)
Всего	898 (100)

Успех лечения пострадавших с кататравмой во многом определяется сроками доставки в стационар. В наших наблюдениях в так называемый «золотой» первый час поступили 58,1% пострадавших, от 1-го до 3-х часов – 19,2%. 7,7% больных госпитализированы в центр спустя более 3-х часов от момента травмы, т.е. в течение первых суток. 15% пациентов были переведены из других лечебных учреждений лишь спустя сутки после падения с высоты. Так, по линии скорой медицинской помощи доставлены 324 (36,1%) больных, самотеком – 358 (39,9%), по направлению из других учреждений – 216 (24%).

Большое значение в успехе лечения пострадавших при кататравме имеет качество оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе и способ эвакуации в стационар. В наших исследованиях попутным транспортом и без оказания какой-либо медицинской помощи доставлены 39,9% пострадавших (табл. 3). На догоспитальном этапе пострадавшим, доставленным машиной скорой помощи или по направлению, была оказана первая медицинская помощь в виде введения обезболивающих препаратов (38,3%), инфузионной терапии (16,9%), в тяжелых случаях проводилась искусственная вентиляция легких (2,3%). Пострадавшим с переломами конечностей выполнялась транспортная иммобилизация (13,3%).

В основном отмечались падения с высоты до 3 метров (51,2%), что связано с работой без средств безопасности в пределах одноэтажных зданий. Немало также было падений с высоты до от 3 до 6 метров (28,6%). При этом максимальная высота падения составила 27 метров, что соответствует крыше 9-этажного здания.

**Таблица 3**  
**Распределение пострадавших с кататравмой в зависимости от характера оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе и способа эвакуации в стационар**

Показатель	Число пострадавших, абс. (%)
Мероприятия медицинской помощи на догоспитальном этапе:	
- введение обезболивающих препаратов	344 (38,3)
- инфузионная терапия	152 (16,9)
- транспортная иммобилизация	119 (13,3)
- искусственная вентиляция легких	21 (2,3)
- без оказания медицинской помощи	358 (39,9)
Способы доставки на госпитальный этап:	
- врачебной бригадой скорой медицинской помощи	324 (36,1)
- по направлению	216 (24,0)
-самотеком	358 (39,9)

Существенное значение в выборе хирургической тактики имели тяжесть состояния, определяющая функциональный компонент нарушений, и тяжесть повреждений, характеризующая морфологический компонент сочетанной травмы. При поступлении в центр общее состояние лишь у 0,2% пострадавших было удовлетворительным, в состоянии средней тяжести поступили 65,7% пострадавших, тяжелое и крайне тяжелое состояние отмечалось соответственно у 29,2 и 4,9% пострадавших с кататравмой. При этом у 122 (13,6%) больных положение было активным, у 239 (26,6%) – пассивным, у 537 (59,8%) – вынужденным в связи с тяжелыми травмами. У 163

(18,2%) больных имело место нарушения сознания различной степени.

Отягощающим обстоятельством при выборе лечебно-диагностических мероприятий у пострадавших кататравмой мы считаем наличие шока, который диагностирован у 277 (30,8%) пострадавших (табл. 4).

**Таблица 4**  
**Распределение пострадавших с кататравмой в зависимости от тяжести травматического шока**

Степень тяжести шока	Число пациентов с шоком, абс. (%)
I	102 (36,8)
II	68 (24,5)
III	56 (20,2)
IV	34 (12,3)
Спинальный шок	16 (5,7)
Всего	277 (100,0)

Первостепенное значение в определении всей программы оказания хирургической помощи пострадавшим с кататравмой придается тяжести и интенсивности кровопотери (табл. 5). Кровопотери легкой степени отмечалась у 85,1% пострадавших, средней степени – у 8,8%, тяжелой и крайне тяжелой – соответственно у 1,9 и 1,7%.

**Таблица 5**  
**Частота и тяжесть кровопотери у пострадавших с кататравмой (индекс шока по Алговеру)**

Степень тяжести кровопотери	Индекс Алговера	Величина дефицита ОЦК, %	Число больных, абс. (%)
Норма	до 0,5	0	14 (1,6)
I легкая	от 0,5 до 1,0	до 30	764 (85,1)
II – средней тяжести	от 1,0 до 1,5	от 30 до 50	80 (8,8)
III – тяжелая	от 1,5-2,0	от 50 до 70	17 (1,9)
IV – крайне тяжелая	свыше 2,0	свыше 70	15 (1,7)
	систолическое АД не определяется		8 (0,9)
Всего			898 (100,0)

Следует отметить, что, согласно по классификации механических повреждений, повреждения при кататравме носили множественный, сочетанный и комбинированный характер. У 674 (75%) пострадавших с кататравмой имелись сочетанные травмы различных областей тела, у 208 (23,2%) – множественные травмы, у 16 (1,8%) – комбинированная травма. У 8 пациентов с комбинированной травмой причиной падения с высоты послужила электротравма, у 3 – ожог пламенем, у 5 при падении имело место проникающее ранение частей тела острыми предметами, торчащими на поверхности приземления.

Как мы видим, наибольшую группу составили сочетанные травмы, что и определяло тактику лечебных мероприятий, первоочередность и последовательность выполнения хирургических вмешательств. Причем соответственно у 44,8 и 20,8% пострадавших наблюдались повреждения двух и трех областей тела.

Нами также проанализирована частота повреждения различных анатомических областей тела у пострадавших с кататравмой. Так, наибольшую группу

составили повреждения головы и конечностей – соответственно у 62,0 и 58,9% больных, повреждения органов грудной клетки встречались у 40,5%, позвоночника – у 27,2%, костей таза и мочеполовых органов – у 22,9%, органов брюшной полости – у 21,2%.

Анализ характера стационарного лечения пострадавших с кататравмой показал, что оперативная активность составила 53%. Операции на органах грудной клетки выполнены у 34,5% пострадавших, живота – у 33,8%. Общая летальность составила 10,2%.

Оказание специализированной помощи пострадавшим с кататравмой возможно в условиях многопрофильного лечебного учреждения (центра) с большим опытом лечения больных с тяжелой политравмой. Профильность учреждения является важным условием его готовности к приему больных с сочетанной кататравмой. Непременными особенностями такого учреждения должны быть постоянная круглосуточная готовность к приему пострадавших, укомплектованность специально обученными врачами и медицинским персоналом, имеющим значительные навыки в неотложной хирургии, нейрохирургии, травматологии и реанимации, оснащенность специальной диагностической и лечебной аппаратурой. Пострадавшие с тяжелой кататравмой, минуя кабинет приемного врача, должны поступать в палаты по диагностике и лечению такого рода повреждений, а именно в палаты противошоковой терапии. С учетом контингента пострадавших на базе приемного отделения РНЦЭМП развернут «отдел противошоковой терапии по оказанию специализированной помощи пострадавшим с политравмой», который имеет комбинированный хирургическо-реанимационный профиль. Он рассчитан на 8 коек и имеет свою операционную, оснащенную электронно-оптическим преобразователем и лапароскопической стойкой. Оказание специализированной помощи облегчается благодаря наличию в структуре РНЦЭМП специализированных отделений (нейрохирургии, травматологии, торакальной, абдоминальной и сосудистой хирургии, урологии, гинекологии, офтальмологии и оториноларингологии), а также современного, доступного в любое время суток кабинетов лабораторной диагностики, УЗИ, КТ, МРТ и ангиографических исследований. Решение тактических вопросов и выполнение самых сложных оперативных вмешательств возложено на ответственного (старшего) хирурга, имеющего не только высшую хирургическую квалификацию, но и обладающего достаточным опытом лечения пострадавших с сочетанной травмой.

Организация работы в центре по оказанию специализированной помощи больным с сочетанной травмой отличается рядом особенностей. В организационном плане лечение таких пострадавших проходит в три этапа, т.е. должно быть трехступенчатым, а именно: I этап – в палате противошоковой терапии (в приемном отделении, включая операционную), II этап – в реанимационном отделении, III этап – в палатах интенсивной терапии специализированных отделений.

I этап. Интенсивная терапия в палате противошоковой терапии приемного покоя – лечение остро-

го периода травматической болезни. В период острых нарушений жизненно важных функций продолжительностью от 1-го до 6 часов путем консервативных реанимационных мероприятий и экстренных хирургических вмешательств устраняются острые нарушения жизненно важных функций организма.

Оптимальная хирургическая и реанимационная тактика на этапе интенсивной терапии (реанимационно-диагностический и реанимационно-хирургический этапы) во многом определяла метод лечения. В этот период решались следующие задачи:

1) проведение в максимально короткие сроки диагностических мероприятий с определением доминирующего повреждения, угрожающего жизни больного для одновременного устранения их хирургическими вмешательствами и реанимационными мероприятиями (по принципу ABCDE);

2) определение масштаба полученной травмы с выявлением сопутствующего повреждения, не угрожающего жизни больного, но отягощающего доминирующее повреждение, с одновременным проведением интенсивной терапии.

3) установление оптимального времени и очередности проведения хирургической коррекции сопутствующего повреждения с определением вида и объема анестезиологического пособия и обеспечения нейровегетативной защиты от боли.

Универсальным тактическим приемом было соблюдение принципа приоритетности и очередности задач по обеспечению диагностики, реанимации и оперативных вмешательств по нисходящему типу: от более тяжелых и опасных патологических процессов и повреждений (доминирующее повреждение) – к менее опасным (сопутствующее повреждение). Первоочередная функциональная диагностика и реанимационная помощь направлены на выявление и устранение нарушения жизненно важных функций. Согласно принципу ABCDE, при поступлении больного в шоктовую палату в первую очередь накладывался шейный воротник, поскольку у каждого пострадавшего с высотной политравмой не исключено повреждение шейного отдела позвоночника. Затем диагностируется и одновременно устраняется недостаточность дыхательной деятельности путем восстановления проходимости дыхательных путей, устранения напряженного пневмоторакса с дренированием плевральных полостей и переходом на искусственную вентиляцию легких. При этом обученный средний медицинский персонал одновременно устанавливает ангиокаатетер и мочевой катетер для раннего начала интенсивной терапии и определения ее эффективности. После восстановления дыхания выявляется наличие активного кровотечения как внешнего, так и внутреннего (в плевральные полости и в брюшную полость). При наличии обученной и слаженной команды в отделе противошоковой терапии одновременно с диагностированием и устранением дыхательной недостаточности можно определить наличие активного кровотечения путем проведения УЗИ брюшной полости, плевральных полостей, а также сердца по протоколу «Focused

Assessment with Sonography for Trauma» (FAST). При наличии активного кровотечения больному в операционной противошоковой терапии проводится окончательный гемостаз. Далее устанавливается окончательная диагностика черепно-мозговой травмы и переломов костей конечностей. Данный этап также возможно провести одновременно с предыдущими при слаженной работе реаниматологов, хирургов, нейрохирургов и травматологов, а также среднего и младшего медицинского персонала.

Непрерывность и комплексное ведение диагностических и реанимационных манипуляций и оперативных вмешательств были универсальным правилом неотложной помощи на госпитальном этапе. Постоянную реанимационно-анестезиологическую готовность обеспечивало максимально раннее начало двух наиболее частых реанимационных мероприятий: искусственной вентиляции легких и высокообъемной инфузионно-трансфузионной терапии. При сочетанной кататравме, когда у пострадавшего возникали показания к двум и более операциям, их очередность определялась с учетом доминирующих, конкурентных или сопутствующих по степени опасности для жизни повреждений.

Анализ показал, что 332 (37%) пострадавшим с явлениями шока был оказан первый этап хирургической помощи в палате противошоковой терапии, у 289 (87%) из них на этом этапе было выполнено экстренное оперативное вмешательство. Остальные больные с учетом общего состояния в зависимости от тяжести повреждения были переведены сразу на следующие этапы лечения. Летальность больных на данном этапе (в течение 6 ч с момента поступления) составила 9,6% (32 пострадавших). В основном это были больные с травмами, несовместимыми с жизнью. У 15 (4,5%) больных была интраоперационная летальность. Все пострадавшие, успешно прошедшие I этап лечения, перешли на II и III.

II этап. Период относительной стабилизации жизненно важных функций, продолжающийся от 6 до 72 часов. В этот период имеется максимальная вероятность развития осложнений сочетанной травмы, лечение проводится в реанимационном отделении. Минув I этап лечения, II этап прошли 295 (32,9%) пострадавших. В этот период проведение отсроченных хирургических вмешательств опасно. Длительность данного этапа зависит от тяжести травмы, нарушений функции головного и спинного мозга, поэтому длительность нахождения больных на II этапе варьировала в широком диапазоне: до 3-х дней находились 53,6% пациентов; от 4-х до 6 суток – 16,9%; от 7 до 10 – 11,5%; более 11 – 18%. Максимальная продолжительность нахождения в реанимационном отделении составила 79 суток, в основном это были больные с тяжелой черепно- и спинномозговой травмой. Хирургическая активность среди больных, прошедших II этап, оказалась ниже, чем на I этапе и составила 15,6% (46 больных). Ниже и летальность – 4,1%, интраоперационная летальность составила 1%. Остальные больные перешли на III этап лечения.

III этап. Период стабилизации жизненно важных функций организма, продолжающийся от 3-х до 10 суток, когда осуществляются отсроченные оперативные вмешательства, как правило, фиксация переломов длинных костей, таза и позвонков. Лечение в период полной стабилизации жизненно важных функций проводится в отделениях или палатах интенсивной терапии в зависимости от вида повреждений. На этом этапе выполняются специализированные мероприятия по ускорению заживления ран, сращения переломов костей, лечению осложнений и восстановлению функций поврежденных органов и систем. Минувя I и II этапы, III этап лечения прошел 271 (30,2%) больной. Отсроченные реконструктивно-восстановительные хирургические операции были проведены у 138 (50,9%) больных. Летальных исходов на данном этапе не наблюдалось.

425 (47,3%) больным было проведено консервативное лечение, которое включало противошоковые и реанимационные мероприятия, симптоматическую терапию, ручную репозицию с иммобилизацией конечностей, хирургическую обработку ссадин и ушибленно-рваных ран, иммобилизацию анатомических отделов позвоночника.

Организация операционно-противошокового блока в структуре приемного отделения центров экстренной медицинской помощи с соответствующим оснащением и кадровым составом позволяет достичь мультидисциплинарного подхода к ведению пострадавших с кататравмой, сократить время на диагностику повреждений и улучшить результаты лечения. Опыт работы РНЦЭМП показал, что при кататравмах в организационном плане первый этап должен быть строго регламентирован и подчинен следующим основным принципам лечебно-диагностического процесса:

1) одномоментная исчерпывающая диагностика всех повреждений органов и анатомических областей с определением доминирующей травмы;

2) сочетание активного диагностического процесса с одномоментным лечением всех угрожающих жизни последствий травмы;

3) своевременное выполнение операций поврежденных анатомических областей, направленных на устранение последствий «синдрома взаимного отягощения»;

4) профилактика и лечение осложнений и последствий сочетанной травмы.

#### Литература

1. Полушин Ю.С., Шах Б.Н., Теплов В.М. и др. Фармакологическая профилактика реперфузионного синдрома у пострадавших с тяжелыми сочетанными травмами, сопровождающимися шоком // Вестн. хирургии. – 2013. – №5. – С. 41-45.

2. Султанов П.К. Характеристика сочетанных повреждений с летальным исходом при кататравме // Мед. журн. Узбекистана. – 2016. – №3. – С. 45-50.

3. Хаджибаев А.М., Султанов П.К. Особенности сочетанных повреждений при кататравме // Хирургия Узбекистана. – 2015. – №4. – С. 18-25.

4. Connor D., Greaves I., Porter K., Bloch M. Prehospital spinal immobilisation: an initial consensus statement // Trauma. – 2015. – Vol. 17, №2. – P. 146-150.

5. Post A., Taylor K., Hoshizaki T.B. et al. A biomechanical analysis of traumatic brain injury for slips and falls from height // J. Trauma. – 2017/ – Vol. 28.

6. Radomski M., Zettervall S., Schroeder M.E. et al. Critical Care for the Patient With Multiple Trauma // J. Intens. Care Med. – 2016. – Vol. 31 (Issue 5). – P. 307-318.

7. Shepherd L. An audit of suicide attempt admissions over a four-year period in a UK Major Trauma Centre // J. Trauma. – 2018. – Vol. 20, №2. – P. 94-99.

### ОПЫТ РНЦЭМП ПО ОКАЗАНИЮ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПОСТРАДАВШИМ С КАТАТРАВМОЙ

Хаджибаев А.М., Султанов П.К.

**Цель:** ретроспективный анализ частоты оказания экстренной медицинской помощи пострадавшим с кататравмой. **Материал и методы:** Изучено 898 историй болезни пострадавших с кататравмой, находившиеся в РНЦЭМП в 2010-2015 гг. Цифровой материал обработан методом вариационной статистики. **Результаты:** госпитализированные с кататравмой составили 13,9% от общего пострадавших с различными травмами. Решение лечебно-диагностических задач у пострадавших кататравмой затрудняло наличие шока (30,8%). Оперативная активность составила 53%. Летальные исходы наблюдались у 10,2% случаев. **Выводы:** организация операционно-противошокового блока в структуре приемного отделения центров экстренной медицинской помощи с соответствующим оснащением, кадровым составом обеспечивает мультидисциплинарный подход к ведению пострадавших с кататравмой, позволяя сократить время на диагностику повреждений и добиться улучшения результатов лечения.

**Ключевые слова:** кататравма, тактика лечения, мультидисциплинарный подход, летальность.

## ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ОСЛОЖНЕННОЙ СУПРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТОРОНЫ ПОРАЖЕНИЯ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Хасанов М.М., Мухтаров Ш.Т.

## ҲОМИЛАДОРЛАРДА АСОРАТЛАНГАН СУПРАВЕЗИКАЛ ОБСТРУКЦИЯНИНГ КЕЧИШИ ВА ПРОГНОЗИДА ЮҚОРИ СИЙДИК ЙУЛЛАРИ ЗАРАРЛАНГАН ТОМОННИНГ АҲАМИЯТИ

Хасанов М.М., Мухтаров Ш.Т.

## COURSE AND PROGNOSIS OF COMPLICATED SUPRAVESICAL OBSTRUCTION IN PREGNANT WOMEN DEPENDING ON SIDE OF UPPER URINARY TRACT AFFECT

Khasanov M.M., Mukhtarov Sh.T.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр урологии

**Мақсад:** ҳомиладор аёлларда асоратланган суправезикал обструкциянинг кечишини зарарланган томонлар билан боғиқлигини баҳолаш. **Материал ва усулар:** 16 ёшдан 42 ёшгача ( $23,9 \pm 0,12$ ) йилгача бўлган 259 та ҳомиладор аёлнинг касаллик тарихлари ўрганилди. **Натижа:** касалликнинг давомийлигини статистик жиҳатдан аҳамиятли узоқроқ бўлган ва  $5,5 \pm 2,7$  кун ( $p < 0,05$ ) ташкил қилган. Ўнг томони асоратланган беморларда  $0,7 \pm 0,07$  дня ( $t=7,97$ , ДИ –  $3,61-5,99$ ), чап томони ( $2,8 \pm 1,4$ ) –  $1,1 \pm 0,33$  дня ( $t=3,28$ , ДИ –  $1,69-6,99$ ). **Хулоса:** икки томонлама асоратланган суправезикал обструкция билан кечадиган ҳомиладор аёлларни чуқурроқ текширувлар талаб қилади, ўз вақтида госпитализация қилиш яширин сийдик йуллари инфқциясини бартараф этиб, жиддий асоратлар, шу жумладан, ўтқир пиелонефрит, (нефростомик найчани ўрнатиш, сийдик найларини стентлаш, нефрэктомия) олдини олади.

**Калит сўзлар:** ҳомиладорлик, суправезикал обструкция, сийдик йуллари инфекцияси, буйракларнинг зарарланган томони.

**Objective:** To evaluate the course of complicated supravvesical obstruction in pregnant women, depending on the side of kidney damage. **Material and methods:** A retrospective study performed, on base of the State Institution "Republican specialized scientific-practical medical center of urology". According to the inclusion and exclusion criteria, this study examined the case histories of 259 pregnant women, aged 16 to 42 ( $23.9 \pm 0.12$ ) years. **Results:** Evaluation of the duration of the disease showed that in patients with a single kidney it was statistically significantly ( $p < 0.05$ ) longer -  $5.5 \pm 2.7$  days than in patients with unilateral kidney damage: with right-sided  $0.7 \pm 0.07$  days  $t = 7.97$ , CI -  $3.61-5.99$ ), with left-sided ( $2.8 \pm 1.4$ ) with bilateral kidney damage  $1.1 \pm 0.33$  days ( $t = 3.28$ , CI-  $1.69-6.99$ ). **Conclusion:** Pregnant women with bilateral complicated supravvesical obstruction require a more thorough, in-depth examination and attention, early hospitalization for correction of hidden UTI in order to prevent serious complications in the form of acute pyelonephritis, urosepsis and surgical intervention (nephrostomy drainage installation, ureteral stenting, nephrectomy).

**Key words:** pregnancy, supravvesical obstruction, urinary tract infection, affect side of kidneys.

Суправезикальную обструкцию (СВО), возникающую в некоторых случаях во время беременности, по мнению многих авторов, можно считать физиологическим феноменом. Клинически, она проявляется уретерогидронефрозом, высокой частотой симптоматической бактериурии и, что опасно, возможностью восходящей инфекции мочевых путей [3], мочекаменной болезнью [2].

J. Bohnet [2], изучавший СВО у беременных, определил, что расширение верхних мочевых путей может быть незначительным вплоть до 20-й недели беременности. После дилатация она резко усиливалась, степень её оставалась в целом неизменной в течении всей беременности. Во второй половине беременности правый мочеточник был расширен в 76% случаев, левый – в 36%. Тяжелая степень расширения полостей почек, особенно с левой сторо-

ны, наблюдалась редко. Расширение на уровне linea terminalis во всех случаях отсутствовало [3].

### Цель исследования

Оценка течения осложненной суправезикальной обструкции у беременных в зависимости от стороны поражения почек.

### Материал и методы

Ретроспективное исследование проведено на базе ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр урологии». Под наблюдением были 306 пациенток в возрасте от 16 до 42 лет ( $23,9 \pm 0,12$  года), обратившихся в ГУ «РСНПМЦУ» в период с января 2016 года по декабрь 2016 года.

Критериями включения были беременность с обструкцией верхних мочевыводящих путей и первичное обращение.

Критерием исключения служила беременность без обструкции верхних мочевых путей.

Согласно критериям включения и исключения в изучены истории болезни 259 беременных женщин.

Сторону поражения определяли согласно жалобам беременных и данных УЗИ почек. Так, пациентки с единственной почкой составляли 2%, двустороннее поражение имело место у 20% обследованных, правостороннее – у 64%, левостороннее – у 14%.

У всех беременных оценивались следующие показатели: сроки гестации и длительность заболевания, длительность гипертермии в анамнезе, наличие уретерогидронефроза (УГН) и уровня блока с измерением ширины мочеточника, температура тела на момент поступления. О наличии инфекции мочевых путей судили по результатам общего анализа мочи и пробы Нечипоренко, определяли показатели общего анализа крови с лейкоформулой (в т.ч. расчет лейкоцитарного индекса интоксикации – ЛИИ [1]), биохимические показатели крови, длительность пребывания в стационаре.

По всем изучаемым показателям были рассчитаны средние значения, стандартная ошибка, определены минимальные и максимальные значения показателей, для сравнения средних значений использовался t-критерий Стьюдента.

### Результаты

Изучение длительности заболевания показало, что у пациенток с единственной почкой она была статистически значительно ( $p < 0,05$ ) больше ( $5,5 \pm 2,7$  дня), чем у пациенток с односторонним поражением: с правосторонним –  $0,7 \pm 0,07$  дня ( $t = 7,97$ , ДИ –  $3,61-5,99$ ), с левосторонним поражением –  $2,8 \pm 1,4$ , с двусторонним поражением –  $1,1 \pm 0,33$  дня ( $t = 3,28$ , ДИ –  $1,69-6,99$ ).

Сроки гестации к моменту обращения у пациенток с единственной почкой составили  $26,4 \pm 2,34$  (от 19 до 32 нед.), с двусторонней суправезикальной обструкцией –  $26,1 \pm 0,94$  (от 12 до 39 нед.), с правосторонней –  $25,0 \pm 0,5$  (от 6 до 37 нед.), с левосторонней –  $23,6 \pm 1,26$  (от 9 до 35 нед.).

Температура тела во время обращения у пациенток с единственной почкой составила  $37,2 \pm 0,47^\circ\text{C}$  (от  $36,6$  до  $39^\circ\text{C}$ ), с двусторонней суправезикальной обструкцией –  $37,2 \pm 0,13^\circ\text{C}$  (от  $36,1$  до  $39^\circ\text{C}$ ), с правосторонней –  $37,4 \pm 0,09^\circ\text{C}$  (от  $35,6$  до  $42^\circ\text{C}$ ), с левосторонней –  $37,1 \pm 0,17^\circ\text{C}$  (от  $36$  до  $41^\circ\text{C}$ ). Гипертермия в анамнезе была продолжительнее в группах с СВО единственной почки и при двустороннем поражении ( $19,8 \pm 10,69$  дн.). При односторонней СВО: справа –  $7,8 \pm 1,84$ , слева –  $7,5 \pm 2,5$  дня.

По данным УЗИ среди пациентов с СВО справа уретерогидронефроз имелся у 163 (98,2%), у 3 (1,8%) из них был ранее установлен дренаж, ширина мочеточника составила в среднем  $7,2 \pm 0,12$  мм; среди больных с СВО слева гидрокаликоз обнаружен у 1 (2,8%), гидронефроз – также у 1 (2,8%) больной. Уретерогидронефроз диагностирован у 32 (88,9%) больных, у 2 (5,6%) из них ранее был установлен дренаж, ширина мочеточника составила в среднем  $6,6 \pm 0,46$  мм. В группе с СВО при двустороннем поражении уретерогидронефроз имелся

у 51 (98,1) беременной, у 1 (1,9%) с ранее установленным дренажом ширина мочеточника составила в среднем  $7,3 \pm 0,18$  мм. В группе женщин с СВО с единственной почкой уретерогидронефроз обнаружен у 5 (100%), ширина мочеточника в среднем составляла  $6,2 \pm 0,20$  мм.

Анализ мочи по Нечипоренко показал, что у больных с двусторонней СВО лейкоцитов ( $53846,2 \pm 20472,66$ ) было значительно меньше, чем при односторонней: при правостороннем поражении –  $144014,16 \pm 26116,41$ , левостороннем –  $132597,22 \pm 41423,57$ , при единственной почке –  $205250,0 \pm 198696,3$ . Аналогичная картина выявлена при оценке количества эритроцитов в моче. Количество белка в моче и pH в группах сравнения значимых различий не имели (табл. 1).

**Таблица 1**  
**Результаты анализа мочи по Нечипоренко у пациенток с поражением почек, М $\pm$ т**

Сторона поражения (СВО)	Кол-во лейкоцитов	Кол-во эритроцитов	pH мочи	Кол-во белка в моче
Правая, n=166	144914,16 $\pm$ 26116,41	7557,23 $\pm$ 2106,92	6,26 $\pm$ 0,05	0,10 $\pm$ 0,02
	0/2000000	0/215000	5,00/7,94	0,03/0,99
Левая, n=36	132597,22 $\pm$ 41423,57	47305,56 $\pm$ 29095,31	6,11 $\pm$ 0,10	0,11 $\pm$ 0,03
	500/1000000	0/1000000	5,00/7,16	0,03/0,33
Двусторонняя, n=52	53846,15 $\pm$ 20472,66	11221,15 $\pm$ 7948,13	6,21 $\pm$ 0,08	0,09 $\pm$ 0,03
	750/980000	0/410000	5,00/7,45	0,03/0,33
Единственная почка, n=5	205250,00 $\pm$ 198696,30	4500,00 $\pm$ 4500,00	5,99 $\pm$ 0,26	0,35 $\pm$ 0,32
	3750/1000000	0/22500	5,50/6,99	0,03/0,66
Итого, n=259	126083,01 $\pm$ 18596,11	13758,69 $\pm$ 4583,50	6,23 $\pm$ 0,04	0,11 $\pm$ 0,02
	0/2000000	0/1000000	5,00/7,94	0,03/0,99

**Примечание.** В числителе минимальные значения, в знаменателе – максимальные.

С учетом результатов пробы Нечипоренко были выбраны 195 пациенток с наличием инфекции мочевыводящих путей (ИМВП). У 129 (77,7%) из них с правосторонней СВО количество лейкоцитов составило  $185781,0 \pm 32754,64$ , эритроцитов  $\pm 9651,2 \pm 2684,49$ , pH мочи –  $6,21 \pm 0,06$ , количество белка в моче  $0,11 \pm 0,03$  г/л. У 26 (72,2%) женщин с левосторонней СВО количество лейкоцитов было равно  $182855,8 \pm 54428,69$ , эритроцитов –  $53846,2 \pm 38864,83$ , pH мочи –  $6,09 \pm 0,10$ , количество белка в моче –  $0,09 \pm 0,03$  г/л. У 37 (71,2%), пациенток с двусторонней СВО и наличием ИМВП количество лейкоцитов составило  $78844,6 \pm 28142,66$ , эритроцитов –  $15756,8 \pm 11126,33$ , pH мочи –  $6,21 \pm 0,09$ , количество белка –  $0,09 \pm 0,03$  г/л. Среди пациенток с единственной почкой ИМВП выявлена у 3 (60,0%), количество лейкоцитов в моче у них составило  $339583,3 \pm 330217,99$ , эритроцитов –  $7500,0 \pm 7500,00$ , pH мочи –  $6,16 \pm 0,42$ , количество белка –  $0,66 \pm 0,00$  г/л.

Показатели общего анализа крови и лейкоформулы во всех группах были близки. Уровень лейкоцито-за крови был выше нормальных значений и в среднем составлял  $12,16 \pm 0,53 \times 10^9$  г/л. Содержание гемоглобина находилось на уровне  $102,9 \pm 1,62$  г/л, СОЭ составила  $34,5 \pm 1,92$  мм/ч. В лейкоформулу палочкоядерных нейтрофилов было  $10,6 \pm 0,93\%$ , сегментоядерных



-58,9±0,93%, моноцитов – 5,72±0,30, лимфоцитов – 11,27±0,72%. Лейкоцитарный индекс интоксикации был равен 5,74±0,47, что соответствовало средней степени тяжести течения заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Показатели общего анализа крови и лейкоформулы у пациенток с поражением почек

Сторона поражения (СВО)	Эр.	Л.	Нв	СОЭ	П.	С.	Лимф.	Мон.	ЛИИ
Правая	3,38±0,07	12,09±0,61	101,88±2,17	34,88±2,58	11,08±1,18	59,58±3,03	10,68±0,88	5,83±0,35	6,05±0,65
	1,86 4,76	4,20 28,60	56,00 144,00	3,00 80,00	1,00 45,00	6,00 86,00	1,00 41,00	1,00 12,00	0,37 32,33
Левая	3,55±0,11	10,19±0,51	107,00±3,28	31,87±3,99	7,88±1,32	54,63±5,92	12,58±1,74	5,46±0,83	5,02±1,10
	2,45 4,90	5,00 15,00	77,00 147,00	2,00 66,00	1,00 25,00	6,00 86,00	1,00 34,00	1,00 17,00	0,54 23,33
Двусторонняя	3,35±0,11	14,91±2,00	101,71±3,60	36,41±4,06	12,50±3,05	61,75±4,73	11,65±1,78	5,70±0,60	5,59±0,79
	2,60 4,00	5,80 45,30	80,00 133,00	10,00 70,00	1,00 42,00	5,00 86,00	1,00 29,00	1,00 11,00	0,61 14,17
Итого	3,41 0,05	12,16 0,53	102,97 1,63	34,47 1,93	10,59 0,93	58,89 2,38	11,27 0,72	5,73 0,30	5,74 0,48
	1,86 4,90	4,20 45,30	56,00 147,00	2,00 80,00	1,00 45,00	5,00 86,00	1,00 41,00	1,00 17,00	0,37 32,33

Биохимический анализ крови показал, что средние значения таких показателей как мочевина, креатинин, глюкоза, АЛТ, АСТ и уровень билирубина находились в пределах нормальных значений у больных всех групп.

Госпитализация с целью дальнейшего обследования и лечения потребовалась 54 (20,8%) пациенткам. Продолжительность пребывания в стационаре составила от 1 до 12 дней (3,3±0,26): при СВО справа – 2,97±0,24 (1-6 дн.), слева – 3,57±0,49 (2-9 дн.), двусторонним поражением – 4,13±1,18 (1-12 дн.).

Оперативное лечение потребовалось 24 (9,3%) беременным. 15 (62,5%) из них выполнена перкутанная нефростомия, 5 (20,8%) произведена замена ранее установленного нефростомического дренажа, у 4 (16,7%) осуществлена тонкоигольная аспирационная биопсия паренхимы почки с ведением антибиотика, стентирование мочеточника произведено 2 (8,3%), органоуносящая (нефрэктомия) операция – 2 (8,3%) беременным. Наибольшее количество операций (11) выполнено на правой стороне, 8 – на левой и 5 при двустороннем поражении.

**Обсуждение**

Расширение полостей почек, наблюдающееся у беременных, в ряде случаев чревато осложнениями [2,3]. Чаше развиваются в правой почке [4], в процесс также может вовлекаться контралатеральная почка [7].

Длительность заболевания у пациенток с единственной почкой была статистически значимо (p<0,05) больше (18,1±1,87 дн.), чем у пациенток с односторонней или двусторонней СВО. Продолжительность гипертермии у больных с двусторонней СВО (17,0±0,64 дн.) (t=13,7, p<0,05) была больше, чем в других группах, что, вероятно, обусловлено тяжестью инфекции мочевыводящих путей.

Инфекция мочевых путей во время беременности часто сопровождается циститами, острым пиелонефритом, в редких случаях развитием грозного осложнения – уросепсиса [5,6,9,13]. При анализе мочи у беременных с двусторонней СВО выявлено значительно меньшее количество лейкоцитов (53846,2±20472,66), чем в других группах, что, возможно, свидетельствовало о «ложной» низкой лейкоцитурии, обусловленной полным блоком мочеточников. У больных с ИМВП наблюдалась аналогичная картина. Это согласовывалось с анализами крови у пациенток с двусторонней СВО, у которых количество лейкоцитов было значительно больше (14,9±2,00 10<sup>9</sup>/л) (t=2,3, p<0,05), чем в остальных группах. Биохимические показатели крови не имели значимых отличий от нормы.

Длительность пребывания в стационаре также была большей у пациенток с двусторонней СВО (4,13±1,18 дня).

**Заключение**

Градации степени тяжести течения уретерогидронефроза, осложненного суправезикальной обструкцией, при беременности, на основании проведенных исследований показала, что полученные нами данные подтверждают мнение других авторов [6,8,12] о том, что оптимальной тактикой лечения этого заболевания является установление нефростомического дренажа [12], обеспечивающего скорейшую коррекцию ИМВП.

Беременным с двусторонней суправезикальной обструкцией требуется более тщательное, углубленное обследование и внимание, ранние сроки госпитализации для коррекции скрытой ИМВП с целью предотвращения грозных осложнений в виде острого пиелонефрита, уросепсиса и оперативного вмешательства (установка нефростомического дренажа, стентирование мочеточников, нефрэктомия).

Клиническая медицина

## Литература

1. Островский В., Свитич Ю., Вебер В. Лейкоцитарный индекс интоксикации при острых гнойных и воспалительных заболеваний легких // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. – 1983. – Т. 131, №11. – С. 21-24.
2. Bohnet J. Intravenous urography // Rev. Med. Suisse Romande. – 1981. – Vol. 101, №8. – P. 595-597.
3. Dahl J. Problems of hospital infections in modern obstetrics and their effect on the urinary tract // Z. Arztl. Fortbild. (Jena). – 1979. – Bd. 73, №13-14. – S. 680-681.
4. Dell'Atti L. Our ultrasonographic experience in the management of symptomatic hydronephrosis during pregnancy // J. Ultrasound. – 2016. – Vol. 19, №1. – P. 1-5.
5. Easter S.R., Cantonwine D.E., Zera C.A. et al. Urinary tract infection during pregnancy, angiogenic factor profiles, and risk of preeclampsia // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 214, №3. – P. 387e1.
6. Eppes C. Management of Infection for the Obstetrician/Gynecologist // Obstet. Gynecol. Clin. North Amer. – 2016. – Vol. 43, №4. – P. 639-657.
7. Grosjean J., Cannie M., de Meyer J.M. Physiological hydronephrosis in pregnancy: Occurrence and possible causes. An MRI study // Prog. Urol. – 2017.
8. John H., Vondruska K., Sulser T. et al. Ureteral stent placement in hydronephrosis during pregnancy // Urologe A. – 1999. – Vol. 38, №5. – P. 486-489.
9. Lee M., Bozzo P., Einarson A., Koren G. Urinary tract infections in pregnancy // Canad. Fam. Physician. – 2008. – Vol. 54, №6. – P. 853-854.
10. Peake S.L., Roxburgh H.B., Langlois S.L. Ultrasonic assessment of hydronephrosis of pregnancy // Radiology. – 1983. – Vol. 146, №1. – P. 167-170.
11. Peer A., Strauss S., Witz E. et al. Use of percutaneous nephrostomy in hydronephrosis of pregnancy // Europ. J. Radiol. – 1992. – Vol. 15, №3. – P. 220-223.
12. Simsir A., Kizilay F., Semerci B. Comparison of percutaneous nephrostomy and double J stent in symptomatic pregnancy hydronephrosis treatment // Turk. J. Med. Sci. – 2018. – Vol. 48, №2. – P. 405-411.
13. Szweda H., Jozwik M. Urinary tract infections during pregnancy – an updated overview // Dev. Period. Med. – 2016. – Vol. 20, №4. – P. 263-272.

## ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ОСЛОЖНЕННОЙ СУПРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТОРОНЫ ПОРАЖЕНИЯ ВЕРХНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Хасанов М.М., Мухтаров Ш.Т.

**Цель:** изучение особенностей течения осложненной суправезикальной обструкции у беременных в зависимости от стороны поражения почек. **Материал и методы:** проведено ретроспективное изучение историй болезни 259 беременных женщин в возрасте от 16 до 42 ( $23,9 \pm 0,12$ ) лет. **Результаты:** изучение длительности заболевания показало, что у пациенток с единственной почкой она статистически значимо ( $p < 0,05$ ) продолжительнее и составляет  $5,5 \pm 2,7$  дня. У пациенток с правосторонним поражением оно было равно  $0,7 \pm 0,07$  дня ( $t=7,97$ , ДИ –  $3,61-5,99$ ), с левосторонним ( $2,8 \pm 1,4$ ) –  $1,1 \pm 0,33$  дня ( $t=3,28$ , ДИ –  $1,69-6,99$ ). **Выводы:** беременным с двусторонней суправезикальной обструкцией требуется более тщательное, углубленное обследование, срочная госпитализации для коррекции скрытой инфекции мочевыводящих путей с целью предотвращения грозных осложнений в виде острого пиелонефрита, уросепсиса, предупреждения оперативного вмешательства (установка нефростомического дренажа, стентирование мочеточников, нефрэктомия).

**Ключевые слова:** беременность, суправезикальная обструкция, инфекция мочевыводящих путей, сторона поражения почек.



**ОРГАНИЗМДА САРФ БЎЛГАН ҚУВВАТНИ АНИҚЛАШ  
ВА УНИ ҲОЗИРГИ ЗАМОН ГИГИЕНИК ТАҲЛИЛИ.**

Бахридинов Ш.С., Низамов А.К., Хайитов Ж.Б.

**СОВРЕМЕННАЯ ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА  
ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ЗАТРАТ ПИТАНИЯ ОРГАНИЗМА**

Бахридинов Ш.С., Низамов А.К., Хайитов Ж.Б.

**MODERN HYGIENIC ASSESSMENT  
OF ENERGY EXPENDITURE OF NUTRITION**

Bakhrudinov Sh.S., Nizamov A.K., Khaitov Zh.B.

Тошкент тиббиёт академияси

**Цель:** изучение энергетических затрат и энергетической ценности пищи у населения Ташкентской области. **Материал и методы:** проводились гигиенические исследования с целью оценки общих энергетических затрат питания и основного обмена у населения. **Результаты:** определение общих энергетических затрат с помощью метода хронометрии показало, что с учетом коэффициента физической активности они составляют около 2203 калорий, при этом общие энергетические затраты составляют 2114- 2422 калорий. **Выводы:** сравнительная оценка данных, полученных двумя использованными методами, указывает на отсутствие статистически достоверных различий ( $p \geq 0,05$ ).

**Ключевые слова:** калория, энергетические затраты, энергетическая ценность пищи, энергетический баланс, основной обмен, хронометражный метод, специфически динамическое действие пищи, коэффициент физической активности.

**Objective:** to study the energy costs and energy value of food from the population of the Tashkent region. **Material and methods:** hygienic studies were conducted to assess the overall energy expenditure of food and the main exchange among the population. **Results:** determination of total energy costs using the chronometry method showed that, taking into account the coefficient of physical activity, they make up about 2203 calories, while total energy costs are 2114-22422 calories. **Conclusions:** a comparative assessment of the data obtained by the two methods used indicates that there are no statistically significant differences ( $p \geq 0.05$ ).

**Keywords:** calorie, energy costs, energy value of food, energy balance, basal metabolism, time-keeping method, specifically dynamic action of food, coefficient of physical activity.

Ибн Сино таълимотида қувват маркази асосий органларни таркибида бўлади ва уларни маркази қувватни бошқаради дейилади [1]. Аллома юракда руҳ мавжуд бўлиб иссиқлик ва қувват ажратиши бошқарилади деб эътироф қилади, юракдан кейингиси қон бўлиб, кейинги ўринларда жигар, ўпка ва бошқа органлар туради. Ибн Сино таърифича қувват ва таъсир ёнма-ён туради, қувват таъсир натижасида, таъсир эса қувват натижасида пайдо бўлади. Қувват 3 хил турга бўлиниши таъкидланади. Биринчиси нафсоний қувват, иккинчиси табиий қувват ва учинчиси ҳаётий қувват. Нафсоний қувват маркази мия бўлса, табиий қувватни маркази эса мюк деб ифода қилинади. Албатта Ибн Сино илмий – маданий меросини ўрганиш аҳамияти беқиёс. [3].

Қувват тушунчаси ҳозирги замон таҳлилига кўра бошқариладиган қувват ва бошқариб бўлмайдиган қувват таснифи мавжуд [5]. Қувват бирлиги калорияларда ўлчанади. Бошқариб бўлмайдиган қувват сарфига асосий алмашинувга кетган қувват тушунилади. Асосий қувват сарфи деганда юрак қон-томир тизими ишлашига, ўпка ва нафас олиш тизимига,

ошқозон ва ҳазм тизими, жигар ва ўт ишлаб чиқариш тизими, буйрак ва сийдик ажратиш тизими, ички безлар ишлаб чиқариш фаолияти учун кетган қувват тушунилади. Россия олимлари тамонидан меҳнат интенсивлигини ҳисобга олган ҳолда жисмоний фаолият коэффициенти (ЖФК) ишлаб чиқилган. Асосий модда алмашинувга кетган қувватни катталигини, жисмоний фаоллик коэффициентига кўпайтирсак умумий қувват сарфи ҳосил бўлади.

**Тадқиқот мақсади**

Аҳоли турли гуруҳларида умумий қувват сарфини аниқлаш Тошкент вилояти, Янгийўл тумани аҳолиси орасида олиб борилди. Жами 50 киши ўрганилди. Умумий қувват Жаҳон соғлиқни сақлаш (ЖСС) ташкилоти тамонидан тақлиф қилинган 24 – соатли хронометраж усули асосида аниқланди, бунда 24 соатдаги ҳар бир фаолият тури аниқлаб олинди ва вақтлари белгиланади.

Ҳисоблаш йўли билан асосий модда алмашинувини аниқлаш Харрис-Бенедикт тенгламаси ёрдамида аниқланди.

1.АМАэркак =66,0+13,7 М+5Р-6,8В;±

2.АМАаёл =65,5+9,6 М+1,8 Р-4,5В;

Формулани изоҳи; асосий модда алмашинув, 66, 66,5 регрессия коэффициенти, М - тана вазни – кг да, Р- буй метрда, В - ёши. Умумий қувватни аниқлаш учун жисмоний фаоллик коэффицентини аниқлаш орқали амалга оширилди. Королев А.А. (2008) [4]. таклиф этган 1,4-1,7 коэффицентлардан фойдаланилди.

Олинган натижалар. Ўрганилаётган аҳоли ёши 21-25 ёшни ташкил қилди. Асосий модда алмашинувни аниқлаш учун антропометрик кўрсаткичлар қўйидагиларни ташкил қилди; вазн 52-64 кг, ўртача 58±0,6, буй 160-182 см, ўртача 171±9,1 атрофида аниқланди. Асосий модда алмашинув бўйича олинган натижалар таҳлили шуни кўрсатдики, бу кўрсаткич эркаларда 1510-1730, ўртача 1605±10 каллорияни, аёлларда эса 1200-1500, ўртача 1350±12 каллорияни ташкил қилди. Жисмоний фаоллик нисбати асосий назоратга олинганлар педагоглар ва талабалар бўлгани учун 1,4 тенг қилиб олинди. Шундай қилиб умумий қувват сарфи даражаси эркаларда 2114- 2422 каллорияни, ўртача 2245, аёлларда 1680 -2100, ўртача 1890 каллорияни ташкил қилди.

Солиштириш учун умумий қувват сарфини хронометраж усулида аниқлаш натижалари 1- жадвалда берилган.

Жадвал 1.

Аҳоли турли гуруҳларида қувват сарфини хронометрик усулда аниқлаш.

Фаолият	Вақт сарфи	Меъёри (1-соатда сарф бўлган кал.)	Қувват қиймати. (кал )
Уйқу	7 с	65	455
Ювениш	30 дақ	102	71,4
Ишга бориш	30 дақ	99	49
Хизмат иши	8 соат	112	56
Ишдан қайтиш	30 дақ	106	848
Тушлик	1 с	112	56
Дам олиш	1 с	100	100
Китоб ўқиш	3 с	85	255
Дам олиш	1 с	90	90
Кечки овқат	30 дақ	100	50
Уй иши ёки сайр	30 дақ	157	78,5
	1,0	95	95
Жами:	24 с		2203

### Муҳокома

ЖССТ маълумотида кўра (2003-йил Женева, Швецария) рационни жон бошига қувват қиймати жаҳон миқёсида 1964-1966 йилда 2358 ккал, - йилда жон бошига қувват ривожланаётган мамлакатларда 2054 ккал, Лотин Америкасида 2393ккал, Шарқий Осиёда 1957ккал, саноати ривожланган мамлакатларда 2945 ккал, яқин шарқда 2290ккал, иқтисоди ўзгараётган мамлакатларда 3222ккал. 1997-1999 йилларда эса дунёда 2803 ккал, ривожланаётган мамлакатларда 2681 ккал, яқин шарқда 3006 ккал, Лотин Америкасида 2681 ккал, Шарқий Осиёда 2824 ккал, саноати ривожланган мамлакатларда 3380 ккал, иқтисоди ўсаётган мамлакатларда 2109 ккални ташкил қилди. 2030 йил 3050 ккални, ривожланаётган давлатларда 2980 ккал, Яқин Шарқда 3070 ккални, Лотин Америкасида 3140 ккал ни, Шарқий Осиёда 2900 ккални, саноати юксалаётган мамлакатларда 3500 ккал, иқтисоди ўзгараётган мамлакатларда 3180 ккал ни ташкил қилиши кутилади. Шундай қилиб, жон бошига қувват қиймат даражаси ривожланаётган мамлакатларда 2681 ккалдан 2906 ккалгача, иқтисоди ривожланган давлатларда 3380 ккални ташкил қилади. Асосий мод-

да алмашинувини аниқлаш умумий фаолият қувват сарфини аниқлашга имкон беради. 1-жадвалда келтирилган умумий қувват сарфини аниқлаш натижалари жаҳон ва МДХ (мустақил давлатлар ҳамдўстлиги ) давлатларида тавсия қилинган миқдордан статистик фарқ қилмаслиги аниқланди. Ушбу олинган маълумотларни МДХ давлатларда қабул қилинган қувват эҳтиёжи билан солиштирсак 15-24 ёшда 280 ккал, 25-29 ёшда 360 ккал, 30-39 ёшда 142 ккал, 40-49 ккал 200 ккал, 50-59 ёшда 460 ккал, 60 ёшда ошганда қувват эҳтиёжи 126 ккал фарқ қилиши қайд қилинди. Бу аниқланган фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятга эга эмас. Ўзбекистонда ва мустақил давлатлар ҳамдўстлиги мамлакатларида соғлом ва рационал овқатланишни ташкиллаштириш бўйича, қўйидаги тавсиялар ишлб чиқилган. 1.Кунлик рационни идеал мутаносиблик нисбати 1:1:4 эришиш. 2.Кунлик рационда сабзот меваларни 400г етказиш 3.Кунлик рацион таркиби жиҳатидан организмдаги ферментлар тизими мослигига эришиш. 4. Кунлик рациондаги туз миқдори 5 граммдан ошмаслигига эришиш. 5. Тўғри овқатланиш қоидаларига риоя қилиш. 6. Транс-изомер ёғлар (кулинар, маргарин) чегаралаш. 7. Оқсилни янги манбаларини топиш, семиришни олдини олиш учун тана вазни индексига риоя қилиш. [6, 2].

### Хулосалар

1. Овқатланиш ҳолатини хронометраж усули билан баҳолаганда умумий қувват 2203 ккал тенг бўлди, бу санитар меъёрлардан, статистик нуқтаи назардан фарқ қилмайди (  $P \geq 0,05$ ).

2. Асосий модда алмашинув бўйича олинган натижалар таҳлили шуни кўрсатдики ёшлар ўртасида бу кўрсаткич эркаларда 1510-1730 каллорияни, аёлларда эса 1200-1500 каллорияни ташкил қилди.

3.Жисмоний фаолият коэффицентини асосида ҳисоблаганда, умумий қувват сарфи даражаси эркаларда 2114- 2422 каллорияни, аёлларда эса 1680 -2100 каллорияни ташкил қилди.

### Адабиётлар

1. Абу Али Ибн Сино, Тиб қонунлари, // Тузувчилар Каримов У., Хикматуллаев Х., // Абдулло Қодирий номидаги халқ мероси нашриёти, 1993.- 306 б.

2. Алимухаммедов Д.И., Шайхова Г.И./ Пищевая и биологическая ценность соевого белкового изолята //В сб: гигиенические аспекты охраны окружающей среды, укрепление здоровья и благополучие приоритетных направлений здравоохранения Республики Узбекистан. Тошкент 2014. – б.166-168.

3. Ибн Синонинг илмий маданий меросининг аҳамияти ва уни фан тараққиётидаги ўрни // Тезис ва мақолалар тўплами, Бухоро, 2017.- 289 бет.

4. Каримов Ш.И ва бошқалар , Соғлом овқатланиш – саломатлик мезони, Ўзбекистон нашриёти, Тошкент, 2015.- 328 б.

5. Касимова Д.А., Дўстов Б.И./ Ожирение как основной фактор риска развития сахарного диабета, медико - социальные проблемы распространенности сахарного диабета // В сб.: гигиенические аспекты охраны окружающей среды, укрепление здоровья и благополучие приоритетных направлений здравоохранения Республики Узбекистан. Тошкент 2014. – б.179-181.

6. Королев А.А. Гигиена питания, / Учебник для студентов высших учеб. заведений /- М. : Издательский центр «Академия». -2008.- 528 б.

---

**ОРГАНИЗМДА САРФ БЎЛГАН ҚУВВАТНИ АНИҚЛАШ ВА УНИ ҲОЗИРГИ ЗАМОН ГИГИЕНИК ТАҲЛИЛИ.**

Бахридинов Ш.С., Низамов А.К., Хайитов Ж.Б.

**Мақсад:** Тошкент вилояти аҳолиси орасида қувват сарфини ва озиқ-овқатнинг қувват қийматини аниқлаш. **Материал ва усуллар:** аҳолининг овқатланиш ва умумий метаболизмнинг умумий қувват сарфини баҳолаш учун гигиеник тадқиқотлар ўтказилди. **Натижа:** қувват сарфини аниқлаш хронометраж усули-

да ўтказилди. умумий олинган қувват сарфи 2203 каллорияни ташкил қилди, жами қувват сарфи эса 2114-2422 калория. **Хулоса:** иккала усулда олинган маълумотларнинг қиёсий баҳоси статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар йўқлигини кўрсатади ( $p \geq 0,05$ ).

**Калит сўзлар:** каллория, қувват сарфи, асосий модда алмашинувга кетган қувват, асосий метаболизм, хронометраж услуби, умумий специфик динамик, таъсир, жисмоний қувват сарфи коэффициенти.



## ЎЗБЕКИСТОННИНГ ЖАНУБИЙ ҲУДУДИДА АРГАЗИД КАНАЛАРИ ФАУНАСИ ВА БИОЛОГИЯСИ

Мирзаева А.У., Акрамова Ф.Д., Умркулова С.Х., Султонова С.Ф.

## БИОЛОГИЯ И ФАУНА АРГАЗИДОВЫХ КЛЕЩЕЙ НА ЮЖНОЙ ТЕРРИТОРИИ УЗБЕКИСТАНА

Мирзаева А.У., Акрамова Ф.Д., Умркулова С.Х., Султонова С.Г.

## FAUNA AND BIOLOGY OF THE ARGASID TICKS IN THE SOUTH PARTS OF THE UZBEKISTAN

Mirzaeva A.U., Akramova F.D., Umrkulova S.Kh., Sultanova S.G.

ЎзР ССВ Вирусология илмий текшириш институти,  
ЎзР ФА Зоология институти

**Цель:** изучение фауны эктопаразитов клещей животных и людей. **Материал и методы:** собрано 158 образцов по птицеводству и 55 образцов по животноводству на южных территориях Кашкадарьинской и Сурхандарьинской областей Узбекистана. **Результаты:** в результате проведенных исследований биогеоценоза южных территорий Узбекистана было выявлено 7 видов, относящихся к 2-м семействам и 2-м родам клещей аргазид: *Argas persicus*, *A. reflexus*, *A. vespertilonis*, *Ornithodoros papillipes*, *O. tartakovskiy*, *O. cholodkovskiy*, *O. lahorensis*. **Выводы:** доминирующим видом является *A. persicus* из семейства *Argas* (87,6%), динамика сезонного роста клещей на примере данного вида можно определить.

**Ключевые слова:** клещ, эктопаразит, фауна, биология.

**Objective:** to research the fauna of the ectoparasites of the human and animals. **Materials and methods:** The materials has been gathered from the 158 poultry and 55 livestock farms of the southern regions (Kashkadarya and Surkhandarya) of the Uzbekistan. **Results:** 7 types related to the 2 family and 2 genus of the Argasid ticks has been found based on the results of the research provided in the biogeocenosis of the southern territories of the Uzbekistan: *Argas persicus*, *A. reflexus*, *A. vespertilonis*, *Ornithodoros papillipes*, *O. tartakovski*, *O. cholodkovski* and *O. lahorensis*. **Conclusion:** *A. persicus* turned out to be dominant (87.6%) by the number related to the general amount of the ticks belonging to the family of *Argas*, also we can see that the seasonal changes in the number of the ticks' prevalence that exactly this type of ticks are clearly prevails.

**Key words:** Tick, ectoparasite, fauna, biology

Иходоидеа катта оиласи каналари умуртқали ҳайвонларнинг, шу билан бирга одамларнинг ҳам вақтинчалик облигат эктопаразитлари – юқори ихтисослашган қон сўрувчи бўғимоёқлилар гуруҳини ташкил қилади. Ушбу гуруҳ икки - *Ixodidae* ва *Argasidae* оила вакиллари ташкил топган.

МДХ (мустақил давлатлар ҳамдўстлиги) давлатларида иходоидларнинг 100 га яқин тури аниқланган, дунё фаунасида эса 895 турни ўз ичига олади [1,4]. Иходоид каналарининг амалий аҳамияти қишлоқ хўжалиги ва овладиган ҳайвонлар эктопаразитлари кўплаб юқумли ва паразитар касалликлар қўзғатувчиларининг ташувчилари сифатида зоологлар, паразитологлар, энтомологлар, ветеринария ва тиббиёт соҳаси мутахассислари диққатини жалб этиб келган.

Дунёнинг бир қанча илмий ва таълим муассасалари тадқиқотчилари томонидан амалга оширилган кўп сонли ишларнинг асосий мазмуни қон сўрувчи иходоид каналарининг ҳайвонлар ва одамлар трансмиссив касалликлар қўзғатувчиларини тарқалишидаги иштирокининг турли жиҳатлари ва уларнинг ҳужумидан ҳимояланиш йўларини ишлаб чиқишдан иборат [1]. Шу билан бирга, эктопаразит сифатида зарар келтиришининг турли жиҳатлари ва паразит – ҳўжайин муносабатлари бирмунча суст ёритилмоқда. Аргазид каналари, асосан, ин-уя паразитлари бўлиб, уларнинг яшаш тарзи учун намлик ва ҳарорат нисбатан барқарор бўлиши лозим-

лиги аниқланган. Ихсод каналари – яйлов паразитлари ва баъзи ҳолларда, ин паразитлари ҳисобланади. Кўрсатилган гуруҳ каналари ҳаётидаги шу ва бошқа хусусиятлари бугунги кунда ушбу йўналишда олиб борилаётган деярли барча тадқиқотлар предметига айланган. ФАО маълумотларига кўра, эктопаразитлар ва шу жумладан, улар орқали юқувчи касалликлардан чорвачиликка етказиладиган зарар дунё миқёсида йилига 7 миллиард АҚШ доллари қийматида баҳоланмоқда [5]. Буларнинг барчаси иходоид каналари бўйича мавжуд адабиётларни умумлаштириш ва Ўзбекистоннинг қуруқликдаги умуртқали ҳайвонлари эктопаразитларига муносабати турига кўра тизимлаштиришни танқидий таҳлил қилиш учун асос бўлиб хизмат қилади.

Материал ва усуллар. Тадқиқот ишлари 2008-2017 йиллар давомида Ўзбекистоннинг жанубий ҳудудидаги (Қашқадарё ва Сурхондарё вилоятлари) 158 та паррандачилик ва 55 та чорвачилик (шахсий ёрдамчи ва фермер) хўжаликларида материаллар йиғилган. Сурхондарё ва Қашқадарё вилояти туманларида маршрут ва стационар усуллари ёрдамида йилнинг баҳор, ёз ва куз фаслларида олиб борилди.

Паррандалар, қушлар ҳамда сутэмизувчиларни текширув ишлари куннинг турли вақтларида товуқхона деворлари, таг қисми, умуртқалилар танасидан териб олинди. Каналар паррандалар танасидан маркерланган шиша ва оддий пластик идишларга йиғиб олинди. Уларнинг тур таркибини аниқлаш,

морфо-биологик хусусиятларини ўрганиш мақсадида идишлар ёрлиқланди. Морфологик текширувлар учун йиғилган кана намуналари шиша идишларда, 70% ли этил спирти эритмасида сақланди.

Натижада 2300 та парранда (товуқлар, куркалар), 630 – синантроп қушлар (каптарлар), 165 бош қорамол ва 278 – қўй ва эчкилардан кана намуналари йиғилди. Умумий материаллар 31856 нусхани ташкил этган ва текширилган. Жами йиғилган кана намуналаридан Argas авлодига мансуб *A. persicus* кенг тарқалган яъни 15609 (49%) ни ташкил этган. *Ornithodoros* авлод каналаридан *O. lahorensis* 3185 (10%) ва *O. papillipes* 2867 (9%) ни ташкил этган. *O. cholodkovskiy* кана тури *Ornithodoros* авлоди кана намуналари орасида кам тарқалганлиги билан ажралиб турибди.

Ўзбекистон жанубида Argasidae оиласига мансуб Argas авлоди 72.9% (23232 нусха) ва *Ornithodoros* авлод 27.1% (8633 нусха) ни ташкил этганлиги аниқланди.

#### Натижалар.

Ўзбекистоннинг жанубий биогеоценозларида олиб борилган изланишлар натижаларига асосланган

ҳолда, аргазид каналарининг 2 авлод ва 2 кенжа оилага мансуб бўлган 7 тури аниқланди: *Argas persicus*, *A. reflexus*, *A. vespertilionis*, *Ornithodoros papillipes*, *O. tartakovskiy*, *O. cholodkovskiy*, *O. lahorensis*. Аниқланган аргазид каналари турлари вақтинчалик облигат гематофаглар ҳисобланади ва ўрганилган ҳудудда кенг тарқалган бўлиб, ушбу ҳудудда Argas авлоди каналари уч тур: *A. persicus*, *A. reflexus* ва *A. vespertilionis* иборат. Қайд этилган турлар қушлар ва сут эмизувчиларда бирдек паразитлик қилиши мумкин. *A. persicus* тури текислик ва тоғолди ҳудудларида жуда кенг тарқалган бўлиб, хонаки паррандаларнинг зарарланиш даражаси 10.1 - 84.6% гача ўзгариб туради. Инвазия интенсивлиги 7-147 нусхани ташкил этади. Ушбу турлар орасида *A. persicus* қушлар эктопаразити сифатида доминантлик қилади (расм.1). Йиғилган намуналарда *Ornithodoros* авлоди 4 тур: *O. papillipes*, *O. tartakovskiy*, *O. cholodkovskiy* ва *O. lahorensis* ташкил топган. Улар ҳайвонларда, шунингдек, чорвачилик ва паррандачилик иншоотларида қайд этилган.



Расм.1. *Argas persicus* Oken, 1818 канасининг қорин ва елка томонидан қўриниши

Мазкур турлар популяциялари Қашқадарё ва Сурхондарё вилоятларида бир хил тарқалган. *O. papillipes* ва *O. lahorensis* турлари ушбу ҳудудда кенг тарқалган.

*O. lahorensis* ўрганилган ҳудудда, асосан, қўйларда кўп учраши кузатилди ва уларда энцефалит касалли-

гининг юзага чиқишида асосий омиллардан бири бўлиб ҳисобланмоқда. Каналарнинг аксарияти қўйлар қишлар учун мўлжалланган биноларда ва қисман қорамол ва отлар тўпланган жойларда қайд этилди. Ҳозирги кунда - *O. lahorensis* қўй ва бошқа уй ҳайвонларнинг жиддий эктопаразитлари ҳисобланади.



Расм.2). а) *Ornithodoros lahorensis* Neumann, 1908 канасининг қорин ва елка томонидан қўриниши; б) *Ornithodoros lahorensis* канаси биотопи ва зарарланган ҳўжайини





– 9.69 %, *A. vespertilionis* эса 2.69% ни ташкил этади. Табиий шароитда, мос равишда каптар ва кўршапалакларнинг паразити ҳисобланган сўнгги икки турнинг паррандалар ва куркаларда учраши ўзига хос паразитликни бошқа хўжайин муносабати шаклланишининг кўринишидир. Шу туфайли Ўзбекистоннинг урбанлашган жанубий ҳудудларида тарқалган *Argas* авлодига мансуб уч турнинг сони нисбатини аниқлаш бўйича тадқиқотлар ўтказилди (жадвал 4).

**Жадвал 4.**  
***Argasidae* оиласи каналарининг хонаки парранда ва каптарларни зарарлаш миқдори**

Парранда ва каптарлар сони	Кана намуналари сони	Argasidae оиласига мансуб кана турлари			Умумий зарарланиш миқдори, %
		<i>A. persicus</i>	<i>A. reflexus</i>	<i>A. vespertilionis</i>	
Товуқ (n=800)	13182	11911	913	358	84,6
Курка (n=550)	1561	1147	380	34	10,1
Каптар (n=630)	825	580	217	28	5,3
Жами:	15568	13638 (87,6%)	1510 (9,7%)	420 (2,7%)	100

Келтирилган маълумотлардан хулоса қилиш мумкинки, *A. reflexus* ва *A. vespertilionis* турларининг вакиллари қулай шароитларда бошқа турдаги ҳайвонларда ҳам паразитлик қилиши мумкин.

Тадқиқотларда хонаки паррандалар ва каптарлар танасида *Argas* авлодига мансуб каналар личинкалари сони июнь – июль ойларида товуқларда 25 - 54 тагача, жўжалар танасида 12 - 31, каптарлар танасида 9 - 23 тагача ташкил этиши кузатилди. Оч ҳолатдаги личинкалар, асосан, баҳор фаслининг иссиқ кунларида фаол бўлиб, уларнинг тадқиқот олиб борилган ҳудудларда, товуқхона деворларида кўп учрашини кузатиш мумкин.

Баъзи ҳолатларда товуқхона иншооти деворлари ёриқларида, одам яшайдиган хонадонларда, кийимлар орасида, ёғоч буюмлари тирқишларида ва шунга ўхшаш жойларда кузатилди. Бунда каналарнинг нафақат иншоотнинг ички қисмида, балки унинг ташқи деворларида ҳам кузатилиши ўзига хосдир.

Олинган натижа таҳлиллари шуни кўрсатадики, *A. persicus* канасининг йил фасллари бўйича кўпайиш динамикасида паррандалар танасида личинкалар сон миқдори баҳор-ёз-куз фаслларида йиғилган намуна миқдорига нисбатан ўртача 29.9% ни ташкил этади [3]. Сурхондарё вилояти Денов тумани “Ш.Худойназаров” номли сув истеъмол қилувчи уюшмаси ҳудудида жойлашган товуқлар сақланадиган иншоотларда каналар билан зарарланиш юқори ҳолати июль – август – сентябрь ойларига тўғри келиши қайд қилинди (жадвал 5).

**Жадвал 5.**  
***Argas persicus* канасининг йил фасллари бўйича турли хил ривожланиш босқичларида сон динамикаси**

Фасллар (ойлар)	Каналарнинг турли ривожланиш босқичлари		
	Личинка, %	Нимфа, %	Имаго, %
Баҳор (март - апрель)	93 (47.9)	54 (27.9)	47 (24.2)
Ёз (июнь - июль)	153 (44.1)	67 (19.3)	127 (36.6)
Куз (сентябрь - октябрь)	41 (9.79)	132 (31.5)	246 (58.7)

**Изоҳ:** Сурхондарё вилояти Денов тумани Ш.Худойназаров СИУ ҳудудида жойлашган товуқхоналардан турли хил ривожланиш босқичларидан кана намуналари йиғилган.

Шунингдек, *A. persicus* нинг имаго босқичидаги индивидлари баҳор-ёз-куз фаслларида йиғилган умумий кана намуналари сон миқдорига нисбатан ўртача 43.7% ни ташкил қилиши аниқланди. Турли хил нимфа босқичидаги намуналар йил фасллари бўйича йиғилган умумий кана миқдорига нисбатан 26.3% кўрсаткични намён этди. *Argas* каналари, асосан, баҳордан куз фаслига қадар фаол ривожланиши, қиш фаслида ҳам барча ривожланиш босқичлари мавжуд бўлишини таъкидлаш жоиз. Паррандаларнинг *Argas* авлодига мансуб каналар билан ёппасига зарарланиш ҳоллари, асосан, каналарнинг личинкалик босқичида кузатилиб, бунда товуқ, куркаларнинг ҳолсизланиши, тухум қўйиш қобилятининг сусайиши ва ҳатто нобуд бўлиши билан кузатилади.

#### Хулоса

1. Тадқиқот ишлари олиб борилган ҳудудларда *Argas* авлодига мансуб каналарнинг умумий сон миқдорига нисбатан *A. persicus* тури доминант ҳисобланади яъни умумий йиғилган кана намуналарига нисбатан (87.6%) ни ташкил этди.

2. *A. persicus* канасининг йил фасллари бўйича кўпайиш динамикасида паррандалар танасида личинкалар сон миқдори баҳор-ёз фаслларида, имаго босқичидаги индивидлари ёз-куз фаслларида максимал миқдорда бўлиши кузатилди.

3. Тадқиқотларда хонаки паррандалар ва каптарлар танасида *Argas* авлодига мансуб каналар личинкалари сони июнь - июль ойларида товуқларда 25 - 54 тагача, жўжалар танасида 12 - 31, каптарлар танасида 9 - 23 тагача ташкил этиши кузатилди.

#### Адабиётлар

1. Балашов Ю.С. Паразито-хозяйственные отношения членистоногих с наземными позвоночными. – Ленинград, Наука, 1982. – 345 С.
2. Куклина Т.Е. Фауна иксодовых клещей Узбекистана. - Ташкент, Фан, – 1976. – 146 с.
3. Мирзаева А.У. Жанубий Ўзбекистон шароитида *Argasidae* каналари паразитар тизимининг шаклланиш хусусиятлари.: Автореф. дисс. ... фалсафа доктори (биология) – Тошкент, 2018.-23 с.
4. Guglielmone A.A., Robbins R.G., Apanaskevich D.A., Petney T.N., Estrada-Pena A., Horak I.G., Shao R., Barker S.C. The Argasidae, Ixodidae and Nuttalliellidae (Acari: Ixodidae) of the world: a list of valid species names // Zootaxa, 2010. – V. 2528. – P. 1-28.
5. Harrow I.D., Gratton K.A.F., Evans N.A. Neurobiology of arthropod parasites // J. Parasitology. 1991. – V. 102. – P. 59-69.

#### ЎЗБЕКИСТОННИНГ ЖАНУБИЙ ҲУДУДИДА АРГАЗИД КАНАЛАРИ ФАУНАСИ ВА БИОЛОГИЯСИ

Мирзаева А.У., Акрамова Ф.Д., Умрқулова С.Х., Султонова С.Ф.

**Мақсад:** ҳайвон ва одамларнинг эктопаразит каналарини фаунасини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** Қашқадарё ва Сурхондарё вилоятларининг жанубий ҳудудидаги 158 та паррандачилик ва 55 та чорвачилик хўжаликларида маълумотлар йиғилган. **Натижа:** Ўзбекистоннинг жанубий ҳудудларининг биогеоценозларида олиб борилган изланишлар натижаларига асосланган ҳолда, аргазид каналарининг 2 оила ва 2 авлодга мансуб бўлган 7 тури аниқланди: *Argas persicus*, *A. reflexus*, *A. vespertilionis*, *Ornithodoros papillipes*, *O.*

Гигиена, санитария и эпидемиология



**МЕТОДОЛОГО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИНТЕГРИРОВАННОЙ КОМПЬЮТЕРНО-ИНФОРМАЦИОННОЙ ТЕХНОЛОГИИ МОНИТОРИНГА И ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ В СПОРТИВНЫХ ШКОЛАХ**

Марасулов А.Ф., Базарбаев М.И.

**СПОРТ МАКТАБЛАРИГА ЖАЛБ ҚИЛИНГАН БОЛАЛАР ВА ЎСМИРЛАРНИНГ САЛОМАТЛИГИНИ КОМПЛЕКС НАЗОРАТ ҚИЛИШ ВА КОМПЬЮТЕР-ИНФОРМАЦИОН ТЕХНОЛОГИЯЛАРНИ МОНИТОРИНГ ҚИЛИШ БЎЙИЧА УСЛУБИЙ ВА НАЗАРИЙ КЎМАК**

Марасулов А.Ф., Базарбаев М.И.

**METHODOLOGICAL AND THEORETICAL SUPPORT FOR INTEGRATED COMPUTER-INFORMATION TECHNOLOGY MONITORING AND EVALUATION OF THE HEALTH OF CHILDREN AND ADOLESCENTS INVOLVED IN SPORTS SCHOOLS**

Marasulov A.F., Bazarbayev M.I.

*Тошкент тиббиёт академияси*

*Муаллифлар томонидан спорт мактабларида иштирок этаётган болалар ва ўсмирларнинг саломатлигини мониторинг қилиш ва баҳолаш учун комплекс компьютер-ахборот технологияларини жорий қилиш учун тавсия этилган ёндашув, ёш спортчининг соғлиғини мониторинг қилиш бўйича комплекс дастурни самарали амалга ошириш, жисмоний қобилиятларни баҳолаш ва жанговар санъатларнинг махсус бўлимлари учун болаларни танлаш бўйича биринчи босқич (1-2 йил) умумий жисмоний машғулотларга йўналтирилган ўқув жараёнини ташкил этиш учун асос бўлади. Буларнинг барчаси боланинг жисмоний машаққатларга тезроқ ва оптимал мослашишига ёрдам беради.*

**Калит сўзлар:** болалар, ёш спортчилар саломатлиги, тизимли ва функционал схема, мониторинг.

*The approach proposed by the authors for the implementation of an integrated computer-information technology for monitoring and assessing the health of children and adolescents in sports schools will form the basis for the effective implementation of a comprehensive health monitoring program for the young athlete, organizing the training process based on the results of physical ability assessment and selection of children martial arts, where the first stage (1-2 years) will be focused on the general physical otovlennosti.*

**Key words:** children, health of young athletes, structural-functional scheme, monitoring.

Одним из приоритетных направлений государственных программ Республики Узбекистан является развитие массового спорта, вовлечение в занятия физической культурой всех слоев населения с целью укрепления здоровья и изменения образа жизни. Доказательством этого служит разработка целого ряда законов и постановлений правительства и постоянно обновляющихся директивных документов (Закон РУз №513-ХІІ от 14.01.1992 г., ПМК РУз от 01.08.2007 г., УП №-1029 от 5.01.2009 г. и др.).

Благодаря особому вниманию со стороны государства к развитию массового спорта в стране, а также реализации правительственных программ по обеспечению материально-технической базы спортивных школ, в последние годы в республике значительно увеличилось число детей и подростков, занимающихся спортом и физической культурой. Для своевременной подготовки высококвалифицированных спортсменов и создания олимпийского резерва в стране функционирует более 505 спортивных школ разной направленности. В связи с ростом

численности детей и подростков, занимающихся спортом, особо актуальными становятся вопросы профессионального спортивного отбора, состояние и прогнозирование здоровья данного контингента лиц, разработка специальных профилактических и реабилитационных мероприятий для сохранения здоровья будущего поколения.

Известно, что систематическая спортивная тренировка способствует гармоничному развитию детей, повышает их умственную работоспособность, клеточный и гуморальный иммунитет и другие защитные свойства организма, развивает функциональную экономичность соматической и вегетативной нервной систем, расширяет диапазон функциональных возможностей. Однако в процессе тренировки необходимо выстраивать рациональные методики, учитывающие возрастные анатомо-физиологические особенности организма ребенка. Повышение эффективности оперативного контроля в процессе мониторинга здоровья и функционального состояния организма спортсмена свя-

зано с разработкой и внедрением в практику медицинского контроля простых и доступных методов функциональной диагностики, основанных на современных технологиях [1,2,24].

Специфика мышечной деятельности и направленность тренировочного процесса определяют закономерности и особенности диагностики, способствующей контролю адаптации ведущих в том или ином виде спорта систем и функций организма [6,17,21,22].

Правильно отобранные и наиболее информативные параметры, отражающие функциональные возможности физиологических систем, обеспечивающих работоспособность спортсменов с учетом специфики вида спорта и этапа подготовки, позволят оперативно оценить воздействие на здоровье тренировочных и соревновательных нагрузок, определить динамику формирования функциональных возможностей, оценить уровень тренированности, своевременно и дифференцированно предупредить возникновение донозологических и нозологических состояний и, в конечном итоге, способствуют повышению спортивных результатов [7,8,24,25].

В настоящее время в широких масштабах проводятся научные исследования, посвященные юношескому спорту в системе подготовки спортивных резервов [3,4,7,11-14,17,18,20]. В частности идет поиск рационального планирования режима нагрузок, эффективных методов воспитательной работы с юными спортсменами, разрабатываются модельные характеристики сильнейших спортсменов, структура тренировочных и соревновательных нагрузок на различных этапах многолетней подготовки, совершенствуется система комплексного контроля в управлении тренировкой юных спортсменов, совершенствуется система отбора и спортивной ориентации [5,9,10,15,16,19].

В связи с вышеизложенным актуальной проблемой становится разработка и использование интегрированной компьютерно-информационной технологии мониторинга и оценки состояния здоровья детей и подростков, занимающихся в спортивных школах. В первую очередь, как нам кажется, следует определиться в методолого-теоретических представлениях ее реализации.

Интегрированность компьютерно-информационной технологии в исследуемой проблеме определяется взаимосвязанной деятельностью следующих субъектов: дети и подростки, тренера, родители, врачи, администрация спортивной школы, ответственные специалисты хокимията, представители общественности и др.

Для реализации поставленной проблемы проводятся следующие медицинские обследования [23]: оценка показателей физического развития и уровня полового развития (биологический возраст); исследования: показателей сердечно-сосудистой системы (пульс, АД); показателей функционального состояния ССС (реакция на физическую нагрузку); показателя когнитивных функций ЦНС (скорость реакции); показателей вегетативной нервной системы; антропометрических показателей (длина тела, масса тела, кистевая динамометрия, окружность груд-

ной клетки в покое, на вдохе и на выдохе, калиперометрия; врачебно-педагогические наблюдения с целью уточнения характера тренировочного процесса, объема и интенсивности тренировочной нагрузки, ее адекватности состоянию занимающихся, а также выявления и регистрации отклонений в состоянии здоровья.

Медицинское обследование включает сбор общего и спортивного анамнеза, соматоскопическое и антропометрическое исследования с установлением степени половой зрелости по стадиям вторичных половых признаков.

Медицинское обследование включает также осмотр специалистов: терапевта, ортопеда, окулиста, отоларинголога, невропатолога, которые дают комплексную оценку состояния здоровья.

Компьютерно-информационное обеспечение технологии мониторинга и оценки состояния здоровья детей и подростков, занимающихся в спортивных школах, включает:

1 Структурно-функциональную схему интегрированной компьютерно-информационной технологии мониторинга и оценки состояния здоровья детей и подростков занимающихся в спортивных школах (см. схему 1);

2. Основные функции АРМа врача (см. схему 2);

3. Основные функции АРМа тренера (см. схему 3);

4. Структурно-функциональную схему АРМов и блоков интегрированной компьютерно-информационной технологии мониторинга и оценки состояния здоровья детей и подростков, занимающихся в спортивных школах (см. схему 4).

Для анализа формируемых баз данных, промежуточных и окончательных результатов будут применены методы многомерного анализа. С учетом вышеуказанных основных функций АРМов врачей и АРМов тренеров потребуются разработка соответствующих баз знаний и их формализация.

Предложенный нами подход к реализации интегрированной компьютерно-информационной технологии мониторинга и оценки состояния здоровья детей и подростков, занимающихся в спортивных школах, составит основу эффективной реализации:

- комплексной программы мониторинга состояния здоровья юного спортсмена, которая является необходимой для оценки состояния его здоровья и прогнозирования результатов [23];

- организации тренировочного процесса по результатам оценки физических возможностей (физическая работоспособность и МПК, психоэмоциональный статус и уровень физического развития по показателям индекса массы тела, силовой и жизненный индексы) юного спортсмена;

- отбора детей в специализированные секции спортивных единоборств в 6-7-летнем возрасте, где основное внимание на первом этапе (1-2 года) будет уделяться общей физической подготовленности. Это будет способствовать более быстрой и оптимальной адаптации ребенка к физическим нагрузкам;

- с целью выявления предпатологических состояний в репродуктивном здоровье юных спортсме-

нок обязательное проведение консультации гинеколога и ультразвуковое исследование органов малого таза у девочек и девушек, занимающихся спортом, при углубленном медицинском осмотре;

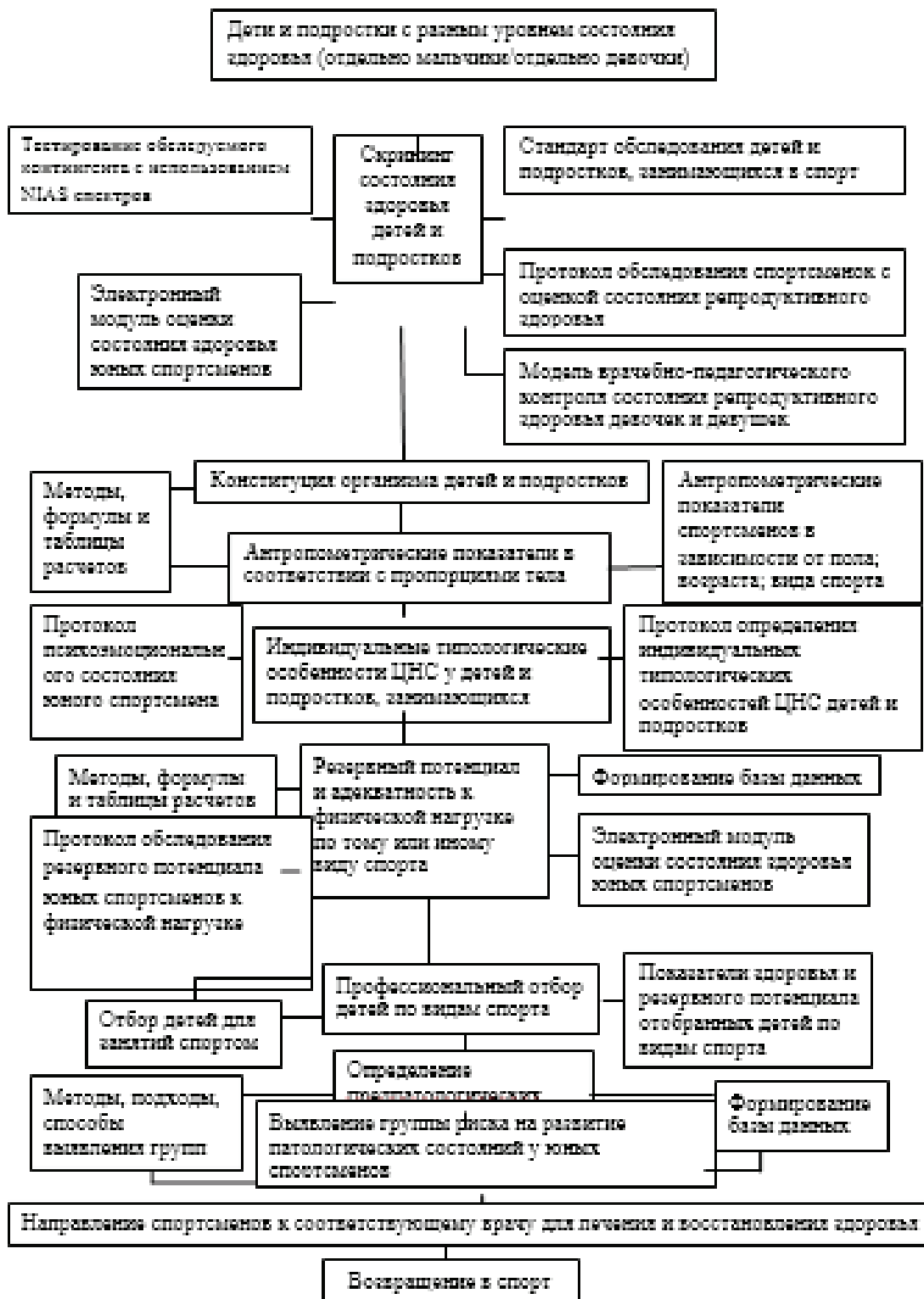
- при обследовании и отборе юных спортсменов проведение анализа вариабельности сердечного ритма, который является объективным, надежным и неинвазивным методом оценки состояния вегета-

тивной регуляции. Оценка показателей вариабельности сердечного ритма позволяет прогнозировать и осуществлять оперативный контроль функционального состояния организма юных спортсменов.

- не реже 2-3 раз в год проводить комплексную оценку физического развития, функционального состояния и психоэмоционального статуса юных спортсменов, занимающихся единоборствами.

Схема 1

Структурно-функциональная схема интегрированной компьютерно-информационной технологии мониторинга и оценки состояния здоровья детей и подростков, занимающихся в спортивных школах



В помощь  
практическому  
врачу

В общем виде основные функции АРМа врача могут быть представлены следующим образом (см. схему 2).

Схема 2



В общем виде основные функции АРМа тренера могут быть представлены нижеследующим образом (см. схему3).

Схема 3

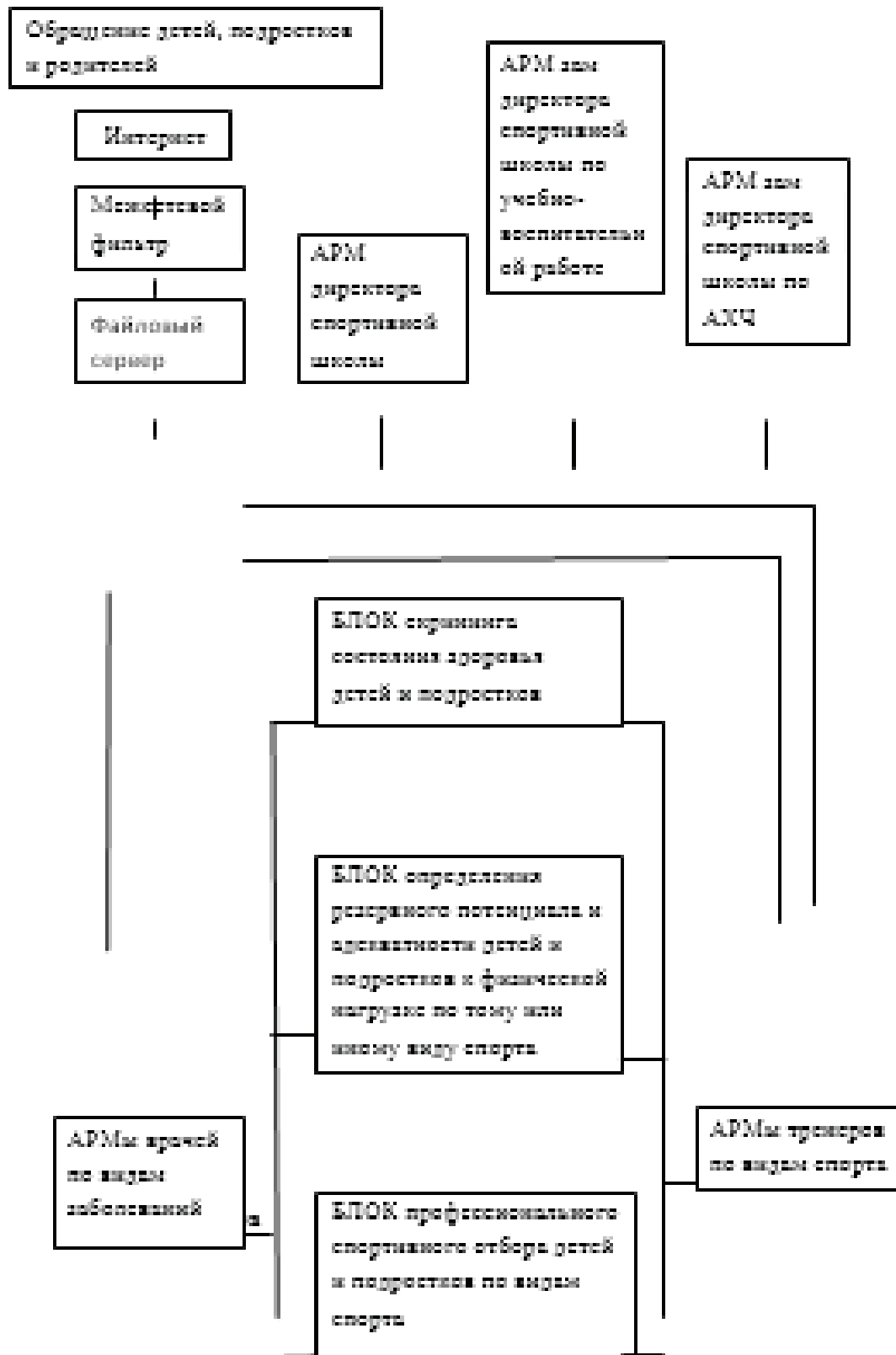


В помощь  
практическому  
врачу

С учетом вышеизложенного, можно представить нижеследующую структурно-функциональную схему АРМов и блоков интегрированной компьютерно-информационной технологии мониторинга и оценки состояния здоровья детей и подростков, занимающихся в спортивных школах (см. схему 4).

Схема 4

Структурно-функциональная схема АРМов и блоков интегрированной компьютерно-информационной технологии мониторинга и оценки состояния здоровья детей и подростков, занимающихся в спортивных школах



В помощь  
практическому  
врачу

## Литература

1. Алексеев А.В. Преодолей себя. Психическая подготовка спортсмена к соревнованиям. – М.: Советский спорт, 2007. – 280 с.
2. Гришенцев А.Ю. Аппаратно-программный комплекс оценки психофизиологического состояния человека путем анализа высокочастотных токов с поверхности кожных покровов: Автореф. дис. ... канд. тех. наук. – СПб, 2009. – 48 с.
3. Крефф А.Ф., Крефф М.Ф., Каню Ф. Женщина и спорт. – М.: Физкультура и спорт, 1986. – 143 с.
4. Круцевич Т.Ю. Моделирование гармоничности физического развития подростков // Физ. культура. – 2002. – №4. – С. 9-13.
5. Немиров А.Д. Информативность параметров вариабельности сердечного ритма у спортсменов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Ярославль, 2004. – 23 с.
6. Никитюк Б.А. Антропометрические критерии спортивного отбора // Теория и практика физ. культуры. – 1985. – №6. – С. 40-43,
7. Новокушнов И. Н. Специальная физическая подготовка футболистов различных игровых амплуа на этапе спортивного совершенствования: Автореф. дис. ... канд. пед. наук. – Волгоград, 2000. – 24 с.
8. Поляев Б.А. Роль амбулаторно-поликлинической и врачебно-физкультурной службы в формировании физического здоровья населения // Теория и практика оздоровления населения России: Материалы 2-го Нац. науч.-практ. конф. с междунар. участием – М.: Центр ЛФК и СМ Росздрава, 2004. – С. 219-220.
9. Савенков Г.И. Психологическая подготовка спортсменов в современной системе спортивной тренировки. – СПб: Физ. культура, 2007. – 180 с.
10. Сивицкий В. Система психологического сопровождения спортивной деятельности // Спортивный психолог. – 2007. – №1. – С. 37-42.
11. Солодков А.С., Сологуб Е.Б. Физиология человека: общая, спортивная, возрастная. – Изд. 3-е, испр. и доп. – М.: Сов. спорт, 2008. – 620 с.
12. Солопов И. Н. Оптимизация адаптации посредством направленных воздействий на дыхательную функцию // Проблемы оптимизации функциональной подготовленности спортсменов. – Волгоград, 2006. – Вып. 2. – С. 4-13.
13. Хрущев С.В. и соавт. Новый взгляд на старые проблемы женского спорта // Теория и практика физ. культуры. – 1996. – №2. – С. 56-58.
14. Шамардин А.А., Сучилин А.А., Цянь В. и др. Функциональная подготовка юных футболистов разных игровых амплуа на основе применения эргогенических средств: Учеб.-метод. пособие. – Волгоград: ВГАФК, 2006. – 57 с.
15. Шермухамедов А.Т. Анализ соревновательной деятельности футболистов 16-17 лет команды "Пахтакор" // Фан-спортга. – 2012. – №3. – С. 28-31.
16. Юров И. А. Психологическое тестирование и психотерапия в спорте. – М.: Советский спорт, 2006. – 163 с.
17. Brown C.N., Guskiewicz K.M., Bleiberg D. Athlete characteristics and outcome scores for computerized neuropsychological assessment: a preliminary analysis // J. Athlet. Train. – 2007. – Vol. 42, №4. – P. 515-23.
18. Cerin E., Barnett A. A procession analysis of basic emotions and sources of concerns as they are lived before and after a competition // Psychol. Sport Exercise. – 2006. – Vol. 7. – P. 1-21.
19. Cerin E., Szabo A., Hunt N., Williams C. Temporal patterning of competitive emotions: a critical review // J. Sports Sci. – 2000. – Vol. 18. – P. 605-626.
20. Filaire E., Alix D., Rouveix M., Le Scanff C. Motivation, stress, anxiety and cortisol responses in elite paragliders // Perceptual Motor Skills. – 2007. – Vol. 104. – P. 1271-1281.]
21. Filaire E., Sagnol M., Ferrand C., Maso F., Lac G. Psychophysiological stress in judo athletes during competitions // J. Sports Med. Physical Fitness. – 2001. – Vol. 41. – P. 263-268.]
22. Gaab J., Rohleder N., Nater U.M., Ehler U. Psychological determinants of the cortisol stress response: the role of anticipatory cognitive appraisal // Psychoneuroendocrinology. – 2005. – Vol. 30. – P. 599-610.]
23. Ismailov S.I., Usmanhodjaeva A.A., Bazarbaev M.I., Tulabaev A.K. The Indicators of Quality of Life in Athletes Enrolled in the College of Olympic Reserve. Global Journal of Medical Research: KInterdisciplinary. Type: Double Blind Peer Reviewed International Research Journal Publisher:Global Journals Inc. (USA). Online ISSN: 2249-4618 & Print ISSN: 0975-5888 Volume 17 Issue 5Version 1.0 Year 2017.
24. Kerr J.H., Wilson G.V., Bowling A., Sheahan J.P. Game outcome and elite Japanese women's field hockey players' experience of emotions and stress // Psychol. Sport Exercise. – 2005. – Vol. 6. – P. 251-263.
25. Thatcher J., Thatcher R., Dorling D. Gender differences in the pre-competition temporal patterning of anxiety and hormonal responses // J. Sports Med. Physical Fitness. – 2004. – Vol. 44. – P. 300-308.

**МЕТОДОЛОГО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИНТЕГРИРОВАННОЙ КОМПЬЮТЕРНО-ИНФОРМАЦИОННОЙ ТЕХНОЛОГИИ МОНИТОРИНГА И ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ В СПОРТИВНЫХ ШКОЛАХ**

Марасулов А.Ф., Базарбаев М.И.

*Предложенный авторами подход к реализации интегрированной компьютерно-информационной технологии мониторинга и оценки состояния здоровья детей и подростков, занимающихся в спортивных школах, составит основу эффективной реализации комплексной программы мониторинга состояния здоровья юного спортсмена, организации тренировочного процесса по результатам оценки физических возможностей и отбора детей в специализированные секции спортивных единоборств, где основное внимание на первом этапе (1-2 года) будет уделяться общей физической подготовленности. Все это будет способствовать более быстрой и оптимальной адаптации ребенка к физическим нагрузкам.*

**Ключевые слова:** дети, здоровье юных спортсменов, структурно-функциональная схема, мониторинг.



В помощь  
практическому  
врачу



**ЎЗБЕКИСТОН АРАБЛАРИНИНГ ЭТНОМАДАНИЙ  
ЎЗЛИКНИ АНГЛАШИГА ДОИР АЙРИМ ФИКР-МУЛОҲАЗАЛАР**

Искандаров Ш.А.

**НЕКОТОРЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭТНИЧЕСКУ  
И КУЛЬТУРНУЮ САМОБЫТНОСТЬ АРАБОВ В УЗБЕКИСТАНЕ**

Искандаров Ш.А.

**SOME PERSPECTIVES ON THE ETHNIC  
AND CULTURAL IDENTITY OF THE ARABS IN UZBEKISTAN**

Iskandarov SH.A.

*Тошкент тиббиёт академияси*

*Many authors have denoted their own studies to study lifestyle folk, living in Uzbekistan. Alongside with the other ethnoses, the Arabs also became the object of the study so scientist-ethnographer was collected material about their lifestyle, custom and rite. However in majority of the work for the number Arab's happen to only general numerals. The given article is describes information on ethnic of the histories, household-home ceremony, about language, national cloth, food, as well as comparative parallels in traditional and religious ceremonies of Uzbeks and Arabs.*

**Key words:** *ethnos, notion, ethnic history, self-consciousness, ethnic group, ethnoculture, language, national cloth, nabbat, jaddi, ghizzi, bukhnack.*

*Многие авторы посвятили свои исследования изучению образа жизни народов, проживающих в Узбекистане. Наряду с другими этносами, арабы также становились объектом исследования, поэтому учёными-этнографами был собран материал об их образе жизни, обычаях и обрядах. Однако в большинстве работ относительно численности арабов приводятся лишь общие цифры. В данной статье рассматривается сведения по этнической истории, семейно-бытовой обрядности, о языке, национальной одежде, кушаньях, а также сравнительные параллели в традиционной и религиозной обрядности узбеков и арабов.*

**Ключевые слова:** *этнос, нация, этническая история, самосознания, этническая группа, этнокультура, язык, ремесло, национальная одежда, наббат, жадди, гиззи, бўхнак.*

**Х**асида ўзига хос туб ўзгариш юз берди. Дунёдаги ижтимоий-иқтисодий, сиёсий жараёнлар, шунингдек, янги кашфиётларни яратилиши, фанда янги йўналиш яратилди. Жумладан, Ўзбекистон этнологияси фанида этногенези ва этник тарих муаммолари билан бирга этник жараёнлари ва айниқса, турли тарихий-этнографик минтақалардаги айрим кам сонли халқларни ҳамда уларнинг миллий маданияти урф-одати анъанавий этномаданий илмий назарий методологияси тадқиқ этиш муҳим муаммоларни таҳлил қилишдан иборатдир. Айниқса, Ўзбекистондаги турли халқларнинг этник ўзлигини англаш тадқиқ қилиш бугунги куннинг долзарб масалаларидан биридир.

Жумладан, “миллий” ва “ўзликни англаш” тушунчалари кўпгина таҳлилий ҳамда танқидий муносабатларнинг шаклланишига олиб келган. “Миллийлик” тушунчаси ижтимоий-сиёсий жиҳатдан таҳлил қилинганда, жамиятининг ижтимоий-тарихий тараққиёти мобайнида маълум бир миллат, элатнинг тили жойлашган ҳудуди, ижтимоий-сиёсий ҳаёти, психологик ҳолати ва дунёқараш тузилмасини ўзида акс эттирган мураккаб воқелик сифатида намоён бўлади.

Ўз навбатида шуни ҳам таъкидлаб ўтиш керакки, ўзликнинг англаш тўғрисидаги қарашлар узоқ ўтмишга бориб тақалади. Бу атаманинг илк бор

миллоддан аввалги IX асрда қадимги ҳинд эпосларида иштилганлиги тўғрисида илмий далиллар мавжуддир. Ўзликнинг англаш тўғрисидаги психологик концепциялар дасталаб, Ғарбда шаклланган бўлиб, А. Пфендер, Т. Липпслар унинг асосчилари ҳисобланса, Россияда Е. Боборов, Л. Лопатин каби олимлар ҳам кўплаб тадқиқотлар олиб боришган. Ўзликни англаш XVII аср охири XIX аср бошларида немис файласуфлари томонидан ҳам ривожлантирилган. Айниқса Декарт “Агар мен ҳар қандай нарса ва ҳодиса ҳақида фикр юритадиган бўлсам, аввало, ўзимнинг субъект сифатидаги мавжудлигимни ҳис қиламан” деб таъкидлайди [1].

Тадқиқотчилар этномаданий ўзликни англашнинг турли масалалари таҳлил қилишган. Жумладан, XIX асрда эволюцион назария (Л. Морган, Э. Тайлор ва бошқалар) ва диффузионизм назария тарафдорлари (Фр. Ратцель, Л. Фробениус, Ф. Боас ва бошқалар) этник ва маданий хилма-хиллик механизмларини тушунишга доир қарашларни илгари суришган. XX асрда эса хорижий тадқиқотчилар этномаданий ўзликни англашнинг ўзига хос хусусиятларини тадқиқ этишган. Чунончи, Я. Асман, Ф. Барт, Р. Бенедикт, С. Бенхабиб, П. Бергер ва Т. Лукман, П. Рикер, М. Хайдеггер, С. Хантингтон, В. Хесле, Э. Хобсбаум, К. Хьюбер, Т. Шибутани, Э. Эриксон каби олимларнинг тадқиқотларида этник, маданий, психологик, ижтимоий воқеликлар умумий элементларининг ижтимоий аҳамиятига эътибор қаратилган.

Этник гуруҳ шаклланишида этнологиядаги асосий масалаларидан бири этнос муаммоси билан боғлиқ йўналиш бўлган примордиализмнинг муҳим шартларидан бири ижтимоий тарихий тенденциялар вакили учун бир умумий тил ҳисобланади. Этник ўзликни сақлаш миллат доимо унинг аниқ белгиланган чегаралари ичида ривожланаётганлигини аниқлайди. Этномаданий ўзликни англаш мураккаб ижтимоий-психологик мазмун ва чуқур маданий-тарихий илдизларига эга бўлган ҳодиса сифатида мантиқан қарама-қарши фикрлар асосида шаклланади [2]. П. Бергер Т. Лукманлар ўзларининг илмий-тадқиқот ишларида этномаданий ўзликни англашнинг ўзига хос хусусиятларини таҳлил этган.

Нейдель 1947 йилигача тўплаган маълумотлари асосида миллий ўзликни англашга қуйидагича ифодалайди; “этнолингвистик жараёндаги вазият ўзаро маданий алоқаларни ўзгаришлари, бирор жойда тугал, қаердадир қайта намоён бўлиши, ўзликни англашни ифода этади” [3].

Н.Н. Чебоксаров бўлса, 1964 йили “Қадимий ва замонавий халқларнинг келиб чиқиш масаласи” мавзусидаги маълумотида (доклад) миллий ўзликни англашнинг ўзига хос бир тушунча деб эътироф қилади. Унинг таъкидлашича; “ўзликни англаш тушунчасини” этноснинг бир сифати мисолида келтиради [4]. Уни тадқиқотларидан бироз вақт ўтказиб миллий ўзликни англашга доир мукамалроқ таърифни рус олим Ю.В. Бромлей 1983 йилдаги “Очерки теории этноса” асарида илгари сурган. Унинг фикрича “этносни аниқлашда барча инсонларни қадимдан бир ҳудудни авлоддан авлодга ўтиши, фақатгина бир хил хислатлари, фазилатлари эмас, балким уларнинг бир маданиятда (лисон жиҳатдан ҳам) ва руҳий жиҳатдан муаллақ бўлиши, жумладан, бошқа этник гуруҳлардан ўзлигини англашда фарқланишини кўрсатади” [5]. Юқорида Бромлейнинг фикридан шуни таъкидлаш ўринли бўлса кераки, “ўзликни англаш” тушунчаси ҳар бир “этнос” да алоҳида аҳамиятга эга эканлигини. У томонидан маданияти сўзига ҳам алоҳида ўзига хос таъриф бера олган. Унинг фикрича “маданият ва урф-одат ўчоғини қолдирувчи асосий боғловчи канал, бу оиладаги авлоддан авлодга қолдирилаётган муносабатлар мажмуи” дир [6]. Ҳақиқатдан ҳам унинг илмий тадқиқот натижасида таъкидлаган сўзи асослидир. Чунки ҳар бир халқни миллий ўзлини сақлашиш жараёнида оила муҳим буғин ҳисобланади. Бу жараёнида Ўзбекистондаги яшаб келаётган диаспоралардан бири арабларнинг турмуш-тарзи урф-одат, анъанавий маросимларида кўришимиз мумкин.

А.А. Семеновнинг тахминича, Ўрта Осиё арабларининг бир қисми юқори табақа вакиллари истилочи, аскар ва ҳунармандлар бўлган дейди [7]. Мана бер неча асрлардан бери Ўзбекистонда яшаб келаётган арабларининг биргина ҳунармандчилик анъаналари бунга мисол бўла олади. Масалан араб гилами, жун матога ишлов бериш анъаналари сақланиб, оилавий мерос сифатида ўтиб келмоқди.

Россиялик олимлари томонидан Қашқадарё вилояти Миришкор тумани Жейнов қишлоғида 2007 йил май ойидаги фуқаролар йиғини маълумотида

кўра, 1 январ 2007 йилда, бу ерда аҳоли сони 19000 киши ва уларнинг 10814 таси ўзини араб миллати вакили деб тан олган [8]. Қисқа муддат ичида бундай ўн баробар аҳоли сони кўпайишининг, бу ҳудудда яшаш учун яхши шарт-шароитлар мавжудлиги ва ёшлар ўлими кам бўлганлигида деб билса бўлади, ёки Кушнернинг фалсафаси, яъни “ўзлигини йўқотмаслик ва доим, ўз фикрини тўғри ифода қила билишда” бўлса керак, деб таъкидлайди.

Араблар Ўзбекистоннинг Қашқадарё, Сурхондарё, Бухоро Навоий ва Самарқанд вилоятларида алоҳида қишлоқ ёки маҳалларда яшайди. Айнан араблар ўзбек халқининг ажралмас бир қисмига айланиши билан бирга уларнинг сезиларли бир қисми ҳозирги кунгача этник ўзлигини сақлаб келмоқда.

Ўзликни англашнинг юқори поғонаси бу-миллий ўзликни англашдир. Миллий ўзликни англаш ҳар бир миллат вакилининг объективлашган борлиқда ўз ўрнини идрок этиши, ижтимоий-тарихий ва маънавий-маданий тараққиётда ўзининг яратувчанлик фаолияти, эвристик изланишлари, интеллектуал салоҳиятига боғлиқлигини, шунингдек, ҳаёти ва фаолиятини тараққиёт талаблари зарурлигини англашидир. Миллат вакиллари ўртасида ижтимоий тараққиёт мақсадларида яқдиллик бўлиши миллий онг, ўзликни англашнинг бош талабидир. Шахс миллатнинг мақсадлари, ижтимоий тараққиёт ҳақидаги ғояларни қабул қилмай, у билан яқдил бўла олмайди [9]. Ихтиёрийлик озодлик, ўз манфаат ва интилишлари, фикрни эркин ифодалаш усулидир. Инсоннинг ўзлигини англаши “мен” ини ихтиёрий (табiiй-ижтимоий зарурий тарзда намоён қилишга интилиши натижасидир. Демак, ихтиёрий фаолиятсиз ўзликни намоён қилиш мумкин эмас. “Ўзликни англаш акти билан ўзликни билиш предмети, яъни мени намоён И.А.Бердяев, тайёр реаллик эмас, мен ўзимни англашимда намоён қилганимда ўзимни яратаман; “мен” энг аввало воқелиқдир фалсафий тафаккурнинг бутун тарихи ўзини англаш дунёни англаш йўли сифатида қараб келган”) [10].

XX асрнинг иккинчи ярмидан бошлаб, этник жараёнларни ривожлантиришга ва этномаданий ўзликни англашни ўрганишга катта эътибор қаратилди. Совет даврида турли этник гуруҳларнинг этник ўзликни англашида анъанавий маданият элементларини мустаҳкамлаш, глобаллашувнинг этник таъсири, этник ва этномаданий уйғониш жараёнига қарши қаратилган ғоявий қарашлар асосий омил қилиб олинган. Мустақиллик йилларида эса этник ўзликни англашдаги асосий тенденциялардан бири бўлган замонавийлик ва анъанавийлик ҳамда этник маданиятни ривожлантиришга жиддий эътибор қаратилди. Жумладан Ўзбекистонда истиқомат қилиб келаётган турли этник гуруҳ ва халқларнинг этномаданий ўзликни англашига замонавий тенденцияларнинг таъсирини кузатиш мумкин.

Этномаданий идентикликни ўрганишдаги асосий муаммолардан яна бири унинг географик ва тарихий изчиллик, иқтисодий мувозанати, ҳудудий ҳамкорлик жараёнлари ҳисобланади. Юқоридаги ҳолатлар Ўзбекистон арабларини этномаданий ўз-

ликни англаши уларнинг худудий маданий ҳаётидаги муҳим жараён тўлиқ ёритилмаган. Араб халқи этномаданияти шаклланишида ўзбек, тожик миллатлари таъсирини алоҳида таъкидлаш лозим. Шу сабабли арабларни катта қисмида этномаданий хусусиятларининг трансформацияга учраши натижа-сида уларнинг туб маҳаллий халқлар маданияти билан ўзаро уйғунлашувини кузатиш мумкин.

Этномаданий ўзликни англаш, жамиятнинг модернизация амалиёти шуни кўрсатадики, этник жараёнларни тартибга солиш асосий вазифалардан бири бўлиб, ички ва ташқи таъсирлар натижасини кузатиш мумкин. Ички ўзгаришларни аниқлаш ва ўрганиш маданиятлараро алоқанинг жадал ривожланиши этник ўзликни англаш муаммосини ўрганишни тақоза этади. Ташқи таъсирни Ўзбекистон арабларида ҳам кузатилади. Яъний туб маҳаллий ҳамда рус ва бошқа миллатлар араблар этномаданий жараёниларида ҳам ўз аксини топган.

Идентификация жараёни турли йўналишларда ривожлантирилмоқда. Аввалги даврлар учун у инсон ўзининг ташқи чегараларини аниқлаши билан боғлиқ бўлган бўлса-да, бугунги кунга келиб этномаданий ўзликни англаш жараёни билан ажралиб турибди. Этномаданий ўзликни англашда қадриятларга мурожаат қилинади. Жануби-ғарбий арабларнинг маданиятида шунчалик ноҳўя жиҳатларни кўришимиз мумкин. Бироқ ташқи тузилиш модели кўпроқ арабларга ўхшаш бўлса-да, уларда ўзбеклик ёки тожиклик хусусиятлари ҳам кузатилади. Чунки уларнинг катта қисми жанубий худудда истиқомат қилишган бўлса-да, кейинчалик ғарбий қисмларга бориб жойлашган. Шундай экан, ташқи институционал шакллар, маданий белгилар ўхшаш ҳисобланади. Чунки ҳар қандай вазиятда этник гуруҳлар фарқ қилади. Ушбу ташқи таъсир натижасида маданият том маънода ўзгаради. Жануби-ғарбий арабларда кескин жаҳлдорлик ҳамда урушқоқлик жиҳатлари кузатилади.

Айтиш жоизки, мустақиллик йилларида этномаданий қадриятларни ривожлантириш, сақлаш ва ҳимоя қилишга катта эътибор қаратиб келинмоқда. Асраш, уйғониш, этник ва маданий қадриятларни ривожлантириш этномаданий идентиклигининг асосий, долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади. Этниклик ва маданий ўзига хослигининг энг оғир синон шароитларидан бири этномаданий қадриятларни асраш ва ўрганишдан иборатдир.

Ўз-ўзини сақлаш ва ривожлантириш тенденциясига кўра, этномаданият асосий муаммолардан биридир. Этномаданий ўзликни англаш миллий ўз-ўзини билиш, ўзини-ўзи англаш, ўз тақдирини ўзи белгилаш ва бинобарин, ўз-ўзини сақлаш туйғусини таъминлашга қаратилган. Ф. Бартнинг фикрига кўра, ижтимоий, этник, маданий ва психологик жиҳатлар асосий жараёни ташкил қилади. Илмий манбаларда этноижтимоий табақаланиши бўйича ёзилган ишлар алоҳида ўрин эгаллайди. Миллий тил ва ўз халқининг маданияти, дини этномаданий ўзликни англаш таркибида муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон арабларида миллий ғурур катта аҳамиятга эга ҳисобланади. Этномаданий ўзликни ан-

глашда этник мустаҳкамлаш самарадорлигини таъминлаш миллий ҳис-туйғуларни ва миллий онгни намён этиш марказлари, деб ишонилади. Шахс этник гуруҳини таърифлашда шаҳар марказларининг ўрни ошди, деб таъкидланади. Шаҳарларда яшаб келаётган араблар этномаданиятида ўз тилини асраб қолишни камдан-кам ҳолларда кузатиш мумкин. Ўзбекистон арабларининг турмуш тарзи ва этномаданий ўзгаришларда руслар томонидан олиб борилган сиёсат уларга ҳам таъсир этганлигини кўришимиз мумкин.

Этномаданият қадриятларини асраш учун оммавий маданиятлар таъсирини камайтириш лозим. Глобаллашув жараёнининг характерли хусусиятларидан бири шундаки, халқаро телекоммуникация тармоғи, интернет орқали маълумотларни узатиш, ундан барча соҳаларда кенг қўламли фойдаланиш йўлларининг таъсири айрим халқлар маданиятининг ўзгаришига олиб келди.

Туркистон ўлкаси аҳолиси ўртасидаги этномаданий ўзликни англашнинг бошқа бир кўриниши ҳақида тадқиқотчи Жон Шоберлайн-Энгел шундай ёзади: «Миллий белгилар бўйича чегараланиш ўтказилгунига қадар минтақа аҳолиси ўз-ўзини англашининг энг муҳим мезони кўчманчи-чорвадорлар ва ўтроқ воҳа аҳолиси ўртасидаги фарқ ҳисобланган» [11]. Бу ўринда тадқиқотчи аҳоли идентиклигининг энг муҳим кўрсаткичи этниклик эмас, балки хўжалик-маданий хусусият бўлганлигини назарда тутган.

Таниқли арабшунос олим С. Л. Волиннинг ёзишича, «Ўрта Осиёда араб қишлоқларнинг қанчалик кенг ёйилганлигини англаш учун минтақага оид ҳар қандай харитага назар ташлашнинг ўзи етарли бўлади. Чунки Ўрта Осиёнинг турли географик минтақаларида «Араб» ёки «Арабхона» номли қишлоқларни учратмаслик амри маҳол» [12]. Айниқса, XX-аср бошларидаги баъзи изланишлар келажакда тадқиқотларда Ўзбекистон худудидаги араблар номи билан боғлиқ жуда кўплаб қишлоқлар вужудга келганлигини кўрсатади. 1900 йилда рус тадқиқотчиси Н. Ф. Ситняковский Зарафшон воҳасидаги аҳоли манзиллари номларини рўйхатга олиб чиққан. Унинг «рўйхати» да 2800 дан ортиқ қишлоқ номлари қайд этилган. Мазкур 2800 қишлоқнинг 78 таси Араб номи билан боғлиқ бўлган қишлоқлардир. Масалан, «Араб» деб аталувчи қишлоқлар 12 та, «Араблар» 4 та, «Арабон» 14 та, «Арабхона» 40 та, шунингдек Арабтепа, Қўлдошараб, Милкиараб, Чилонғу араб каби номлар ҳам шу рўйхатда келтирилган [13].

Арабхона Навоий, Бухоро, Самарқанд вилоятларида учрайдиган қишлоқлар. «Араблар яшайдиган жой» [14]. Бухоро вилоятида рўйхатга олинган топонимлар 3000 дан ортиқ бўлиб, ана шу аҳоли манзилларининг 1/3 қисми 7 этнотопонимлардир. Жумладан, биз тадқиқ қилган араб этноси билан боғлиқ Араб, Араба, Арабобод, Арабон, Арабқишлоқ, Араблар, Арабхона, Арабча сўзлардан ном олган қишлоқлар сони 72 ни ташкил қилади [15].

Таниқли топонимист олим Тўра Нафасов Қашқадарё воҳасида жойлашган араб қишлоқлар сони 21 та эканлигини аниқлаган. Жумладан, Арабовул, Араббон, Араббон дарвоза, Арабсой,

Арабтўда, Арабхона кабилардир. Арабхона Қарши Косон Шаҳрисабз Китоб туман ва шаҳар қишлоқ гузар. Араблар қишлоғи, хона – жой қўрғон, овул, қишлоқ, Арабовул Нишон тумани гузар араб этник гуруҳга мансуб кишилар яшаган овул (гузар) дегандир [16].

Ҳозирга вақтга келиб араблар ўз тил ва миллий кийимини жадал тарзда унитмоқда. Натижада араб ёшларнинг бир неча асрлардан бери давом этиб келаётган араб тилининг унитилиши араб миллий урф-одатларини, миллий ўзликни англашга бўлган эътиборни йўқолишига сабаб бўлмоқда. Информаторларнинг таъкидлашича, кекса ёшли кишилар орасида миллий ўзликни англаш кучлироқ бўлганлиги сабабли араб миллий маданиятининг таъсири йўқолиб кетишидан хавотирланиб гапришади. Жумладан, Қашқадарё, Бухоро, вилоятиларига қарашли Жейнов, Жугари, Чаҳдари Арабхона каби қишлоқларда аҳолининг бир неча фоиз ўз она тилини сақлаб қолган. Аммо уларнинг бугунги кунга келиб ўзи она тили араб тилини унитилиши натижасида ўзбек ва тожик тилида кўпроқ мулоқат қилишади.

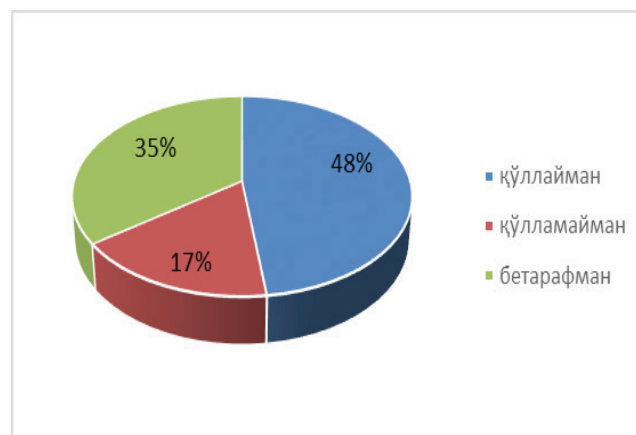
Ўзбекистон арабларининг миллий ўзлини англаш хисси анъанавий миллий либосларида сақланиб қолган. XX асрнинг 80 йилларда тадқиқот ишларни олиб борган. Олим Ҳ. Исмоилов арабларининг моддий маданиятини тадқиқ этиб уларнинг ўзига хос локал жиҳатларини таҳлил этган. Чунки бирор бир олим томонидан Ҳ. Исмоилов каби арабларнинг миллий кийим кечакларини ўзига хос хусусиятлари таҳлил эта олмаган. Олимнинг таъкидлашича, кекса эркаклар – “наббат” ёки “жадди”, кекса аёллар – бувилар “набба” ёки “жудо”, ўрта ёшли эркаклар “сабайин”, болалик аёллар – “кадаса”, ёш йигитлар – “рузъон”, қизлар – “биннад”, “бинт” киядилар [17]. Ўзбекистон арабларни миллий либослари ҳозирги вақтига келиб унтилмоқда, шу ўринда бир нарсани таъкидлаш жоиз бўлса, керак бошқа халқлар учрамайдиган бир жиҳат яъни араб ёшлари кексайган сари миллий кийимларни кийишади. Бу ҳам арабларнинг ўзига хос хусусиятларидан биридир.

Андхуй маҳалласида яшовчи хотин-қизлари миллий либосни ёқтиришади. Миллий либос уларга ярашади. Тақинчоқ ва бошга кийиладиган буюмлардаги айричалик шундаки, улар қадимда ижод этилганлиги билан ажралиб туради. Аёлларнинг бошида бўҳнак бўлади. Бўҳнак гиззи-оқ лачак устидан кийилади. Бўҳнакнинг ҳилолсимон гўшаси салқи тақиб юрилган [18]. Икки яноқда эса жажжи кулчадек қилиб юмалоқланган куррак қўйилган. Куррак қора қўзининг биринчи қирқим жунидан тайёрланган. Сўнг катмола, деб аталувчи безаклар бош либосига зеб беради. Катмола нуқул олтиндан ишланган бўлади.

Ўзбек ва араблар ўртасида аралаш никоҳлар аста-секин кўпайиб борди. Ўтган асрнинг 70-йилларига келиб эса аралаш никоҳлар одатий ҳолга айланиб қолди. Умуман, этник жараёнларда аралаш никоҳларнинг роли катта, зеро, ўзга этносга қавм элементларини олиб киришда фақат никоҳгина энг қулай йўллардан ҳисобланади [19]. Жумладан, Бромлей фикрига кўра, этномаданий ўзликни англашда аралаш никоҳ миллатлараро алоқаларни келтириб чиқаради. Тадқиқотларимизни

Ўзбекистоннинг жанубий ҳудудда жойлашган Миришкор туманига қарашли Жейнов қишлоғи ва Самарқанд вилоятига қарашли Пасторғом туманидаги Арабхона қишлоғи анкета сўровномаси ўтказидек, унда этномаданий ўзликни англаш жараёнида никоҳнинг ўрни билан боғлиқ фикр-мулоҳазаларни таҳлил этидек. Яъний аҳолининг 46 фоизи ўзларининг араб миллати вакили билан турмуш қурганларини таъкидлади. «Сизнинг ота-онангиз қайси миллатга мансуб?» деган саволга, қўйидагича жавоб беришди, респондентларни 46 фоизи «ҳар иккаласи ҳам араб миллатига мансуб» деб таъкидлашди. «Отам ўзбек, онам бошқа миллат вакили» деб жавоб берганлар 49 фоизни ташкил этади. Уларнинг 5 фоизи «онам араб, отам бошқа миллат вакили» деб таъкидлашган.

Юқоридаги таҳлиллардан шундай хулоса қилиш мумкинки, йиллар ўтиши натижасида Ўзбекистон арабларининг ўзига хос этномаданий ўзлиги турли ўзгаришларга учраган. Олимларнинг фикрича, мазкур ҳодиса организмнинг ички муҳити, генетик дастури билан боғлиқдир. Турли миллатга мансуб кишиларнинг никоҳ қуриб, аралашиб кетиши наслнинг бақувват ва кўркам бўлишини таъминлайди. Респондентлар «Миллатлараро никоҳга қандай қарайсиз?» деганда арабларнинг асосий қисми миллатлараро никоҳни қўллаб-қувватлашларини таъкидлашди. Аммо улар орасида наслни тоза сақлаш ва келажакда араб миллати номини асраб қолиш лозим деб ҳисобловчи респондентларни ҳам кузатиш мумкин. Бироқ, йиллар ўтиши натижасида араблар этномаданий идентикликка учради. Айрим араблар ўзига хос моддий ва маънавий маданият, урф-одат ва анъанавий маросимларини сақлаб қолишга алоҳида эътибор қаратишларини таъкидлашди. Ахборотчиларнинг 48 фоизи сўровномада миллатлараро никоҳни «қўлламайман», 17 фоизи «қўлламайман», 35 фоизи «бетарафман» деб белгилашган. Ўзбекистон арабларининг асосий қисми турли миллат вакилидан бўлса-да, ҳозирги кунда уйланиш ва турмушга чиқиш ўринли эканлигини эътироф этишади. Яъни ҳеч ким динига ёки миллатига кўра ажратилмаган.



#### Миллатлараро никоҳга қандай қарайсиз?

Юқорида номи қайд этилган туманларда араб ва рус миллатига мансуб эр-хотинлик ҳам мавжуд. Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, «Сизнинг қайлигини»

гиз қайси миллат вакили?» деган саволга 2 фоизи ре-спондент рус миллати вакилига уйланганлигини, «ўзбек» миллати вакилларининг 54 фоизи, арабларнинг 14 фоизи тожик миллати вакиллари билан турмуш қуришганлигини, 30 фоизи араб миллати вакиллари билан турмуш қурганлигини таъкидлашди.

Ўтказилган сўровномалар натижасида қўйи-дагича хулоса қилиш мумкин. Арабларнинг катта қисми бугунги кунда ўзбек, тожик, туркман, рус ва бошқа миллат вакиллари билан оила қуришади.

Умуман олганда этномаданий ўзликни англашга доир илмий-назарий ва методологик қарашлар таҳлили шуни кўрсатдики, этномаданий идентикликни тадқиқ этишда араб халқининг этник тарихи, этник хусусиятлари, маданий алоқаларини ва тил, урф-одат ҳамда анъанавий маросимларига эътибор қаратиш лозим. Этномаданий ўзликни англашда ички ва ташқи таъсир алоҳида аҳамиятга эгадир.

#### Хулосалар

1. Ўзбекистон арабларининг этномаданий идентиклик (этник ўзлик англаш) хисси ҳозирги кунимизгача сақланиб қолган. Совет тузими даврида олиб борилган сиёсий мафқуранинг таъсири натижасида арабларда миллий ўзликни англаш хисси йўқолишига олиб келган бўлса-да, мустақиллик йилларида арабларининг урф-одат ва анъанавий маросимларини сақлаб қолишга катта эътибор берилмоқда. Миллий ўзликни англаш ва барқарор тараққиёт Ўзбекистон мустақилликка эришгач, тарихан қисқа давр ичида араб оиласи ижтимоий моддий ва маънавий ҳаётида қатор ижобий ўзгаришлар амалга оширилди.

2. Ўзбекистонда яшаб келаётган арабларнинг миллий ўзликни англаш жараёни арабча номдаги кийим-кечаклар, хунармандчилик маҳсулотлари ҳамда айрим арабча сўзлар ва ибораларда сақланиб қолган.

3. Ўзбекистон арабларнинг этномаданий ўзлик англаши, билан боғлиқ минтақавий ва этник анъаналар бошқа халқлардан айрим локал хусусиятлари билан фарқланиб турган.

#### Адабиётлар

1. Қўчқоров В. Миллий ўзликни англаш ва барқарор тараққиёт. Т.: Akademiya. 2013. Б. 20-21.

2. Бергер П., Лукман Т. Социальное конструирование реальности. Трактат по социологии знания. – М., 1995. – С. 279 – 281.

3. Александренков Э.Г. «Этническое самосознание» или «этническая идентичность» // ЭО. 1996. № 3. С. 21.

4. Джарылгасинова Р.Ш. Теория этнического самосознания в советской этнографической науке (основные аспекты проблемы) // СЭ. 1987. № IV. С. 9–22.

5. Бромлей Ю.В. Очерки теории этноса. М., 1983. С. 57-58

6. Бромлей Ю.В. Очерки теории этноса. М., 1983. С. 206.

7. Семенов А.А. К проблеме национального размежевания Средней Азии. Ташкент, 1924. Стр. 6.

8. М. А. Янес К вопросу об оценке национального самосознания арабского населения Узбекистана (результат этносоциологического анкетирования) Т. 2007. г. Кушнер П.И. (Кнышев). Национальное самосознание как этнический определитель // КСИЭ. М.; Л., 1949. VIII. С. 3.

9. Қўчқоров В. Миллий ўзликни англаш ва барқарор тараққиёт. Т.: Akademiya. 2013. Б. 20.

10. Бердяев Н.А. Самопознание (опыт философской автобиографии). М. Международные отношения. 1999. С. 297.

11. Шоберлайн-Энгел Д. Перспективы становления национального самосознания узбеков // Восток. 1997. – № 3. – С. 55.

12. Волин С.Л. К истории среднеазиатских арабов. Труды Института востоковедения АН СССР. Вып. 36. М.-Л., 1941. - С. 114.

13. Қараев С. Этнонимика. - Т., 1979. - С. 12-13.

14. Қораев С. Ўзбекистон вилоятлар топонимлари. Т., Ўзбекистон миллий энциклопедияси. 2005. Б. 84.

15. Саидов М., Равшононов П. Жейнов тарихи. Т., Абу Али Ибн Сино номидаги тиббиёт нашриёти. 1996. Б. 32.

16. Нафасов Т. Ўзбекистон топонимларининг изоҳли луғати, Т., Ўқитувчи. 1988. Б. 14-15.

17. Ражабов Р. Ўзбекистондаги араблар тарихи ва этнографияси. Т.: Шарқ, 2012. Б. 312.

18. Дала ёзувлари Қашқадарё вилояти. Миришкор тумани, Жейнов қишлоғи. 2011. йил.

19. Бромлей Ю. В. Этнос и эндогамия // СЭ. – 1969. – № 6. – С. 87.

### ЎЗБЕКИСТОН АРАБЛАРИНИНГ ЭТНОМАДАНИЙ ЎЗЛИКНИ АНГЛАШИГА ДОИР АЙРИМ ФИКР-МУЛОҲАЗАЛАР

Искандаров Ш.А.

*Аксарият олимлар ўз тадқиқот изланишларини Ўзбекистон ҳудудида истиқомат қилаётган турли миллат ва эллатларни ўрганишга бағишлаган. Жумладан, араб этноси ҳам қўллаб изланишлар объекти сифатида ўрганилган. Бироқ мазкур изланишлар умумийлиги ва муаммога бир ёқлама ёндошилган сабабли аниқ масалага ойдинлик киритилмаган. Мазкур мақолада келтирилган масалаларга оид олимлар изланишлари ўрганилиб, Ўзбекистон арабларининг этник ўзлигини англашига доир айрим мулоҳазалар келтирилган.*

**Калит сўзлар:** этнос, миллат, этник тарих, ўзликни англаши, этник гуруҳ, этноним, этномаданият, миллий онг, тил, хунармандчилик, кийим-кечак, наббат, жадди, гиззи, бўхнак.

**САБИРОВА РИХСИ АБДУҚОДИРОВНА**

Сабилова Рихси Абдуқодировна биологик кимё соҳасида таниқли олима ва фан ташкилотчиси, юқори малакали педагог ва илмий раҳбар, тиббиёт фанлари доктори, профессор.



У 1948 йил 1 август куни Тошкент шаҳрида таваллуд топди. Ўрта мактабни битириб, 1966 йилда Тошкент Давлат тиббиёт институтининг педиатрия факультетига ўқишга кирди. 1972 йилда институтни тугатиб биокимё кафедрасида тадқиқотчи-изланувчи сифатида илмий-педагогик фаолиятини бошлади. 1982 йилда номзодлик диссертациясини ёқлади ва кафедра доценти бўлиб ўз фаолиятини давом эттирди. У 1994 йилда “Характеристика состояния структуры и функции мембранной системы при экспериментальных патологиях поджелудочной железы и пути патогенетической коррекции” мавзусида докторлик диссертациясини муваффақият билан ҳимоя қилди. Фан доктори бўлган олима 1994-1997 йиллар давомида кафедра профессори, 2002-2014 йилларда кафедра мудири сифатида ўз илмий ва педагогик салоҳиятини тўла-тўқис амалда тасдиқлади. Шу сабабли ҳам у 2006 йилда янги ташкил қилинган Тошкент тиббиёт академиясининг (ТТА) биокимё кафедраси мудири этиб тайинланиб, илмий-педагогик ва илмий-ташкилотчилик фаолиятини янада кенг қўламда олиб борди.

Р.А.Сабированинг илмий фаолияти турли патологик ҳолатларда, айниқса қандли диабет касаллигида, организм мембрана қурилмаларининг

структур-функционал ўзгаришларининг ўзига хос томонларини аниқлаш, ҳамда оксидант ва антиоксидант тизимларини тадқиқ қилишга бағишланган. Олима бу долзарб ва ўта мураккаб соҳада ўзига хос илмий мактаб яратиб, бта фан номзоди, 1 та фан доктори ва кўплаб магистрлар тайёрлади. Ҳозирда 2 та докторлик диссертациялари якунланиш арафасида. Рихси Абдуқодировна ўз изланиш натижаларини 2та монографияда умумлаштириб, тиббиёт институтларининг талабалари учун 3 та дарслик нашр қилди. Бундан ташқари у 200 га яқин илмий ишларнинг, шу жумладан 20 дан ортиқ ўқув ва ўқув-услубий қўлланмаларининг, ҳамда Ўзбекистон Республикасининг патентлари билан муҳофаза қилинган 7 та ихтиролар муаллифи ва қатор халқаро илмий-амалий анжуманларнинг қатнашчиси. Сабилова Р.А. 1997-2002 йиллар давомида ТТА илмий Кенгашининг илмий котибаси лавозимида кенг қўламда илмий-ташкилотчилик ва жамоат ишларини ҳам олиб борди. 6 йил давомида Ўзбекистон Республикаси ОАҚида тиббий-биологик фанлар бўйича эксперт ҳайати раиси вазифасини бажарди.

Профессор Сабилова Р.А. қарийиб 10 йил давомида биокимё ва кимё фанлари бўйича монотематик комиссияга раислик қилди. Бу фанларни республика бўйича тиббиёт олийгоҳларида ўқитишда мувофиқлаштиришга ўз хиссасини қўшди. Маъруза ва амалий машғулотларни олиб боришда мультимедиянинг самараси ва интерфаол усулларнинг ролини оширди.

Ҳозирги кунда Р.А.Сабилова ТТА тиббий ва биологик кимё кафедраси профессори сифатида самарали педагогик ва илмий раҳбарлик фаолиятини олиб бормоқда. Унинг ташаббуси ва саъйи-ҳаракати билан биологик кимёдан электрон дарслик ва маърузалар электрон шакли яратилди. Кафедрада талабаларга ўқитиладиган фанлар бўйича маърузалар мультимедияларда намойиш этилиб, барча профессор ва доцентлар томонидан унифицирланган ҳолда ўқилади. Рихси Абдуқодировна “Тиббий биокимё” мутахассислиги бўйича магистратурага ҳам маъсул бўлиб, Олий ўқув юртлари, коллеж ва лицейлар, ҳамда соғлиқни сақлаш амалиёти учун юқори малакали кадрлар тайёрлашда фаол қатнашиб келаяпти. У тиббий-биологик фанлар бўйича илмий семинар, муаммолар ҳайатининг раиси ва “ТТА Ахборотномаси” таҳририят хайъати аъзосидир.

