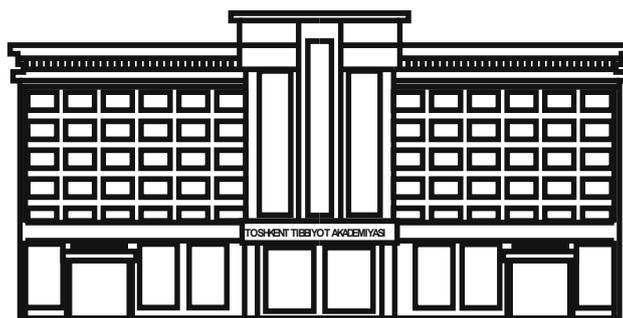


ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2020 №1

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 № 1, 2020

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

проф. Л.Н.Туйчиев

Заместитель главного редактора

проф. О.Р.Тешаев

Ответственный секретарь

проф. Ф.Х.Иноятова

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

акад. Аляви А.Л.

проф. Билалов Э.Н.

проф. Гадаев А.Г.

акад. Даминов Т.А.

акад. Каримов Ш.И.

проф. Комилов Х.П.

акад. Курбанов Р.Д.

проф. Мавлянов И.Р.

акад. Назыров Ф.Г.

проф. Нажмутдинова Д.К.

акад. Соатов Т.С.

проф. Ходжибеков М.Х.

проф. Шайхова Г.И.

проф. Жае Вук Чои

Члены 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. Холматова Б.Т. (Ташкент)

проф. Шагазатова Б.Х. (Ташкент)

проф. Шомирзаев Н.Х. (Ташкент)

EDITORIAL BOARD

Editor in chief

prof. L.N.Tuychiev

Deputy Chief Editor

prof. O.R.Teshaev

Responsible secretary

prof. F.Kh.Inoyatova

EDITORIAL TEAM

academician Alyavi A.L.

prof. Bilalov E.N.

prof. Gadaev A.G.

academician Daminov T.A.

academician Karimov Sh.I.

prof. Komilov Kh. P.

academician Kurbanov R.D.

prof. Mavlyanov I.R.

academician Nazyrov F.G.

prof. Najmutdinova D.K.

academician Soatov T.C.

prof. Khodjibekov M.X.

prof. Shaykhova G.I.

prof. Jae Wook Choi

EDITORIAL COUNCIL

prof. Akilov F.O. (Tashkent)

prof. Allaeva M.D. (Tashkent)

prof. Akhmedov R.M. (Bukhara)

prof. Ayupova F.M.(Tashkent)

prof.Giyasov Z.A. (Tashkent)

prof. Iriskulov B.U. (Tashkent)

prof. Karimov M.Sh. (Tashkent)

prof. Kayumov U.K. (Tashkent)

prof. Israilov R.I. (Tashkent)

prof. Okhunov A.A. (Tashkent)

prof. Parpieva N.N. (Tashkent)

prof. Rakhimbaeva G.S. (Tashkent)

prof. Rizamukhamedova M.Z.

(Tashkent)

prof. Sabirov U.Y. (Tashkent)

prof. Sabirova R.A. (Tashkent)

prof. Khalikov P.Kh. (Tashkent)

prof. Khamraev A.A. (Tashkent)

prof. Kholmatova B.T. (Tashkent)

prof. Shagizatova 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	
Тўйчиев Л.Н., Марасулов А.Ф., Базарбаев М.И., Эрметов Э.Я. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МЕТОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ОБУЧЕНИЯ МАТЕМАТИЧЕСКОМУ МОДЕЛИРОВАНИЮ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ	Tuychiev L.N., Marasulov A.F., Bazarbaev M.I., Ermetov E.Ya. METHODOLOGICAL AND THEORETICAL FOUNDATIONS OF THE METHODOLOGICAL SYSTEM OF TEACHING MATHEMATICAL MODELING OF STUDENTS OF MEDICAL UNIVERSITIES	8
Тўйчиев Л.Н., Бобомуратов Т.А., Марасулов А.Ф. ОЛИЙ ЎҚУВ ЮРТИ ТАЛАБАЛАРИНИНГ ШАҲСИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ ВА МАЪРИФИЙ-АҲЛОҚИЙ ТАРБИЯЛАНГАНЛИГИНИ ШАКЛЛАНТИРИШ ВА БАҲОЛАШ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ	Tuychiev L.N., Bobomuratov T.A., Marasulov A.F. DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR THE FORMATION AND ASSESSMENT OF PERSONAL CHARACTERISTICS AND EDUCATIONAL MORAL EDUCATION OF STUDENTS OF HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTIONS	13
Булатов С.А. СИМУЛЯЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КОМПЕТЕНТНОМ ПОДХОДЕ ОСВОЕНИЯ ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ ВРАЧА	Bulatov S.A. SIMULATION TECHNOLOGIES IN THE COMPETENCE APPROACH OF MASTERING PRACTICAL SKILLS OF A DOCTOR.	17
ОБЗОРЫ	REVIEWS	
Бузруков Б.Т., Гафарбекова М.Т. ОСОБЕННОСТИ ОПТАЛЬМОТРАВМЫ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ	Buzrukov B.T., Gafarbekova M.T. FEATURES OF OPHTHAL INJURY AND ITS COMPLICATIONS IN CHILDREN	21
Бузруков Б.Т., Джалилова Л.А. ЭКСИМЕР-ЛАЗЕРНАЯ КОРРЕКЦИЯ АНИЗОМЕТРОПИИ И АНИЗОМЕТРОПИЧЕСКОЙ АМБЛИОПИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ	Buzrukov B.T., Djalilova L.A. EXIMERLASER CORRECTION OF ANISOMETROPY AND ANISOMETROPIC AMBLYOPIA IN CHILDREN AND TEENAGERS	26
Гафур-Ахунув М.А., Дадамьянц Н.Г., Мамуров О.И. КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ АНТРАЦИКЛИНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ	Gafur-Axunov M.A., Dadamyants N.G., Mamurov O.I. CARDIOTOXICITY OF CHEMOTHERAPEUTICS IN ONCOLOGY INCLUDING ANTHRACYCLINES	31
Игамова С.С., Джурабекова А.Т. ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, РЕАБИЛИТАЦИЯ	Igamova S.S., Jurabekova A.T. PERINATAL DAMAGE OF THE NERVOUS SYSTEM: DIAGNOSIS, TREATMENT, REHABILITATION	37
Мусаев Ш.Ш., Шомуродов Қ.Э. БОЛАЛАРДА ПАСТКИ ЖАҒ СИНИШЛАРИНИ ДАВОЛАШДА СИНИҚ БЎЛАКЛАРИ ИММОБИЛИЗАЦИЯСИНИНГ ЗАМОНАВИЙ УСУЛЛАРИ (АНАЛИТИК ШАРҲ)	Musaev Sh.Sh., Shomurodov K.E. MODERN METHODS OF IMMOBILIZATION OF FRAGMENTS IN CHILDREN WITH MANDIBULAR FRACTURES (ANALYTICAL REVIEW)	42
Тагайалиева Н.А., Якубова Р.А., Баратов К.Р., Рахмонова Г.Г. РАСОВЫЕ КОРНИ УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ	Tagayaliev N.A., Yakubova R.A., Baratov Q.R., Rahmonova G.G. THE RACE ROOTS OF THE UZBEK POPULATION	45
Шавази Н.Н. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ	Shavazi N.N. CURRENT STATE OF THE PROBLEM AMNIOTIC FLUID OUTFLOW IN PREMATURITY PREGNANCY	51
Шайхова Г.И., Зокирхонова Ш.А., Нортаева Н.А. РОЛЬ ПИТАНИЯ ПРИ КАРИЕСЕ ЗУБОВ	Shaykhova G.I., Zokirkhonova Sh.A., Nortaeva N.A. THE ROLE OF NUTRITION IN DENTAL CARIES	57
Эшбаева К.У., Рустамова Х.Е., Стожарова Н.К., Абдурашитова Ш.А. ПОВЫШЕНИЕ РОЛИ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР В ИЗУЧЕНИИ, ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ	Eshbaeva K.U., Rustamova X.E., Stojarova N.K., Abdurashidova Sh.A. IMPROVING THE ROLE OF MEDICAL NURSES IN THE STUDY, TREATMENT AND PREVENTION OF DIGESTIVE DISEASES	62

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА	EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE	
Абдирова А.Ч., Еникеева З.М., Ибрагимов А.А., Агзамова Н.А., Тилляшайхов М.Н. ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПРЕПАРАТА КОЛХАМИНОЛА (К-19) НА ПЕРЕВИВНЫХ ОПУХОЛЯХ КРЫС	Abdirova A.Ch., Enikeeva Z.M., Ibragimov A.A., Akzamova N.A. Tillyachaihov M.N. STUDYING OF ANTINEOPLASTIC ACTIVITY OF NEW PREPARATION COLCHAMINOLE (K-19) ON SUBINOCULATION TUMOURS OF RATS	66
Абдирова А.Ч., Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Ибрагимов А.А., Тилляшайхов М.Н. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ КОЛХАМИНОЛА (К-19) И ТАКСОЛА И ЭТОПОЗИДА	Abdirova A.C., Enikeeva Z.M., Agzamova N.A., Ibragimov A.A., Tilljashajhov M. N. TOXICITY AND ANTINEOPLASTIC ACTIVITY COLCHAMINOLE (K-19) IN COMPARISON WITH TAXOL AND ETOPOSIDE	70
Ахмедова С.М., Миршарапов У.М., Усманов Р.Ж., Содикова З.Ш., Абдукодирова Н.Х. ПРОЯВЛЕНИЯ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ	Akxmedova S.M., Mirsharapov U.M., Usmanov R.J., Sodikova Z.Gh., Abdukodirova N.X. MANIFESTATIONS OF VASCULAR COMPLICATIONS IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS	75
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	CLINICAL MEDICINE	
Абдусаматов Б.З., Салимов Ш.Т., Вахидов А.Ш., Умаров К.М., Рустамова М.Ш. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРФОРАЦИЙ ЖЕЛУДКА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ	Abdusamatov B.Z., Salimov Sh.T., Vakhidov A.Sh., Umarov K.M., Rustamova M.Sh. THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PERFORATION OF THE STOMACH IN PREMATURE INFANTS	78
Арипова Н.У., Матмуратов С.К., Бабаджанов Ж.К. ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В КРОВИ И ЖЕЛЧИ У БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ ПОСЛЕ ЖЕЛЧЕСОРБЦИИ	Aripova N.U., Matmuratov S.K., Babadjanov J.K. THE CHANGES IN THE CONCENTRATION OF INTERLEUKIN-6 IN BLOOD AND BILE IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE AFTER BILE SORBTION	82
Бабаджанова Л.Дж., Каримова Д.Б., Умарова Н.О. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ КАТАРАКТЫ НА ПЕРЕДНИХ МИКРОФТАЛЬМИРОВАННЫХ ГЛАЗАХ	Babajanova L.Dj., Karimova D.B., Umarova N.O. CLINICAL FEATURES AND SURGICAL TREATMENT OF CONGENITAL CATARACT IN THE FRONT MICROPHTHALMIC EYES	86
Бахадирханов М.М., Назарова Ж.А., Рахматова С.Н., Абдурахмонова К.Б. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В УЗБЕКИСТАНЕ НА ПРИМЕРЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКАНСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ	Bakhadir khanov M.M., Nazarova Zh.A., Rakhmatova S.N., Abdurakhmonova K.B. EPIDEMIOLOGY OF ISCHEMIC STROKE IN UZBEKISTAN AS EXEMPLIFIED BY THE NEUROLOGICAL DEPARTMENT OF THE REPUBLICAN SCIENTIFIC CENTER FOR EMERGENCY MEDICINE	89
Ваисов А.Ш., Фузайлов Д.Н., Мунир Ахмад, Умаров Ж.М. НАШ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ВИТИЛИГО МЕТОДОМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЭПИДЕРМОЦИТОВ СОБСТВЕННОЙ КОЖИ	Vaisov A.Sh., Fuzailov D.N., Munir Ahmad, Umarov Zh.M. OUR EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF VITILIGO WITH TRANSPLANTATION OF EPIDERMOCYTES OF OUR OWN SKIN	93
Жумаев А.У., Дустов Ш.Х, Саидов Г.Н. НАШ ПЕРВЫЙ ОПЫТ МИКРОХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	Jumaev A.U., Dustov Sh.Kh, Saidov G.N. MICROSURGICAL RECONSTRUCTION OF THE ORAL CAVITY IN PATIENTS WITH ONCOLOGICAL DISEASES	97
Индиаминов С.И., Жуманов З.Э. МОРФОЛОГИЯ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА ПРИ СМЕРТИ ОТ КРОВОПОТЕРИ В РАЗНЫЕ СРОКИ ПОСТМОРТАЛЬНОГО ПЕРИОДА	Indaminov S.I., Zhumanov Z.E. MORPHOLOGY OF THE MEDULLA OBLONGATA AT DEATH FROM BLOOD LOSS IN DIFFERENT PERIODS OF POSTMORTEM	101
Искандарова Г.Т., Рахманова Ж.А. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПОВЫШЕНИЯ ИНФОРМИРОВАННОСТИ О ВАКЦИНЕ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В УЗБЕКИСТАНЕ	Iskandarova G.T., Rakhmanova J.A. TOPICAL ISSUES OF INCREASING INFORMATION ON THE VACCINE AGAINST HUMAN PAPILLOMA VIRUS IN UZBEKISTAN	104

Исламова З.С. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ИММУННЫМ МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТОМ	Islamova Z.S. Babadjanova Sh.A., Kurbonova Z.Ch. CLINICAL COURSE AND FEATURES OF DISORDER OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH IMMUNE MICROTROMBOVASCULITIS	108
Камилова И.А. ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ У ЖЕНЩИН НА ОСНОВАНИИ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА	Kamilova I.A. INDIVIDUAL PREDICTION OF THE DEVELOPMENT OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA IN WOMEN TO MEDICAL AND SOCIAL RISK FACTORS	112
Камышов С.В., Тилляшайхов М.Н., Исламов Х.Д., Брезальер Р.С., Ниёзова Ш.Х. КОНВЕРСИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С МОДИФИЦИРОВАННОЙ СХЕМОЙ FLOX ДЛЯ ПОГРАНИЧНЫХ ИЛИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ В ПЕЧЕНЬ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ	Kamishov S.V., Tillyashaikhov M.N., Islamov Kh.D., Bresaler R.S., Niyozova Sh.Kh. CONVERSION CHEMOTHERAPY WITH A MODIFIED FLOX REGIMEN FOR BORDERLINE OR UNRESECTABLE LIVER METASTASES FROM COLORECTAL CANCER	116
Мавлянова Н.Н., Нажмутдинова Д.К., Бобоев К.Т. РОЛЬ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ КСЕНОБИОТИКОВ ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ФАЗЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА ОГРАНИЧЕНИЯ РОСТА ПЛОДА	Mavlyanova N.N., Najmutdinova D.K., Boboev K.T. THE ROLE OF XENOBIOTIC ENZYME GENES OF THE FIRST AND SECOND PHASES IN THE PATHOGENESIS OF FETAL GROWTH RESTRICTION SYNDROME	121
Назарова Ж.А., Рахматова С.Н., Бахадирханов М.М., Абдурахмонова К.Б. К ВОПРОСУ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ	Nazarova Zh.A., Rakhmatova S.N., Bakhadir-khanov M.M., Abdurakhmonova K.B. ON THE USE OF NEUROIMAGING STUDIES IN THE DIAGNOSIS OF ISCHEMIC STROKES	128
Нуралиев Н.А., Хамдамов Б.З. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ ПРИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ	Nuraliev N.A., Khamdamov B.Z. COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME IN CRITICAL LOWER LIMB ISCHEMIA	132
Рахманова Ж.А. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИХ ГРУППАХ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА	Rakhmanova J.A. COMPARATIVE DATA OF VARIOUS INDICATORS OF HPV PHYLOGENETIC GROUPS	138
Рахматова С.Н., Назарова Ж.А., Ёринов Р.М. ДИСЦИРКУЛЯТОР ЭНЦЕФАЛОПАТИЯДА КОГНИТИВ БУЗИЛИШЛАРИ МАВЖУД ЭРКАК ВА АЁЛЛАРДА КАСАЛЛИКНИНГ ҚИЁСИЙ ИНСТРУМЕНТАЛ ТЕКШИРИШ НАТИЖАЛАРИ	Rakhmatova S.N., Nazarova J.A., Urinov R.M. RESULTS OF A COMPARATIVE INSTRUMENTAL STUDY OF THE DISEASE IN MEN AND WOMEN WITH COGNITIVE IMPAIRMENT IN CIRCULATORY ENCEPHALOPATHY	141
Рахматова Д.И. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА КЕНТРОН ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ НЕВРОПАТИИ ЛИЦЕВОГО НЕРВА	Rakhmatova D.I. THE EFFECTIVENESS OF THE DRUG KENTRON IN SEVERE FORMS OF NEUROPATHY OF THE FACIAL NERVE	146
Рустамов Ф.Х., Назиров П.Х. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗНОМ КОКСИТЕ У ЛИЦ ИЗ ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ РЕГИОНОВ	Rustamov F.X., Nazirov P.X. RESULTS OF HIP REPLACEMENT WITH TUBERCULOSIS COXITIS IN PEOPLE FROM ENVIRONMENTALLY DISADVANTAGED REGIONS OF UZBEKISTAN	150
Серазетдинова А.Р., Кириллова В.П., Трунин Д.А., Султанова Н.И., Лямин А.В., Постников М.А. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДИСБИОЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЛОССИТОМ	Serazetdinova A.R., Kirillova V.P., Trunin D.A., Sultanova N.I., Lyamin A.V., Postnikov M.A. TO ASSESS THE EFFECTIVENESS OF CORRECTION OF DYSBIOSIS OF THE ORAL MUCOSA IN PATIENTS WITH VIRAL GLOSSITIS	154

Таджиев М.М. КОРРЕКЦИЯ ТРАНСВЕРТЕБРАЛЬНОЙ МИКРОПОЛЯРИЗАЦИЕЙ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ОСЕВЫМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА	Tadjiev M.M. CORRECTION OF TRANSVERTEBRAL MICROPOLARIZATION OF PAIN SYNDROME AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH AXIAL SPINE DEFORMATIONS	158
Умарходжаев Ф.Р., Исқандаров М.М. ПРОГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ПАРАМЕТРЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДЕФОРМАЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ СКОЛИОЗЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ НА ОСНОВЕ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА	Umarhodzhaev F.R., Iskandarov M.M. PROGNOSTICALLY SIGNIFICANT PARAMETERS FOR DETERMINING THE LIKELIHOOD OF PROGRESSION OF SPINAL DEFORMITY IN IDIOPATHIC SCOLIOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS BASED ON CORRELATION ANALYSIS	162
Ўринов М.Б., Рамазонова Ш.Ш., Қосимова Н.Т. ПРОЗОПЛЕГИЯ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРНИНГ ҲАЁТ СИФАТИНИ ЖИНС ВА ГЕНДЕРГА БОҒЛИҚ ЎЗИГА ХОСЛИГИ	Urinov M.B., Ramazonova Sh.Sh., Qosimova N.T. GENDER AND GENDER-SPECIFIC SPECIFICITY OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PROSOPLEGIA	167
Халдарбекова Г.З., Мухамедов И.М., Боймуродов Б.Т. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАКТОБАКТЕРИЙ ПОЛОСТИ РТА В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА	Khaldarbekova G.Z., Mukhamedov I.M., Boymurodov B.T. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF ORAL LACTOBACILLI IN NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS IN WOMEN OF CHILDBEARING AGE	170
Шодикүлова Г.З., Пулатов У.С. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГАПТОГЛОБИНА	Shodikulova G.Z., Pulatov U.S. EFFICIENCY EVALUATION OF TREATMENTS PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS BY DEPENDENCE OF CLINIC COURSE AND GENETIC POLYMORPHISM OF HAPTOGLOBINS	175
Юлдашев А.Ю., Юлдашев М.А., Нугманова У.Т., Салиохунова Х.О., Махмудова З.Т. ЛЕЧЕНИЕ КАНДИДОЗА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА	Yuldashev A.Yu., Yuldashev M.A., Nugmanova U.T., Saliohunova Kh.O., Makhmudova Z.T. TREATMENT OF CANDIDIASIS IN YOUNG CHILDREN	179
Якубов Х.Х., Насиров Т.К. СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ ОКИСЬЮ УГЛЕРОДА НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ	Yakubov Kh.Kh Nasirov T.K. FORENSIC MEDICAL ASSESSMENT CLINIC OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN CASE OF CARBON MONOXIDE POISONING DUE TO ALCOHOL INTOXICATION	183
ГИГИЕНА, САНИТАРИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	HYGIENE, SANITATION AND EPIDEMIOLOGY	
Шеркузиева Г.Ф., Хегай Л.Н., Самигова Н.Р., Азизова Ф.Л., Курбанова Ш.И. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПИЩЕВОЙ СМЕСИ «МЕЛЛА КРУАССАН»	Sherkuziev G.F., Khegai L.N., Samigova N.R., Azizova F.L., Kurbanova Sh.I. THE RESULTS OF THE STUDY OF ACUTE TOXICITY OF THE FOOD MIXTURE «MELLA CROISSANT»	188
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	TO HELP A PRACTICAL DOCTOR	
Махсудов В.Г., Базарбаев М.И., Собиржонов А.З. ҚУЙИ ЧАСТОТАЛИ ЭЛЕКТРОМАГНИТ МАЙДОНЛАРНИНГ ИНСОН СОҒЛИФИГА ТАЪСИРИ	Makhsudov V.G. Bazarbayev M. I., Sobirjonov A.Z. EFFECT OF LOW-FREQUENCY ELECTROMAGNETIC FIELDS ON HUMAN HEALTH	191

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МЕТОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ОБУЧЕНИЯ МАТЕМАТИЧЕСКОМУ МОДЕЛИРОВАНИЮ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ

Туйчиев Л.Н., Марасулов А.Ф., Базарбаев М.И., Эрметов Э.Я.

ТИББИЁТ ОЛИЙ ЎҚУВ ЮРТЛАРИ ТАЛАБАЛАРИНИ МАТЕМАТИК МОДЕЛЛАШТИРИШНИ ТАЙЁРЛОВ ТИЗИМИНИНГ НАЗАРИЙ АСОСЛАРИ

Туйчиев Л.Н., Марасулов А.Ф., Базарбоев М.И., Эрметов Э.Я.

THEORETICAL FOUNDATIONS OF THE METHODOLOGICAL SYSTEM OF TEACHING MATHEMATICAL MODELING OF STUDENTS OF MEDICAL UNIVERSITIES

Tuychev L.N., Marasulov A.F., Bazarbaev M.I., Ermetov E.Ya.

Ташкентская медицинская академия

Тиббиёт олий ўқув юртлари талабаларини математик моделлаштириш тайёрловининг тиббий-биологик объектни мазмуний ёзувини шакллантириш, биофизик тасвирлашни, математик моделлаштириш аспектларини мажмуали амалга оширувчи ўқитув услубий тизимининг методологик-назарий асослари таклиф этилмоқда.

Калит сўзлар: услубий ва назарий асослар, ўқитишнинг услубий тизими, тиббиёт ва биологияда математик моделлаштириш, ўқитиш, таълим технологиялари, тиббий-биологик объектнинг мазмунли ёзувини шакллантириш, биофизик тасвирлаш, математик моделлаштириш.

Methodological and theoretical foundations of the methodological system are proposed. teaching mathematical modeling of medical students based on the integrated implementation of aspects: the formation of a meaningful description; biophysical presentation; mathematical model of the simulated biomedical object.

Key words: methodological and theoretical foundations, methodological training system, mathematical modeling in biology and medicine, educational technologies, the formation of a meaningful description, biophysical and mathematical representation of a medical and biological object.

Современные пути социально-экономического развития страны требуют совершенствования системы образования с целью повышения эффективности усвоения знаний, усиления политехнической направленности преподавания. Овладение при этом современными математическими теориями и методами, умениями применять их для решения практических задач способствует воспитанию творческих способностей, формированию научно-теоретического мышления. Поэтому в преподавании математических дисциплин в медицинском вузе возрастает важность роли и месте математического моделирования.

В исследованиях по методике преподавания математики в медицинском вузе выявлены эффективные способы организации обучения студентов методу моделирования [1,4,5,10]: 1) моделирование как метод преподавания; 2) моделирование как метод обучения; 3) моделирование как цель обучения; 4) моделирование как метод решения задач; 5) моделирование как средство, используемое преподавателем в учебном процессе; 6) моделирование как эвристический прием учебного познания; 7) моделирование как принцип обучения; 8) моделирование как цель обучения.

Моделирование психологами рассматривается как: а) особый вид символично-знаковой идеализации; б) знаково-символическая деятельность с целью получения новой информации; в) опосредованное познание действительности с использованием заместителей; г) работа с моделями как процесс изучения свойств абстракции всеобщего отношения; д) моделирование в обучении как учебное действие,

звено процесса усвоения знаний и обобщенных способов действия, средство добывания новых знаний, орудие усвоения новых знаний [2,3].

Согласно теории поэтапного формирования умственных действий важным и обязательным этапом овладения умственным действием является построение и работа с моделями. В процессе выполнения действия студенты сначала выполняют его в материальной или материализованной форме, а затем поэтапно превращают его в умственное действие, производимое со знаковым заместителем материального объекта. Благодаря способности человека к самонаблюдению, он может созерцать предметы действительности в форме копий оригинала, он способен абстрагировать копию от носителя и действовать с носителями копий-моделями так же, как он действовал до этого с оригиналом [2,3,9].

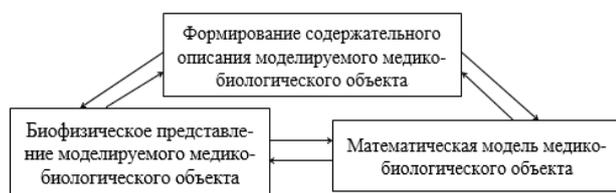
Основная проблема состоит в выделении основных принципов отбора профессионально значимого содержания математической подготовки студентов-медиков и выявлении комплекса методических требований для полноценного овладения этим содержанием в реальной учебной практике [6].

Как нам представляется, основу методической системы обучения математическому моделированию студентов медицинских вузов, должен составить процесс обучения включающий нижеследующие взаимосвязанные аспекты (см. схему):

Кратко раскроем содержание указанных аспектов.

Содержательное описание моделируемого объекта. Под задачами медико-биологического содержания мы понимаем текстовые задачи, сюжеты которых за-

имствованы из сферы профессиональной деятельности врача, а решения отыскиваются математическими средствами. Объекты моделирования описываются с позиций системного подхода. Исходя из цели исследования, устанавливаются совокупность элементов, взаимосвязи между элементами, возможные состояния каждого элемента, существенные характеристики состояний и отношения между ними. Например, фиксируется, что если значение одного параметра возрастает, то значение другого – убывает и т.п. Вопросы, связанные с полнотой и единственностью выбора характеристик, не рассматриваются. Естественно, в таком словесном описании возможны логические противоречия, неопределенности. Это исходная естественнонаучная концепция исследуемого объекта. Такое предварительное, приближенное представление системы называют концептуальной моделью. Для того чтобы содержательное описание служило хорошей основой для последующей формализации, требуется обстоятельно изучить моделируемый объект.



Нередко естественное стремление ускорить разработку модели уведет исследователя от данного этапа непосредственно к решению формальных вопросов. В результате построенная без достаточного содержательного базиса модель оказывается непригодной к использованию. На этом этапе моделирования широко применяются качественные методы описания систем, знаковые и языковые модели [7,11].

Биофизическое представление моделируемого объекта. В современной биофизике условно выделяют квантовую биофизику, молекулярную биофизику, биофизику клетки и биофизику сложных систем (т.е. биофизику органов и тканей, системы организм-среда и т.д.).

Медик для успешной работы по специальности должен обладать глубокими фундаментальными знаниями по физике, биофизике, математике и знать области их приложения в профессиональной деятельности. Без знания их законов, принципов, механизмов деятельность в разнообразных областях медицины и биологии невозможна. Важнейший компонент профессиональной деятельности медика – математическое моделирование процессов и явлений, лежащих в основе технологий и технологических процессов, медико-биологических исследований.

Метод моделирования в биофизике применяется для познания физико-химических процессов, механизмов, лежащих в основе физиологических и патологических процессов. Основная задача такого моделирования – выделение изучаемого явления в «чистом» виде, попытка отфильтровать тот или иной процесс от возмущающих факторов и сопрово-

ждающих явлений в сложной системе, показать сущность исследуемого процесса.

Мы будем рассматривать математическое моделирование в рамках вариативного компонента при решении биофизических задач с профессиональным содержанием, используя арсенал стандартных биофизических моделей, явлений и процессов, которые дают верные прогнозы при их применимости только в определенных границах.

Как показывает практика, большинство студентов медицинских вузов, демонстрируя умение работать с математическим аппаратом на занятиях по математике, испытывают трудности в использовании математических методов при решении биофизических задач как абстрактного, так и профессионального содержания. Очевидна необходимость ориентировать студентов на такую учебную деятельность по биофизике, которая позволит оказать существенное влияние на их профессиональное развитие в целом.

В связи с этим важное значение имеет математическое моделирование как метод научного познания в организации содержания биофизического образования, в соответствии с которым возможно осуществлять реализацию учебного процесса и эффективно формировать естественнонаучное мышление студентов медиков [8,9].

При этом определяются аналитико-рефлексивные, конструктивно-прогностические, оценочно-информационные, организационно-деятельностные, коррекционно-регулирующие типы задач, направленные на развитие контекстно-средовых, предметно-специализированных, аксиологических компетенций личностно-профессионального становления студентов. В процессе такой работы осуществляется отбор интегративного учебно-профессионального содержания биофизического образования; проводится его структурирование в соответствии с кругом обозначенных задач; определяются способы и организационные формы эффективного освоения этого содержания студентами [3].

В качестве основного средства диагностики естественнонаучного мышления студентов в условиях интеграции содержания образования рекомендуется использовать критериально-ориентированные тесты [9].

Решение биофизических задач с использованием математического моделирования осуществляется по трехэтапной схеме. Раскроем содержание каждого этапа.

1. Первый этап – этап формализации – переход от практической задачи, которую предстоит решить, к построению биофизической, а затем математической модели.

2. Второй этап – решение задачи внутри математической модели, сформулированной на первом этапе.

3. Третий этап – этап интерпретации – перевод полученного решения математической задачи на язык исходной биофизической задачи.

Математическое моделирование биофизических процессов и явлений при решении биофизических

задач медико-биологического характера также происходит поэтапно:

- 1) качественный анализ предложенной задачи и постановка математической задачи;
- 2) построение математической модели;
- 3) проверка адекватности построенной модели реальной ситуации и ее корректировка в случае недостаточного соответствия реальному процессу;
- 4) решение поставленной задачи с помощью построенной модели;
- 5) внутри модельное решение;
- 6) интерпретация ответа;
- 7) исследование проведенного решения.

Остановимся на этапах решения практических задач более подробно и проиллюстрируем их с помощью этапов математического моделирования.

Наиболее ответственным следует признать первый этап математического моделирования – процесс создания биофизической модели изучаемого явления.

Для биофизических явлений процесс схематизации, или идеализации, играет решающую роль [2]. В биофизической задаче рассматриваем технологический процесс, связанный с моделями объектов, определяем биофизические законы и явления, составляющие технологический процесс смоделированных объектов.

После того как существенные факторы выявлены, можно приступить к их переводу на язык математических понятий и величин и постулированию соотношений между этими величинами, т. е. к созданию адекватной математической модели. Процесс конструирования модельных систем можно рассматривать на различных уровнях познания.

После построения математической модели ее следует подвергнуть проверке [6]. Адекватность математической модели до некоторой степени проверяется обычно в ходе постановки задачи. Уравнения или другие математические соотношения, сформулированные в модели, постоянно сопоставляются с исходной ситуацией. Существует несколько аспектов проверки адекватности модели. Во-первых, сама математическая основа модели должна быть непротиворечивой и подчиняться всем законам математической логики. Во-вторых, справедливость модели зависит от ее способности адекватно описывать исходную ситуацию. В случае неадекватности модели ее приходится корректировать, что может потребовать дополнительных исследований проблемы, уточнения структуры математической модели, изменения набора ее переменных. Математическая модель считается адекватной, если она способна обеспечивать достаточно надежное предсказание поведения системы.

Получив математическую модель, надо отвлекаться от конкретного содержания задачи и обратиться к анализу ее математической структуры. При этом совершенно никакой роли не играет смысл величин, входящих в математическую модель, – нас интересует лишь система умозаключений, на основе которой могут быть установлены соотношения между вели-

чинами. Здесь используются определенные логические операции, которые производятся по правилам, установленным в математике.

Задача решена – получен результат после выполнения ряда математических рассуждений и выкладок. На этом математическая часть исследования закончена, но биофизическая продолжается. Дело в том, что решение математических уравнений для математики – конечная цель, а для биофизики – лишь средство, метод исследования. Также необходимо оценить границы применимости полученного результата, т. е. определить область значений параметров, при которых результаты исследования будут согласовываться с данными.

Перевод математических символов на биофизический язык – далеко не простая задача. Она не менее сложна, чем формулировка задачи на математическом языке, т. е. создание математической модели. Процесс интерпретации есть не просто пересказ математических символов на биофизическом языке, а особая задача, требующая содержательного анализа исходных позиций, промежуточных операций конечного результата, с учетом таких фундаментальных принципов биофизики, как законы сохранения, принцип относительности, соотношение неопределенности и т. п. Поэтому необходимо систематически обучать студентов «переводу» задач с биофизическим содержанием на математический язык, т. е. построению математических моделей, решению возникших уравнений и интерпретации полученных решений. Построение математических моделей и биофизическая интерпретация полученных результатов – один из основных путей реализации межпредметных связей биофизики и математики.

Таким образом, одним из основных направлений развития содержания биофизического образования является его фундаментальность, позволяющая студентам, опираясь на базовые знания по дисциплине, осваивать универсальные способы их применения для анализа и решения конкретных задач.

Математическая модель объекта.

Математическое моделирование описывает биофизические процессы математическими выражениями, логически связанными между собой, т. е. в форме дифференциальных, интегральных, алгебраических уравнений и неравенств [2]. Выражение исследуемого явления в виде системы уравнений, неравенств, функций и количественных зависимостей называется формализацией.

К наиболее эффективным приемам формальной трансформации систем знаний с целью упрощения относятся:

- 1) введение удобных знаково-символических средств;
 - 2) выбор новых или преобразование старых координатных систем;
 - 3) выбор масштабов величин.
- На этапе теоретического моделирования открывается наибольший простор для научного творчества. Один и тот же предмет может быть обозначен различными по своей форме знаками, и напротив, один и тот же знак может употребляться для обозначения различных предметов. Простота и удобство обозначений имеют важное значение.

Решение любой практической задачи связано с ее формализацией, т. е. переводом ее содержания на язык математических символов и формул и последующей интерпретацией полученного математического решения. Формализация сводится в общих чертах к следующему. На основе содержательного описания определяется исходное множество характеристик системы. Для выделения существенных характеристик необходимо хотя бы приближенный анализ каждой из них. При проведении анализа опираются на постановку задачи и понимание природы исследуемой системы. После исключения несущественных характеристик выделяют управляемые и неуправляемые параметры и производят символизацию. Затем определяется система ограничений на значения управляемых параметров. Если ограничения не носят принципиальный характер, то ими пренебрегают.

Используя известную трехэтапную схему математического моделирования (формализация, решение задачи внутри модели, интерпретация), мы проанализировали имеющиеся задачки по курсу математики в медицинском вузе и пришли к выводу о том, что большинство заданий в них соответствуют второму этапу, поскольку их условия уже содержат математическую модель задачи. Это приводит к тому, что этапы формализации и интерпретации не могут быть представлены в ходе их решения.

Большую роль в обучении математическому моделированию могут сыграть сюжетные математические задачи при соответствующем подходе к их решению. Это означает, прежде всего, введение существенных дополнений к трехступенчатой схеме математического моделирования, позволяющих приучить студентов внимательно изучать поставленную задачу, контролировать ход ее решения, не спешить с решением формализованной задачи, а также дающих возможность подчеркнуть и выделить общий подход к решению сюжетных задач.

Кроме того, установлено, что активное привлечение алгоритмов способствует более успешному усвоению этапа формализации.

Известная трехэтапная схема математического моделирования детализирована [4,5], в результате чего получена структура, состоящая из следующих компонент:

1. Формализация (анализ условия, выделение существенных факторов и отбрасывание несущественных, упрощения и огрубления, уточнение цели, выбор переменных и параметров, замена содержательных понятий их формально-математическими эквивалентами, формулировка задачи на математическом языке, конструирование модели).

2. Формально-математическое решение (формально-логический анализ математической модели, вычисления, математические результаты).

3. Интерпретация (переход от информации о математической модели к информации об оригинале, получение новой информации об исходном объекте, уточнение модели).

С учетом всего вышеизложенного основу технологии методического обеспечения обучения ма-

тематическому моделированию студентов медицинских вузов мы предлагаем составить нижеследующие представления.

Как показывает опыт [2,4-6], если обучать студентов медицинских вузов математическим основам медико-биологических знаний согласно методике, включающей:

Трактовку содержания понятия «комплексный подход к обучению математическим основам медико-биологических знаний студентов» и обоснование целесообразности его использования в математической подготовке студентов в медицинском вузе;

Выделение в содержании дисциплины «Физика, математика» профессионально значимых математических разделов, определяемых содержанием медицинской подготовки будущих врачей;

Ознакомление студентов с использованием математики в будущей врачебной деятельности, установление соответствия между математическими знаниями и их применением в специальных медицинских дисциплинах;

Создание модели обучения студентов медицинских специальностей математическим основам медико-биологических знаний;

Использование для студентов-медиков системы заданий, включающих задачи медико-биологического содержания, в том числе, творческие и исследовательского характера;

Применение, наряду с традиционными, новых форм и средств обучения: деловые игры, мини-исследования, компьютерные программы, интерактивную доску, опорные схемы и т. д.;

Организацию самостоятельной работы студентов-медиков с использованием профессионально ориентированных дидактических материалов (задачника, рабочей тетради, учебно-методического материала к практическим и лабораторно-практическим работам и др.), то это будет способствовать эффективному обучению студентов-медиков умению применять математические знания в своей будущей профессиональной (медицинской) деятельности.

Согласно данным [2,4-6], задачи медико-биологического содержания необходимо включить в профессионально важные разделы математики для того, чтобы:

- 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 формирование умений математически моделировать процесс или явление из медицинской практики.

Кроме того, все формы занятий предполагают значительную самостоятельную внеаудиторную работу студента. Преследуя цель повышения качества подготовки специалистов, преподаватель, наряду с сообщением определенных программных сведений на лекционных, практических и лабораторных заня-

тиях, должен активизировать самостоятельную работу студентов, в том числе при выполнении курсовой работы по биофизике.

Выполнение курсовой работы, исходя из реального объекта, включает следующие этапы моделирования:

- содержательное описание моделируемого объекта;
- построение биофизической модели объекта;
- переход к математической модели;
- решение полученной задачи с помощью ПК;
- верификация модели на основе сравнения результата с экспериментальными данными;
- уточнение модели при необходимости.

Результатом работы над курсовым проектом становится формирование единого естественнонаучного подхода к решению сложных проблем, умения выдвигать гипотезы, проблемы, искать пути их решения.

Моделируемый объект часто имеет несколько неравносильных математических моделей. Для реального объекта сравнение результатов его исследования с помощью различных моделей позволяет исследователям обогатить познания о нем. Цель рассмотрения различных моделей одного и того же объекта состоит в детализации его свойств. Уточняя модель, в уравнениях отбрасывают или добавляют какие-либо члены, заменяют линейные зависимости нелинейными и т. п. На этом этапе очень важна направляющая роль преподавателя. Он должен обратить внимание исследователей на выполнение требования адекватности модели, на то, что моделируя какие-либо свойства реального объекта, можно получить выводы, не адекватные по отношению к другим свойствам.

В заключение следует отметить, что построение методической системы обучения математическому моделированию на основе комплексного использования в процессе обучения вышеприведенных представлений блоков схемы 1, способствует: 1) формированию целостных, содержательных представлений о методе математического моделирования; 2) целенаправленное обучение компонентам метода математического моделирования способствует качественному усвоению теоретического материала, успешно помогает в решении ряда медико-биологических задач и др.

Литература

1. Арюкова О.А. Математическое моделирование вариативного курса физики в техническом вузе // Интеграция образования. – 2011. – №1. – С. 47-53.
2. Беломестнова В. Р. Математическое моделирование при интеграции курсов математики и физики в обучении

студентов физических специальностей педвузов. – М.: МПГУ, 2007. – 70 с.

3. Беспалько В. П. Межпредметные связи физики с техникой и математикой в преподавании физики // Профессиональная направленность в преподавании физико-технических дисциплин в пединституте: Межвуз. сб. науч. тр. – Рязань, 1984. – С. 12-40.

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

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

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

7. Попова Е.В. Краткий курс лекций по дисциплине «Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ». – Краснодар, 2015. – 43 с.

8. Шамина С.В. Формирование естественнонаучного мышления студентов в рамках различных вариантов интеграции содержания физического образования // Интеграция образования. – 2011. – №1. – С. 53-60.

9. Prysiashnyuk S., Pryimakov O., Oleniev D. et al. Research health-keeping technologies in the system of physical education of students from special medical groups // J. Physic. Educ. Sport Open Access. – 2019. – Vol. 19, Issue 3. – P. 1663-1669.

10. Gelman V.Ya., Ushveridze L.A., Serdyukov Y.P. Teaching mathematical disciplines at the medical university // Obrazovanie i Nauka. – 2018.

11. Kappler U., Rowland S.L., Pedwell R.K. A unique large-scale undergraduate research experience in molecular systems biology for non-mathematics majors // Biochem. Mol. Biol. Educ. – 2017. – Vol. 45, №3. – P. 235-248.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МЕТОДИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ОБУЧЕНИЯ МАТЕМАТИЧЕСКОМУ МОДЕЛИРОВАНИЮ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ

Туйчиев Л.Н., Марасулов А.Ф., Базарбаев М.И., Эрметов Э.Я.

Предлагаются методолого-теоретические основы методической системы обучения математическому моделированию студентов медицинских вузов, основанной на комплексной реализации аспектов: формирования содержательного описания; биофизического представления; математической модели моделируемого медико-биологического объекта.

Ключевые слова: методолого-теоретические основы, методическая система обучения, математическое моделирование в биологии и медицине, образовательные технологии, формирование содержательного описания, биофизическое и математическое представление медико-биологического объекта.



ОЛИЙ ЎҚУВ ЮРТИ ТАЛАБАЛАРИНИНГ ШАХСИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ ВА МАЪРИФИЙ-АҲЛОҚИЙ ТАРБИЯЛАНГАНЛИГИНИ ШАКЛЛАНТИРИШ ВА БАҲОЛАШ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ

Тўйчиев Л.Н., Бобомуратов Т.А., Марасулов А.Ф., Базарбаев М.И.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ФОРМИРОВАНИЯ И ОЦЕНКИ ЛИЧНОСТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК И ВОСПИТАТЕЛЬНО-ПРАВСТВЕННОГО ВОСПИТАНИЯ СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

Тўйчиев Л.Н., Бобомуратов Т.А., Марасулов А.Ф., Базарбаев М.И.

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR THE FORMATION AND ASSESSMENT OF PERSONAL CHARACTERISTICS AND EDUCATIONAL MORAL EDUCATION OF STUDENTS OF HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTIONS

Tuychiev L.N., Bobomuratov T.A., Marasulov A.F., Ermetov E.Ya.

Тошкент тиббиёт академияси

Предлагаются основы построения системы управления развитием интереса студентов к просветительно-поведенческой воспитанности и к формированию их как личностей в высшем образовательном учреждении. Они основаны на построении моделей, определяющих и реализующих особенности структурных компонентов просветительно-поведенческой воспитанности и становления личностью; условия и построение процесса формирования студентов как субъектов просветительно-поведенческой воспитательной деятельности и формирования их как личностей; формирования системы описания и построения гуманитарной образовательной среды и образовательной среды в целом; учебно-методический комплекс сопровождения.

Ключевые слова: просветительство, поведение, воспитание, личность, образование.

Proposes a building management system of students' interest in education and breeding behavior, and to developing them as individuals in a higher education institution, based on the models of their formation are defined and implemented: characteristics of structural components of education and breeding behavior and the formation of the personality, the conditions and the construction process of the formation of students as subjects of education and behavioral educational activities and forming them as individuals, forming a system specification and construction of humanitarian educational environment, a training set of support.

Key words: enlightenment, behavior, education, personality, education.

Замонавий ёшларни маърифий-ахлоқий тарбияланганлиги ва шахсий хусусиятларини шакллантириш ёшлар таълимида муҳим роль тутди. Бунда бош натижа бу эркин фикрловчи, ижтимоий, иқтисодий ва касбий компетентликка эга тўлиқ ривожланган шахсни шакллантириш. Бундай натижага муваффақиятли эришиш учун, бизнинг фикримизча мазкур шаклланишни бошқаришни самарали тизимини яратиш керак.

Тажрибамизга кўра талабаларни маърифий-ахлоқий тарбияланганлиги ва шахс сифатида шаклланишларига қизиқишларининг бошқарув тизимини яратишда, қуйидаги кўрсатмалардан келиб чиқиб керак: (а) талабаларни маърифий-ахлоқий тарбияланганлиги ва шахс сифатида шаклланишларига қизиқишлари ривожининг даражасини аниқлаш моделларини яратиш лозим; (б) Моделлар - талабаларни маърифий-ахлоқий тарбияланганлиги ва шахс сифатида шаклланишларига қизиқишларининг маъносини ва пайдо бўлиш механизмларини тушунтира берадиган бўлсин; (в) талабаларни маърифий-ахлоқий тарбияланганлиги ва шахс сифатида шаклланишларига қизиқишлари ривожининг моделлари, шундай бўлиши лозимки, улар ташхисларининг имкониятларини ва истиқболли таъсирларини (ўқув-тарбиявий ишни) очиб берадиган бўлиши лозим; (г) моделларда шахсининг уч

асосий параметрларини аниқлаш қўйилган бўлиши лозим: одамнинг дунё билан боғлиғлигининг кенглиги; алоқаларнинг иерархиялигининг даражаси; боғланишларнинг умумий структураси.

Ҳозирги вақтда ОЎЮ талабаларнинг маърифий-ахлоқ тарбияланганлиги ва шахсий хусусиятларини аниқлаш бўйича мавжуд ёндошувлар, асосан гуманитар фанлар бўйича билимларни баҳолашга ҳамда талабаларни ривожлари ва тарбияланганликлари жабҳаларига тадбиқ этиладиган талабларни баҳолашга таянади, [2,9-11] ва ҳ.

Бундай ёндошувлар унча ҳам самарали эмас ва ОЎЮти талабаларининг маърифий-ахлоқий тарбияланганлиги ва шахсий хусусиятларини шаклланишларининг реал даражаларини тавсифлай бера олмайдилар. Бизнинг қарашимизча, бу шу билан боғлиқки, бу гуманитар фанларни ўқитишда уларнинг реал фанларро боғланишлари ҳисобга олинмайди, ўқув-тарбиявий фаолиятда шундай фанларро боғланишларни махсус ташкил этадиган ва таъминлаб берадиган тизим мавжуд эмас.

Юқорида қайд этилганларга асосан, ОЎЮти талабаларининг маърифий-ахлоқий тарбияланганлиги ва шахсий тавсифларини шаклланишларининг даражаларини баҳолаш: биринчидан, ОЎЮтининг гуманитар таълим муҳитини тузиш ва аниқлаш ти-

зимиға; иккинчидан, талабаларни ўқув фаолиятида шахсларни шакллантириш субъектлари сифатида шаклланишларини аниқлаш ва тузиш жараёни тизимиға таяниш лозим [3,4,5].

Юқорида қайд этилганларга асосан, педагогика, психология, ахборот технологиялари, эксперт тизимлар, таълим технологияларини моделлаштириш, бошқарув ва қарор қабул қилиш назарияси аппаратини қўллаган ҳолда, биз томондан ОўЮтида талабаларини маърифий-ахлоқий тарбияланганлиги ва шахс сифатида шаклланиш ривожларини бошқаруви тизимини тузиш ёндошуви таклиф этилмоқда.

Ёндошув қуйидагиларни аниқлайдиган ва амалга оширадиган моделларга асосланган: маърифий-ахлоқий тарбияланганликни ва шахсни шакллантирувчи структурали компонентлари ҳоссаларини; талабаларни маърифий-ахлоқий тарбияланганликлари ва уларни шахс сифатида шаклланишлари субъектликларини шарт-шароитлари ва жараёнини тузиш; ОўЮ гуманитар таълим муҳитини ва тўлиқ таълим муҳитини шакллантириш тизимини тузиш ва ёзиб чиқиш.

Таклиф этилаётган ёндошув қуйидаги бош масалаларни ечиш орқали амалга оширилади.

1. Талабаларни маърифий-ахлоқий тарбияланганликларини ва шахс сифатида шаклланишларини ўзида қамраб олган умумийлаштирилган моделини тузиш: Мақсад – шахсни ривож; малакани; ватанпарварликни, ижтимоий, иқтисодий, касбий компетенцияни; ўқув психологиясини; тарбиялаш шаклини; тарбиялаш усулини; натижани; тегишли тузувчилар билан баҳолаш.

2. Қуйидагиларни ўзида қамраб олувчи, тарбиявий тизимни шакллантириш моделини тузиш: шахсининг касбга эришиш мақсад ва вазифалари; элементар ва вазифавий соводхонликка эришиш; умумий таълимга эришиш; касбий, ижтимоий, маданий компетентликка эришиш; кенг тушиниладиган маданиятга эга бўлиш; индивидуал менталитетни шакллантириш; шахслараро мулоқотни шакллантириш ва унинг фаолият турлари жараёнида коррекциялаш; тегишли ўқитув, тарбия ва уларни ташкил этиш услублари орқали натижаларни жамлаштириш ва назорат этиш, эришилган муваффақиятларини ва омадсизликларни таҳлил этиш.

3. Шахсни мантиқий-маъновий моделини шакллантириш моделини тузиш.

Шахсни мантиқий-маъновий модели ривожлантирувчи таълим технологиялари психологик асосидек қаралади. Моделнинг етакчи компонентларига йўналтириш қарамлиги бўйича биз ажратамиз: ижтимоий-касбий таълим – йўлланганлик компонентаси; контекст ўқитув – касбий таълим компонентаси; когнитив ўқитув – когнитив (ўзлаштирув) компонентаси; корпоратив бирлаштирилган ўқитув – коммуникатив компонентаси; ўз-ўзини бошқариш тарбия – регулятив компонентаси.

4. Шахсни мантиқий-маъновий модели параметризацияси системасини ишлаб чиқиш. Бунда, йўлланганлик компонентаси ўзига қамраб олади:

мотивацияни; қимматлилик ориентациясини; ўрнатмаларни; муносабатларни; Мен – концепцияни. Касбий-таълим компонентаси ўзига қамраб олади: таянч компетентликларни; калитли компетентликларни, мета касбий сифатларни; касбий тайёрланганликни. Коммуникатив компонента ўзига қамраб олади: прецептив адекватликни; аттрактивликни; толерантликни; ижтимоий-коммуникатив интеграцияни. Регулятив компонента ўзига қамраб олади: руҳий ҳолатларни регуляциясини; мақсад назарда тутилганлигини; фаолият ва ҳулқ-атворни регуляциясини; ўз-ўзини назорат қилиш.

5. Гуманитар, ижтимоий, сиёсий, руҳий-педагогик фанлари ўқув мавзуларини, ёшларни маърифий-ахлоқий тарбияланганликларини ва шахсни мантиқий-маъновий модели координатли компоненталари мезонлари бўйича тақсимланишлари тизимини тузиш.

6. Талабалар ҳолатларини, уларни маърифий-ахлоқий тарбияланганликларини ва шахс сифатида шаклланишларини, гуманитар таълим тизимини ва тўлиқ таълим тизимини шакллантиришни, ОўЮ таълим фаолияти сифатини баҳолашни руҳий-педагогик ва сўровномаларини ишлаб чиқиш.

7. Талабаларни маърифий-ахлоқий тарбияланганликларини аниқлаш ва шахс сифатида шаклланишларини, уларни таълим фаолияти субъектлари сифатида, ОўЮтида гуманитар таълим тизимини ва тўлиқ таълим тизимини шакллантиришни ахборот-мантиқ ва эксперт тизимларини ишлаб чиқиш.

Юқорида айтилганларга кўра, ўқитиш аспекти, тарбия ва ривож, уларни умумий боғламлари, биз томондан таклиф этилаётган талабани маърифий-ахлоқий тарбияланганликларини аниқланиши ва шахс сифатида шаклланишлари умумий модели қуйидагича акс эттирилади: ривожланиш жабҳалари – шахсни ривож блоқи тузувчиларини аниқлаш билан; ўқитиш жабҳалари ижтимоий блоқи, иқтисодий блоқи, жамият ва сиёсат блоқи, руҳшунослик блоқи, технология блоқи тузувчиларини аниқлаш билан; тарбия жабҳалари шахсни тарбиялаш блоқи тузувчилари билан аниқланади [4].

Масала шундаки, гуманитар фанларни тегишли бўлимларини, мавзуларини, бўғинли саволларини кўрсатилган блоklarда ўринлари ва ролларини аниқлашдан иборат. Шуни назарда тутган ҳолда, интегрирлаш-тирилган: календар-мавзувий режаларни; ўқув дастурларни, таянч конспектларни; ўқув-услубий мажмуаларни ва бошқаларни тузиш. Бу ОўЮтида гуманитар ва тўлиқ таълим муҳитини шакллантиришнинг асосини ташкил этади.

Ўқитув жабҳалари – тарбия ва ривожланиш. Умумий шакл ва тарбия услуби, шахсни мантиқий-маъновий модели етакчи компоненталарни [1,2,7-11] назарда тутган ҳолда, улар орасидаги умумий боғламларни аниқлаш асосида махсус руҳий-педагогик сўровномалар тизими тузилди [6].

Улар асосида ОўЮти талабаларини маърифий-ахлоқий тарбияланганликларини ва талабаларни шахсий тавсифларини баҳоланиши ва

шаклланиш-лари эксперт тизимларининг ахборот-мантикий схемалари ишлаб чиқилган [5].

Бунинг ҳаммаси ОЎЮ талабаларининг шахсий хусусиятлари ва маъри-фий-ахлоқий тарбияланганлигини шакллантириш ва баҳолаш технологияси-ни ишлаб чиқишнинг тизимлигини ташкил этувчи асосини тузади.

Бугунки кунда бизда ва ҳорижда қўлланилаётган ёндошувлар ва усулларни афзалликларини камситмаган ҳолда, белгилаш жоизки, улар талабаларнинг шахсий хусусиятлари ва маърифий-ахлоқий тарбияланганлигини шакллантириш ва баҳолашни алоҳида жабҳаларини, биз кўрсатиб ўтган боғламларни қўллашни назарда тутмаган ҳолда амалга оширишади. Уларга қўйиладиган барча керакли талабларни ҳисобга олган махсус технология сифатида амалга оширмайдилар.

Юқорида қайд этилган тадқиқотлар асосида, куйидаги бош натижаларни олдик:

Талабаларни маърифий-ахлоқий тарбияланганликка қизиқишларини ва шахс сифатида шаклланишлари даражасини аниқлаш умумий модели тузилган.

Гуманитар, ижтимоий, иқтисодий, руҳий-педагогик фанларни ўқув мавзуларини ёшларни маърифий-ахлоқий тарбияланганликлари ва шахсни мантикий-маъновий модели координатлари компонетлари бўйича тақсимланиш тизими яратилди.

Шахсни мантикий-маъновий модели координатлари компонетларини параметризациялаш тизими яратилди.

ОЎЮтида гуманитар таълим муҳити ва тўлиқ таълим муҳитининг ёзиб чиқиш ва баҳолаш тизими шаклланиган.

5. Талабаларни маърифий-ахлоқий тарбияланганликларини аниқлаш ва шахс сифатида шаклланишларини, уларни таълим фаолияти субъектлари сифатида, ОЎЮтида гуманитар таълим тизимини ва тўлиқ таълим тизимини шакллантиришни ахборот-мантиқ схемалари ва эксперт тизимлари ишлаб чиқилди.

6. ОЎЮти руҳий-педагогик хизмати тизимининг асослари тузилди.

7. ОЎЮти таълим фаолиятининг баҳолаш технологияси тузилди.

8. Таклиф этилаётган технологияни кузатув ўқув-услубий мажмуаси.

Энди биз томондан таклиф этилаётган талабаларни руҳий-физиологик ҳолатларини ва таҳлилий тизимини асосий бўлимларини келтирамиз (шахсни мантикий-маъновий модели координатлари компонетларини параметризациялаш бўйича).

Йўлланганлик компонентаси

Шахс одоб-ахлоқини муҳим регулятори “Мен – Концепция” ҳисобланади. Одамнинг ўз-ўзини баҳолаш билан боғлиқ, ўз тўғрисидаги тасавурлари тўплами. “Мен – Концепция” уч вазифани бажаради:

шахсни ички келишилганликни эришишга қўмаклашади;

ортирилган тажрибани изоҳлаш хоссалари ва характерини аниқлайди;

ўз одоб-ахлоқини ва ўз-ўзига нисбатан ҳурмат манбаи сифатида хиз-мат қилади. Бундан ташқари, “Мен – Концепция” шахсни ижтимоий одоб-ахлоқини амалга оширади.

Талабани ўқув фаолиятида субъект сифатида шаклланиш жараё-нини аниқлаш тестлари.

Компонента – Талабанинг дарсларга муносабати.

Компонента – Талабанинг ўқув мотивацияси.

Компонента – Эмоционал ҳолат (шахс сифатида шаклланишга муносабат).

Мотивацияли компонент (шахс сифатида шаклланиш мотивларини пайдо бўлиши ва улар йўлланганлиги).

Интеллектуал компонент (шахс сифатида шаклланишни кераклигини тушиниш ва шунга тайёрланганлик).

Иродавий компонент (шахс сифатида шаклланишда иродавий фаоллиги рўёбга чиқиши ва шахсий тавсифларни такомиллаштириш).

Мотивацион муҳитни тавсифлари (таълим жараёнига киришиш).

Муносабатлар – Ўрнатмалар.

МУН (А. Реан). Тест-сўровномаси

Касбий мотивация.

Талабани маърифий – ахлоқий тарбияланганлиги даражасини аниқлаш бўйича эксперт сўровнома.

Талабани танлаган касбига (тайёрланиш йўналишига) қизиқишини ташҳислаш (баҳолаш) учун эксперт сўровнома.

Дифференциал- ташҳисий сўровнома (Е.А.Климов ДТС).

Когнитив компонентаси

Сифатли ва тегишли ёшлик руҳий хоссаларга мос таълим муҳити таъсирини ташҳислаш натижалари.

Услуб 1. Хотирани тавсифи. Ўз хотирангиз турини аниқланг.

Услуб 2. Фикрлаш тавсифи. Ўз фикрлаш турини аниқланг.

Коммуникатив компонентаси

Ўзаро ҳамкорлик «ўқитувчи – талаба» тизимида: (талабалар ва ўқитувчилар фаолиятини амалга ошириш омиллари).

Ўқитиш масалаларини ечишда: Педагоглар фаолияти томонидан.

Талаба фаолияти томонидан.

Тарбиялаш масалаларини ечишда: Педагоглар фаолияти томонидан.

Талаба фаолияти томонидан.

Ривожланиш масалаларини ечишда: Педагоглар фаолияти томонидан.

Талаба фаолияти томонидан.

Талабалар ва ўқитувчилар шахслариаро муносабатларини аҳамиятли омилларини аниқлаш.

Талабалар ва ўқитувчилар шахслариаро муносабатлари (жамоавий – ижтимоий талаблар).

ОЎЮтида руҳий муҳитнинг сезиларли тавсифларини ёзиб чиқиш.

Ўқув гуруҳида (параметрлар-мезонлар) руҳий муҳитнинг сезиларли тавсифларини ёзиб чиқиш.

Регулятив компонентаси

Таълим муҳитини талабанинг руҳий ривожининг барча жабҳаларига таъсирининг хусусияти.

Шахсни индивидуал руҳий хусусиятларига кўра тестлар (тавсифни тезкор ташҳислаш мослаштирилган тести).

Темпераментни аниқлаш.

Таълим муҳитининг талабаларни руҳий ривожларининг барча жабҳаларига таъсирининг самараси.

ОўЮтида ўқитиш жараёнини талабаларни руҳий хусусиятларига кўра

индивидуаллаштириш.

Одоб-ахлоқ индикаторлари (Свассинг ва Барб бўйича).

Услуг - «Руҳий-геометрик тест».

Фаолиятни ва одоб-ахлоқни тартибга солиш (шахснинг доминант одоб-ахлоқий белгилари).

К.Н.Томас «Сен жанжалли ҳолатда нима қиласан?» услуги бўйича – Жанжалли ҳолатда одоб-ахлоқнинг одатий шакли

Одоб-ахлоқнинг одатий шакллари ва унинг мумкин бўлган сабаблари

Одоб-ахлоқнинг асосий руҳий тавсифлари.

Талабалар ҳолатини руҳий-физиологик баҳолаш тизимининг юқорида қайд этилган тузувчилардан ҳар бири ўз таҳлил ва баҳолаш тизимига эга.

Таклиф этилаётган технология таълим муассасининг компьютер синфларида ўрнатилади. Ўқув гуруҳи компьютерлар сонига қараб кичик гуруҳларга бўлиниб синовдан ўтишади. Синовлар натижаларини ўқув гуруҳлари кураторлари, махсус тайинланган педагоглар ва тегишли қарор қабул қилувчи экспертлар баҳолайдилар.

Таклиф этилаётган ишланма ғояларини мавжудлардан туб фарқи шундан иборатки, маърифий-ахлоқий тарбияланганликни шакллантириш ва баҳолашда талабаларнинг шахсий хусусиятларини шакллантириш жараёнининг мустақил технологизацияси мавжудлигидадир.

Ишланма муҳим аҳамиятга эга, чунки, талабаларни ўзларига ўз одоб-ахлоқий ва шахсий тавсифларини (ўз-ўзларини англашга) ва ўз вақтида тегишли ўқув-тарбиявий чораларни кўришга имкон беради.

Таклиф этилаётган технология ОўЮти ўқув-тарбиявий фаолиятини оптимизациялаш учун, таълим жараёнини гуманитаризациялаш, технологи-зациялаш ва ахборотлаштириш асосларини ва ОўЮтида реал очиқ таълим тизимини яратишда сезиларли базани тузиши мумкин.

Олинган натижалар таълим фани ривожига, таълимни ташкил этиш ва бошқариш тизимларига, мутахассислар тайёрлашда сифатни таъминлашда сезиларли самарани беради.

Ишланма бир мунча модернизация билан ўрта махсус касб-хунар таълим муассасаларида, умумтаълим мактабларда ҳам самарали ўрнатилиши мумкин.

Адабиётлар

1. Бурлачук Л.Ф., Морозов С.М. Словарь-справочник по психологической диагностике. – К.: Наукова думка, 1989.–200 с.

2. Горячев М.Д., и др. Психология и педагогика. Учебное пособие. Самара. Изд-во «Самарский университет», 2003.–187 с.

3. Как проявляется субъектность в учебной деятельности. Материалы конференции «Проблемы и перспективы РО». М., 2002.

4. Марасулов А.Ф., Назаров Б.Б., Долгова Н.Я. Основы построения системы определения уровня духовно-просветительского воспитания в образовательном учреждении. Материалы Республиканской научно-методической конференции – Научно-методические проблемы развития высшего и среднего специального, профессионального образования. Центр развития высшего и среднего специального, профессионального образования. Т., 2006 г. - С.60-61.

5. Марасулов А.Ф. Назаров Б.Б. Островерх И.Л. Технология деятельности образовательного учреждения среднего специального, профессионального образования // Ж. Педагогик таълим, Т., – 2007–№ 5.– С 39-44.

6. Марасулов А.Ф. Технологические основы психолого-педагогического обеспечения среднего специального, профессионального образования // Ж. Таълим тизимида ижтимоий гуманитар фанлар, ТДТУ, Т.,–2009.– № 3.– С. 64-70.

7. Реан А., Бордовская Н., Розум С. Психология и педагогика. Учебное пособие. СПб.: Питер, 2004.– 432 с.

8. Рогов Е.И. Настольная книга практического психолога в образовании. М., 1996.

9. Столяренко Л.Д., Самыгин С.И. Психология и педагогика в вопросах и ответах. Ростов-н/Д. 1999.

10. Шалаев И.К. Сазонова Л.И. Мотивационное программно-целевое управление как методологическое знание в педагогических процессах / Ж. Мир образования – образование в мире. М., 2004. №2.– С.16-23.

11. Шевандрин Н.И. Социальная психология в образовании. Москва «Владос». 1995.– 534 с.

ОЛИЙ ЎҚУВ ЮРТИ ТАЛАБАЛАРИНИНГ ШАХСИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ ВА МАЪРИФИЙ-АХЛОҚИЙ ТАРБИЯЛАНГАНЛИГИНИ ШАКЛЛАНТИРИШ ВА БАҲОЛАШ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ
Тўйчиев Л.Н., Бобомуратов Т.А., Марасулов А.Ф., Базарбаев М.И.

Олий ўқув юртида талабаларининг маърифий-ахлоқий тарбияланганликка қизиқишларини ва шахс сифатида шаклланишларининг бошқарув тизимини тузиш асослари таклиф этилган. Улар маърифий-ахлоқий тарбиянинг таркибий қисмларининг хусусиятларини аниқлайдиган ва амалга оширадиган ва шахсга айланадиган моделларни куришга асосланган.

Калит сўзлар: маърифат, ахлоқ, тарбия, шахс, таълим.

СИМУЛЯЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КОМПЕТЕНТНОМ ПОДХОДЕ ОСВОЕНИЯ ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ ВРАЧА

Булатов С.А.

SHIFOKORNING AMALIY KO'NIKALARINI RIVOJLANTIRISHGA VAKOLATLI YONDOSHISHDA SIMULYATSIYA TEXNOLOGIYALARI

Bulatov S.A.

SIMULATION TECHNOLOGIES IN THE COMPETENCE APPROACH OF MASTERING PRACTICAL SKILLS OF A DOCTOR.

Bulatov S.A.

Казанский государственный медицинский университет

Talabalarga amaliy ko'nikmalarni o'rgatish uchun ishlatiladigan simulyatsiya usullari tavsiflangan. O'qitishda shaxsga yo'naltirilgan pedagogik yondashuvni tashkil etishda universitet markazining o'rni ko'rsatilgan. Ta'lim berish va imtihon sifatida "standartlashtirilgan bemor" metodologiyasining samaradorligini tahlil qilish.

Kalit so'zlar: shaxsga yo'naltirilgan yondashuv, bemorning standartlashtirilgan texnikasi, aloqa qobiliyati, simulyatsiya o'qitish metodikasi markazi.

The article presents a discussion of applied simulation techniques for teaching students practical skills. The role of the University center in the organization of a personal-oriented pedagogical approach to learning is shown. The analysis of the effectiveness of the method "standardized patient" as a training and examination.

Key words: personality-oriented approach, standardized patient methodology, communication skills, simulation and training center.

В российском высшем медицинском образовании последних лет произошли серьезные изменения. В качестве основной педагогической парадигмы принят вектор развития направленный на личностно-ориентированный подход в обучении студентов [1,3,4], подразумевающий, что центральной фигурой образовательного процесса должны стать сам обучающийся и индивидуальный подход к процессу передачи знаний, умений и навыков [5]. С другой стороны, новые ФГОС и долго ожидаемые профессиональные стандарты медицинских специальностей поставили медицинские вузы перед необходимостью быстрого трансформирования учебного процесса в духе времени. Но и в этих новых условиях для высшего медицинского образования главной задачей остается подготовка высококлассных специалистов. Изменились требования к самому образовательному процессу. Прежде всего, это касается повышения роли практической подготовки будущих врачей. Освоение практических компетенций профессии стало генеральной целью учебного процесса. Единого рецепта как это сделать не существует, поэтому каждый вуз ищет свое решение.

Одним из популярных направлений является развитие симуляционного обучения. Преимущества тренажерного обучения очевидны: обучаемый может затратить лично необходимое ему время, возможно, многократно повторить манипуляцию для выработки автоматизма. Также присутствует психологический комфорт – можно не бояться причинить вред своими действиями. Этим можно объяснить создание учебно-тренировочных центров в вузах.

Развитие симуляционных технологий и прогресс технических решений способствуют усложнению и расширению функций манекенов, что позволяет их использовать и на последипломном этапе обра-

зования. Тренинговая подготовка студентов стала обязательной составляющей учебных программ. И для производителей тренажеров появился мощный стимул для развития отрасли. Это повлекло за собой появление разнообразных механических, электронных, виртуальных тренажеров, отвечающих различным задачам в обучающем процессе.

Сегодня рынок предложений на учебное тренажерное оборудование намного превышает спрос. Однако при всем многообразии предложений, прослеживается, к сожалению, и тенденция не совсем обоснованного усложнения и удорожания выпускаемой продукции. Пример – пяти-семикратное повышение цен за последние 10 лет на тренажеры для занятий по первой помощи и освоения умений медицинской сестры, фельдшера скорой помощи. Можно условиться, что эта группа оборудования рассчитана на обучение студентов начальных курсов. Однако следующую группу симуляционного оборудования формируют более сложные комплексы – роботы и имитаторы, предназначенные для отработки методик эндохирургических вмешательств, оперативной гинекологии, проведения наркозов и другие. Эти тренажеры призваны повышать профессиональный уровень навыков специалистов на последипломном этапе. Использовать их для работы со студентами можно очень ограниченно, да и то, только на 6-м курсе обучения. Таким образом, между двумя этими группами тренажерного оборудования образовался определенный «тематический» провал.

Мы проанализировали качественный и количественный состав симуляционного оборудования в Казанском ГМУ. На начало 2019 года на балансе находилось 165 единиц различных тренажерных комплексов (рис. 1). Из них ориентированных на оказание первой помощи и уход за пациентом было 63

(38,4%), для обучению умениям медицинской сестры и фельдшера – 55 (33,6%), высокотехнологичных для повышения профессионального мастерства – 39 (23,8%), для обучения умениям физикального обследования пациента 8 – (4,9%).

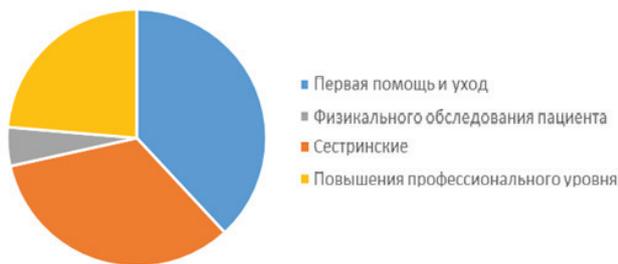


Рис. 1. Качественный состав симуляционного оборудования центра практических умений Казанского ГМУ (январь 2019 г.).

Как видно из рис. 1, самой малочисленной группой тренажеров (4,9%!) оказалась та, которая предназначена для отработки врачебных умений на средних курсах обучения. А ведь именно в период с 3-го по 5-й курс студенты интенсивно осваивают базовые клинические дисциплины, формируют стереотип подходов к лечению заболеваний, постигают науку общения с пациентом. Иными словами, в этот период идет закладка фундамента будущего специалиста. И насколько этот базис знаний и умений будет крепким и без изъянов, настолько и качественной будет отдача.

Большинство современных исследователей отмечают, что качество подготовки студента напрямую зависит от времени, проведенного в клинике, от количества освоенных методик и разнообразия клинических ситуаций, которые увидел и «пропустил через себя» обучаемый. Между тем, современные реалии положения студентов в клинике говорят о все большей дистанции между обучающимся и реальным пациентом. А то минимальное время, отведенное в ходе занятия по клинической дисциплине на работу с пациентом, преподаватель старается поделить между всеми студентами академической группы. Поэтому нередко в социальных сетях можно встретить мнение выпускников о недостаточной практической подготовке на клинических кафедрах.

Одним из путей, позволяющих, на наш взгляд, существенно улучшить качество преподавания медицинских дисциплин на средних курсах является симуляционный тренинг в вузовском учебном центре по методике «стандартизированный пациент» [2,6]. Суть методики достаточно проста: вместо реального пациента студент встречается со специально подготовленным актером и решает представленный медицинский кейс имеющимся потенциалом знаний, умений и навыков. Простота, доступность и объективность данной методики обеспечили ее широкую популярность в мире [7] и позволили использовать в качестве экзаменационной оценки практических умений специалиста.

Примером может служить этап проверки профессиональных навыков при сдаче экзамена на по-

лучение медицинской лицензии в США (USMLE). К сожалению, в России к данной методике отношение неоднозначное. Многие ведущие клиницисты скептически относятся к самой идее замены реального пациента на актера в процессе обучения. Их логика понятна: ни один актер достоверно не сыграет реально больного человека. Не согласиться с этим фактом невозможно, но дело в том, что методика «стандартизированный пациент» призвана способна решать совсем другие задачи. Ситуация: на кровати лежит человек и стонет от боли. В поставленную задачу входит оказание квалифицированной медицинской помощи пациенту. Для решения студенту предоставляется возможность использовать все накопленные в процессе обучения практические умения и сделать это самостоятельно, один на один с пациентом: установить контакт, собрать анамнез, провести объективное обследование, сформулировать предварительный диагноз, определить перечень необходимых лабораторно-инструментальных исследований и наметить план лечения. Таким образом, методика «стандартизированный пациент» дает возможность соединить в один блок и оценить компетентностно знания и умения, приобретенные на клинических кафедрах.

С 2004 года в Казанском ГМУ эта методика применяется как основа отдельного тренингового курса для студентов 4 и 5 курсов лечебного и педиатрического факультетов. Выработаны обязательные условия, позволяющие добиться наилучших результатов. Первое – индивидуальная работа обучаемого с актером. Так называемый, активный способ обучения – педагогический прием, заставляющий обучаемого активизировать свою память, собрать воедино приемы работы с пациентом, которым его обучали на разных кафедрах и применить их в конкретной ситуации. По данным опроса было установлено, что для большинства студентов 4-го курса это была первая самостоятельная работа с пациентом в роли врача.

Вторым условием эффективного использования методики «стандартизированный пациент» является обсуждение результатов работы по кейсу и разбор ошибок (дебрифинг). Именно поэтапный анализ выполненных обучаемым действий, проводимый преподавателем в виде приватной беседы, с разбором ошибок, позволяет студенту уяснить свои упущения и сделать правильные выводы.

Третьим условием является документирование каждого этапа работы студента. На сегодняшний день стандартом отчетной документации считается двухпозиционная видеозапись и стандартные чек-листы. Очень важно подчеркнуть, что данная методика позволяет оценить результаты труда обучаемого не только по конечному продукту (клинический диагноз и план ведения пациента), а по продемонстрированным умениям в области сбора анамнеза, объективного обследования, знаний медицинской документации и навыков коммуникативного общения. Объективность оценки достигается системой перекрестного контроля всех участников этой игры.

Таким образом, методика «стандартизированный пациент» призвана обучить и дать необходимый навык в сборе анамнеза, объективном обследовании пациента, формулировании диагноза и стандартных приемах коммуникации с пациентом. Сама ситуационная задача, которую поэтапно разыгрывает актер, предназначена не для иллюстрации клинической картины того или иного заболевания, сколько служит лишь генеральной темой общения между актером и студентом. В этом видится ответ на вопрос о том, что нельзя изучать медицину на основании актерской игры. Методика и сам кейс призваны вооружить студента методиками работы с реальным больным и дать необходимую практику в построении взаимоотношений. В качестве студенческой исследовательской работы, в 2017 году было проведено изучение практической ценности методики «сп» глазами студентов. В качестве респондентов выступили 230 студентов лечебного факультета 5-го курса Казанского ГМУ (рис. 2).

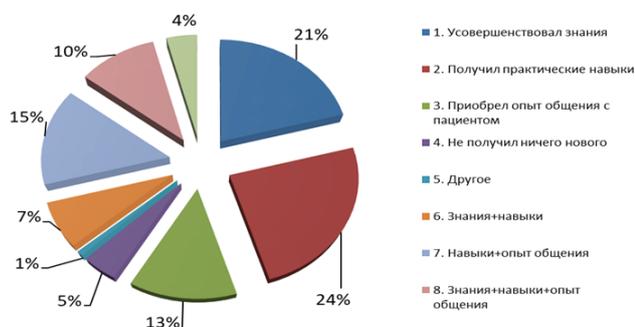


Рис. 2. Вопрос: Что Вы приобрели, пройдя цикл «стандартизированный пациент»?

Как видно из рис. 2, общее количество положительных отзывов составило 94%. Большинство респондентов отметили «получение практических навыков» – 24%, «усовершенствовал знания» – 21%, «навыки + опыт общения» – 15%, «приобрел опыт общения с пациентом» – 13%. В последние годы, в Казанском ГМУ, методика «стандартизированный пациент» получила три различных вектора развития. Это значит, что отвечая насущным потребностям обучения, она имеет возможность сделать акцент на определенные составляющие работы врача, направляя действия обучаемого на решение конкретной задачи. Постараемся коротко охарактеризовать каждое из этих направлений. Первая группа задач носит название «Учебный кейс». В них имитируется ситуация поступления пациента в клинику и подразумевается следующий объем работы для обучаемого: сбор анамнеза, объективное обследование, формулирование предварительного диагноза, составление плана лабораторно-инструментальных исследований. Актер описывает и демонстрирует клиническую картину одного заболевания. Студенту предоставляется 45 минут на работу с пациентом, 15 минут на заполнение медицинской документации и 15 минут на защиту кейса у преподавателя. Рассчитан «учебный кейс» на студентов 4-го курса.

За время одного занятия студент успевает поработать с двумя пациентами.

Следующий тип ситуационной задачи назван «Трудный пациент» и используется для студентов 5-го курса обучения. По сути, она является усложненным вариантом учебных кейсов, но задачи, которые предстоит решить обучаемому многообразнее: у пациента, как правило, не одно, а несколько заболеваний (дифференциальная диагностика), запрашиваемые лабораторные анализы и данные инструментальных исследований предоставляются немедленно, но только фактические данные (умение читать и анализировать данные), требуется формулирование развернутого клинического диагноза и составление плана лечения.

Еще одна особенность кейса «Трудный пациент» – наличие трудной психологической ситуации. Актер во время осмотра демонстрирует негативизм по отношению к медицинскому работнику, агрессивность, раздражительность, постоянно звонит по мобильному телефону и т.д. Наряду с решением «медицинских проблем» пациента, обучаемому необходимо применить ряд психологических приемов для установления контакта во время личного общения. Актер, играющий роль пациента, может импровизировать, варьировать второстепенные детали в рамках создаваемого психологического портрета пациента. Как правило, решение подобного кейса занимает около 2-х часов.

Третий тип ситуационных задач – «Экзаменационный кейс». Этот тип кейсов широко используется во всем мире для проверки практических навыков специалистов в ходе различного вида аккредитационных и сертификационных экзаменов. Главная отличительная черта его – комплексный подход к оказанию медицинской помощи за ограниченный срок времени работы с пациентом. Как правило, это различные ситуации, связанные с обращением пациента в поликлинику за медицинской помощью. Актер представляет жалобы и демонстрирует определенный симптомокомплекс, сочетая с неким психологическим портретом. В задачу экзаменуемого входит сбор анамнеза (акцент на локальную патологию), объективное обследование (местное), решение психологической проблемы (если таковая представлена), изучение данных лабораторно-инструментальных исследований пациента и принятие тактического решения по дальнейшему плану обследования и лечения. На решение экзаменационного кейса отводится 15 мин, на заполнение документации – 8 мин. Экзаменуемому предлагается решить 4-6 кейсов подряд за отведенное время.

На сегодняшний день подобный вид ситуационных задач рассматривается в виде факультатива для студентов 6-го курса в рамках подготовки к аккредитационному экзамену.

В заключение следует отметить, что современные симуляционные технологии, используемые в медицинском вузе, предусматривают широкое использование тренажерных комплексов различной степени реалистичности и сложности. Однако далеко не все проблемы освоения практическими навыками врачебного мастерства могут быть реализованы

с помощью манекенов. В плане компетентностного подхода к обучению практическим умениям будущей профессии необходим более тесный и продолжительный контакт обучаемого с реальным пациентом в клинических условиях. Одним из эффективных симуляционных методов обучения следует признать методику «стандартизированный пациент», позволяющую обучаемому проявить индивидуальные способности и творчество в решении ситуационных задач, развивать навыки коммуникационного общения с пациентом, формировать необходимый алгоритм действий в работе с реальным больным. Данная методика в полной мере отвечает концепции лично-ориентированного подхода в подготовке медицинского специалиста и позволяет реализовать обучаемому программу саморазвития личности.

Литература

1. Бондаревская Е.В. Смыслы и стратегии лично-ориентированного воспитания // Педагогика. – 2001. – №1. – С. 17-24.
2. Булатов С.А. Современный вузовский симуляционно-тренинговый центр проблема организации освоения практических умений врача с учетом лично-ориентированного подхода в обучении // Оренбургский мед. вестн. – 2018. – №4. – С. 69-74
3. Глушевская Е.В. Личностно-ориентированный подход в профессиональной подготовке студентов высших медицинских учебных заведений: Дис. ... канд. пед. наук. – Ярославль, 2008. – 168 с.
4. Северова Е.А., Охапкин А.С. и др. Опыт использования лично-ориентированного подхода в преподавании психиатрии и медицинской психологии // Смоленский мед. альманах. – 2015. – №2. – С. 232-235.
5. Толстых Н.Н. Формирование личности как становление субъекта развития // Вопр. психол. – 2008. – №5. – С. 26-32.
6. Щелокова Ю.В., Ворфоломеева Т.В. Элементы технологии «стандартизированный пациент», реализуемые на дисциплине «Общая хирургия» // Науч. обозрение. Пед. науки. – 2017. – №6-1. – С. 172-182.
7. Wallace P. Coaching Standardized Patients: For Use in the Assessment of Clinical Competence. – Cambridge, 2006.

СИМУЛЯЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КОМПЕТЕНТНОМ ПОДХОДЕ ОСВОЕНИЯ ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ ВРАЧА

Булатов С.А.

Описаны симуляционные методики, применяемые для обучения студентов практическим умениям. Показана роль вузовского центра в организации лично-ориентированного педагогического подхода в обучении. Проведен анализ эффективности методики «стандартизированный пациент» в качестве учебной и экзаменационной.

Ключевые слова: лично-ориентированный подход, методика стандартизированный пациент, коммуникативные навыки, центр симуляционных методик обучения.



ОСОБЕННОСТИ ОФТАЛЬМОТРАВМЫ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ

Бузруков Б.Т., Гафарбекова М.Т.

БОЛАЛАРДА КЎЗ ЖАРОҲАТЛАРИ ХУСУСИЯТЛАРИ ВА УНИНГ АСОРАТЛАРИ

Бузруков Б.Т., Гафарбекова М.Т.

FEATURES OF OPHTHAL INJURY AND ITS COMPLICATIONS IN CHILDREN

Buzrukov B.T., Gafarbekova M.T.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Тақдим этилаётган илмий ишда болалик ёшидаги кўз жароҳатларининг хусусиятлари ва унинг асоратлари ҳақида адабиётлардан изоҳ келтирилди. Ушбу мақолада болалар орасида кўз жароҳатларининг учраш частотаси юқорилиги ва симпатизация хавфи тўғрисида маълумотлар берилди. Юқоридагиларни ҳисобга олган ҳолда, ушбу муаммонинг клиник, эпидемиологик ва иммунологик хусусиятларини ўрганиш, болалар орасида кўрув аъзосининг тешиб ўтувчи жароҳатларининг хавфини аниқлаш, болаларда кўз жароҳатлари ва асоратларини олдини олиш чораларини ишлаб чиқиш зарур.

Калит сўзлар: кўз жароҳатлари, кўзнинг тешиб ўтувчи жароҳати, кўзнинг махсус тўқима антигенлари, симпатик офтальмия.

The paper provides a review of the literature on the features of ophthalmotrauma in childhood and its complications. The paper presents data on the high frequency of ophthalmotraumatism among children and the risk of developing sympathy. Taking into account the above, it is necessary to study the clinical, epidemiological, immunological features of this problem, assess the risk factors for penetrating injuries of the organ of vision among children, and develop measures to prevent childhood ophthalmotraumatism and the development of complications.

Key words: ophthalmotraumatism, penetrating eye wounds, tissue-specific antigens of the eye, sympathetic ophthalmia.

Одной из основных причин монокулярной слепоты во всем мире является травма органа зрения [12,32]. Ни один из возрастов не защищен от травм органа зрения, хотя большая предрасположенность к глазным травмам отмечается среди детей. Некоторые исследования показали, что до 50% всех несчастных случаев встречается до 18-летнего возраста [10,40,41]. Согласно оценке программы по предотвращению слепоты Всемирной организации здравоохранения, каждый год около 55 млн людей во всем мире получают травму органа зрения, из которых для 750 тыс. требуется госпитализация, около 200 тыс. травм являются проникающими ранениями глазного яблока.

Детский глазной травматизм и его последствия остаются постоянной величиной в структуре глазной заболеваемости во всем мире [16]. Повреждения глаз в детском возрасте в среднем составляют от 30 до 60% от всей детской офтальмопатологии и 27,3-86,7% от всего числа больных детей, находившихся на стационарном лечении в детских глазных отделениях [5,17,25]. В структуре детской инвалидности по зрению офтальмотравматизм играет ведущую роль и составляет до 40% от общего числа заболеваний органа зрения [21]. Ежегодно в США происходит около 2 млн 400 тыс. травм органа зрения, 35% травмированных – дети младше 17 лет и 18% – младше 12 лет [33]. Это означает, что ежегодно возникает 40-50 тыс. новых случаев снижения зрения и односторонней слепоты. В 35% случаев эти травмы сопровождаются наличием инородного тела в глазу. Среди этих травм у 7% исходом является значительное снижение зрения и слепота, что делает травму органа

зрения ведущей причиной односторонней слепоты у детей. Согласно данным М. Врофу и соавт. [34], в США в 2000 году с травмами глаза были госпитализированы более 7500 детей. В Австралии детский офтальмотравматизм достигает 20-50% от всех травм органа зрения [45].

Виды травм, приводящие к инвалидности, в различных возрастных группах значительно варьируют. Среди травм глаза наиболее часто наблюдаются тупые травмы (65-80%), из числа которых 33% приходится на долю тяжелых травм глаза, приводящих к слепоте и инвалидности. Наиболее часто у детей встречаются травмы придатков глаза и контузии глазного яблока, составляющие в структуре повреждений соответственно 30-35 и 30-40% случаев. Непроницающие ранения глазного яблока составляют 10-20%, проникающие – до 5% [1,18]. Согласно данным А. Лuff и соавт. [39], проникающие ранения глазного яблока являются основной причиной монокулярной потери зрения, при этом около 50% всех проникающих ранений приходится на детей.

Травма органа зрения встречается в любой возрастной группе. Так, по некоторым данным, почти 43% пострадавших с травмой органа зрения – дети дошкольного возраста (4-7 лет) [15]. По некоторым данным, до 82% пациентов с травмой органа зрения – дети школьного возраста [5,27]. Согласно исследованию, посвященному эпидемиологии травм у детей младше 15 лет, обследованных в отделении неотложной помощи в Колумбии, около 71% пациентов были в возрасте 10 лет и младше, средний возраст пострадавших детей 7,78 года, но встречаемость травм не имела значительной разницы среди возрастных групп [42].

Исследователи единодушны в том, что травмы глаза у мальчиков встречаются чаще, чем у девочек. Высокая частота офтальмотравматизма среди лиц мужского пола отражена во многих исследованиях. Согласно данным Национального реестра детского травматизма (НРДТ), соотношение мальчиков и девочек 0-18 лет выглядит как 1,86:1. Наибольшему риску получения травм органа зрения подвержены мальчики в возрасте 11-18 лет, наименьший риск офтальмотравматизма отмечается у девочек 6-10 лет.

Проникающие раны глаз являются причиной развития посттравматических осложнений, таких как эндофтальмит, увеит, травматическая катаракта, глаукома, фиброз стекловидного тела, отслойка сетчатки, симпатическая офтальмия и субатрофия глазного яблока. Течение раннего посттравматического периода у пациентов с проникающим ранением глазного яблока может характеризоваться отсутствием воспалительной реакции (ареактивное течение) или развитием посттравматического увеита (инфекционного – внутриглазная инфекция или асептического).

Внутриглазная инфекция (ВГИ), по разным данным, развивается в 7-29% [10,14], 4,5-50% случаев проникающих ранений глаз и является одним из самых опасных осложнений, так как в исходе ВГИ в 43-60% наблюдается слепота, в 25-35% – субатрофия, в 20-41% производится энуклеация глаза.

Хронический посттравматический увеит (ХПТУ) – наиболее серьезное осложнение проникающих ранений глаза и основная причина энуклеации в связи с опасностью развития симпатической офтальмии [3,4,6-8,22,23]. Эффективность лечения проникающих ранений глаза зависит от организации лечебно – профилактических мероприятий и своевременной диагностики воспалительных осложнений на разных сроках посттравматического периода.

Тяжелые осложнения проникающих ранений глаза требуют постоянного контроля офтальмолога, решения вопросов лечения с органосохранной целью или для функциональной реабилитации пациентов. Важным звеном в системе реабилитации больных с последствиями травм глаза является диспансерное наблюдение [24]. Диспансеризация пациентов с последствиями травм с проведением реабилитационных мероприятий необходима, органосохранный эффект может быть достигнут в 93,4% пациентов [7,9,19,26]. Чем раньше проведена медицинская реабилитация, тем больше перспектив предупредить инвалидизацию лиц, получивших травму глаза [31]. Показания к удалению глазного яблока после травмы определены, основным критерием является клиническая картина, тяжесть и характер течения ПТУ.

Посттравматический асептический увеит наблюдается практически во всех случаях проникающих ранений глаза. Несмотря на применение современных методик хирургического и медикаментозного лечения, в 30-35% случаев воспалительный процесс приобретает затяжное или хроническое течение, развивается хронический вялотекущий или рецидивирующий ПТУ [20]. ПТУ является наиболее частым и тяжелым осложнением проникающих ранений глаза, одним из факторов риска развития

субатрофии глазного яблока, основной причиной энуклеации в связи с опасностью симпатического воспаления, что и определяет актуальность изучения данной проблемы. По данным Министерства здравоохранения РФ (1999) в России ежегодно выполняется порядка 7,5-8 тыс. энуклеаций глаз, из которых до 80,6% приходится на посттравматическую субатрофию.

Как известно, одним из ведущих патогенетических механизмов субатрофии является вялотекущий воспалительный процесс иммунного генеза в травмированном глазу. Повреждение гематоофтальмического барьера приводит к развитию аутоиммунного воспалительного процесса, связанного с запуском клеточного и гуморального ответа на ткани глаза. Главная роль в патогенезе формирования аутоагрессии принадлежит накоплению пула сенсibilизированных лимфоцитов по отношению к тканеспецифическим антигенам глаза (роговицы, хрусталика и сетчатки) и, как следствие, развитие цитотоксических клеточных реакций и гуморального ответа в результате синтеза антигенспецифических антител. Хирургическое вмешательство как повторная травма, может явиться фактором рецидива иммунного воспаления, в самом тяжелом случае приводящего к развитию симпатической офтальмии. Поэтому оперативное лечение последствий травмы органа зрения необходимо проводить в периоде ремиссии на наиболее благоприятном иммунологическом фоне, исключающем наличие цитотоксических процессов в организме и при отсутствии гуморальных реакций. В этой связи важно не только определение гуморального и клеточного ответа к тканеспецифическим антигенам глаза, но и оценка общих параметров иммунного статуса пациента для исключения риска развития аутоиммунного процесса.

Симпатическая офтальмия (СО), занимающая особое место среди осложнений проникающей травмы глаза и внутриглазной, представляет собой своеобразную форму двустороннего гранулематозного увеита вследствие нарушения гематоофтальмического барьера и развития аутоиммунной реакции на высвобожденные аутоантигены [2]. СО – это аутоиммунное гранулематозное воспалительное заболевание, развивающееся после проникающего ранения или операции глаза, тяжесть течения которого широко варьирует и зависит от многих факторов. Интенсивность аутоиммунных процессов, обусловленных травмой, сложно прогнозировать в каждом отдельно взятом случае. Прогноз развития и исхода болезни может зависеть как от сроков диагностики, адекватности проводимого лечения, так и от наличия провоцирующих факторов и, возможно, других, неизвестных нам причин. В то же время недостаточно интенсивное лечение способствует хронизации и нарастанию прогрессии аутоиммунизации, что, в свою очередь, ещё более утяжеляет и усложняет картину заболевания. В связи с тем, что в патологический процесс при этом заболевании вовлекаются оба глаза и часто происходит полная потеря зрения, особое значение приобретает ранняя диагностика и выбор тактики ведения пациентов [2,20,35-37,44,43]. В настоящее время частота СО после проникающих ранений составляет 0,2-0,4%, после операций

– 0,01-0,06% [38]. Однако только из-за угрозы ее возникновения удаляется до 5-10% травмированных глаз [30].

Симпатическая офтальмия является редким и сложным заболеванием, поэтому своевременная оценка степени тяжести течения и возможного прогноза развития процесса позволит в большинстве случаев избежать упорного рецидивирования и, как следствие, стойкого значительного снижения зрительных функций и потери трудоспособности у молодых пациентов.

В настоящее время доказана ведущая роль аутоиммунных реакций в развитии хронического течения посттравматического увеита и симпатической офтальмии. С появлением метода проточной цитофлуориметрии и новых методик идентификации иммунокомпетентных клеток стало возможным определение количественного состава аутореактивных субпопуляций В-лимфоцитов (B_1 -клеток), ассоциируемых с продукцией аутоантител и развитием аутоиммунных патологий, и Т-регуляторных (T-reg) клеток, ответственных за сдерживание аутоиммунных реакций и нежелательных гипериммунных ответов на различные патогены [30]. Поэтому мы полагаем, что изучение количественного состава и динамики изменений B_1 - и T-reg клеток при проникающих ранениях глазного яблока и посттравматическом увеите представляет научный интерес в плане уточнения аспектов иммунопатогенеза хронического воспалительного процесса и имеет практическое значение для выявления группы риска развития симпатической офтальмии на парном (здоровом) глазу.

Симпатический увеит отличается высокой скоростью нарастания пролиферативных процессов, приводящих к формированию фиброваскулярной мембраны, перекрывающей зрачок. Наиболее тяжело протекает симпатическое воспаление в форме заднего увеита или нейроретинита, для которого характерна триада признаков: гиперемия диска зрительного нерва, стушёванность его границ и расширение вен. Необходимо использовать инструментальные методы исследования, такие как ультразвуковое исследование, электрофизиологические исследования, оптическая когерентная томография сетчатки и хориоидеи. Однако не всегда данные методы исследования доступны для врача-офтальмолога и пациента, поэтому тщательная оценка клинических признаков заболевания не теряет свою актуальность и в современных условиях.

По характеру клинического развития заболевания выделяют три степени тяжести течения симпатического увеита: легкую, среднюю и тяжёлую в зависимости от особенностей клинической картины. Это помогает определить начальную дозу кортикостероидных препаратов, с которой целесообразно начинать лечение, и ориентировочные сроки, в течение которых будет проводиться терапия. Если при легкой степени тяжести течения процесса ограничиваются местным введением кортикостероидных препаратов в течение длительного периода наблюдения, то при средней степени тяжести необходи-

мы системное применение кортикостероидной терапии по длительной схеме не менее 6 месяцев. В случаях же тяжёлого течения симпатического увеита лечение начинают с мегадоз кортикостероидных препаратов с первого же часа обращения больного за помощью предпочтительно в виде пульс-терапии с дальнейшим переводом на длительный пероральный приём метипреда в больших дозах по схеме, начиная с 1 мг на 1 кг массы тела больного [20].

Факторами риска СО являются:

- проникающие травмы области роговицы, склеры, ресничного тела, осложненные увеитом;
- внутриглазные хирургические вмешательства;
- прободение гнойной язвы роговицы;
- травмы глаза, осложненные эндофтальмитом.

Одной из основных причин удаления поврежденного глаза является угроза развития симпатической офтальмии на парном, здоровом глазу, частота которой в последние десятилетия существенно уменьшилась, что безусловно, связано с совершенствованием диагностики, уровнем первичной и последующей хирургической помощи, применением современных эффективных консервативных методов лечения (включая антибиотики широкого спектра действия, гормональную, стимулирующую терапию).

Энуклеация (удаление) глазного яблока в сознательном возрасте после перенесенного тяжелого заболевания или травмы глаза создает новые условия восприятия внешнего мира. Энуклеация и эквисцерация (удаление глаза) составляют от 1 до 4% среди всех офтальмологических операций как следствие тяжелой травматической патологии, воспалительных процессов абсолютной глаукомы, онкологических заболеваний [11]. Основными показаниями к этой операции являются угроза развития симпатического воспаления (при травме), профилактика возможных рецидивов и метастазирования процесса (при онкопатологии), устранение болевого синдрома (при глаукоме и воспалении) и достижение оптимальных косметических результатов (при спойных, уменьшенных деформированных и косметически неприемлемых слепых глазах) [13,28,29].

При определении показаний к удалению глаза следует учитывать данные клиники, определить стадию и характер патологического процесса, оценивать результаты комплексного диагностического обследования пациента, включая эходиагностику, электрофизиологические и иммунологические методики, свидетельствующие о наличии органических изменений в глазу и полном отсутствии зрительных функций.

Обязательной частью социальной, медицинской и психологической реабилитации лиц с анофтальмом является глазное протезирование. Глазные протезы, помимо косметического результата, позволяют сохранить форму и объем конъюнктивальной полости, препятствуют укорочению и деформации сводов, поддерживают веки, не допуская атонии мышц; помогают восстановить правильное положение слезных точек и слезных канальцев, предохраняют от скопления отделяемого в конъюнктивальной

полости; препятствуют травматизации слизистой завернувшимися внутрь краями век и ресниц; защищают конъюнктивальную полость от раздражающего действия внешних агентов: ветра, холода и пыли.

Таким образом, учитывая высокую частоту офтальмотравматизма среди детского населения и высокий риск развития симпатизации, необходимо изучить клинико-эпидемиологические, иммунологические особенности данной проблемы, оценить факторы риска проникающих ранений органа зрения среди детей, разработать меры профилактики детского офтальмотравматизма и развития осложнений, таких как симпатическая офтальмия, повысить эффективность оказания высококвалифицированной офтальмологической помощи при проникающих ранениях органа зрения, для снижения уровня слепоты и слабослышания в детском возрасте.

Литература

- Акчурина Г.З., Гусева М.Р., Лисицына Л.И. Возрастные особенности органа зрения у детей в норме и патологии; Под ред. Е.И. Ковалевского. – М., 1981. – С. 72-77.
- Архипова Л.Т. Симпатическая офтальмия (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение, профилактика). – Москва; Тверь: Триада, 2006.
- Архипова Л.Т., Гундорова Р.А., Кузнецова И.А. Патогенетическое лечение посттравматических увеитов: Пособие для врачей. – М., 2002. – 17 с.
- Архипова Л.Т., Гундорова Р.А., Хватова А.В. Эпидемиологические особенности и факторы риска симпатической офтальмии // Вестн. офтальмол. – 1996. – №4. – С. 12-14.
- Боброва Н.Ф. Травмы глаз у детей. – М., 2003.
- Вериге Е.Н., Полякова Л.Я., Исаева Р.Т. Клинико-морфологическая характеристика энуклеированных глаз при последствиях травмы // Тезисы докладов 7-го съезда офтальмологов России. – М., 2000. – С. 67-68.
- Вериге Е.Н., Кузнецова И.А., Романова И.Ю. и др. Консервативная терапия в реабилитации больных с повреждениями органа зрения // Вестн. офтальмол. – 2002. – №2. – С. 34-37.
- Волик Е.И., Архипова Л.Т. Особенности клинического течения раневого процесса в глазу // Вестн. офтальмол. – 2000. – №2. – С. 11-13.
- Гундорова Р.А., Гришина В.С., Тер-Григорян М.Г. Диспансерное обслуживание больных с последствиями повреждения органа зрения: Метод. рекомендации. – М., 1985.
- Гундорова Р.А., Малаев А.А., Южаков А.М. Травмы глаза. – М.: Медицина, 1986. – 364 с.
- Гундорова Р.А., Нероев В.В., Кашников В.В. Травмы глаза. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 361-377.
- Гундорова Р.А., Степанов А.В., Курбанова Н.Ф. Современная офтальмотравматология. – М.: Медицина, 2007. – 256 с.
- Гундорова Р.А., Архипова Л.Т., Вериге Е.Н., Катаев М.Г. Осложнения тяжелых проникающих ранений, показания и способы удаления глазного яблока: Метод. рекомендации – М., 2001. – 20 с.
- Гундорова Р.А., Быков В.П., Синельщикова И.В., Гогодзе М.Г. Примечание препаратов озона в лечении инфекционных осложнений проникающих ранений глазного яблока // Воспалительные заболевания органа зрения (диагностика, клиника и лечение): Сб. науч. тр. – Уфа, 2002. – С. 51-53.
- Иванов В.В. Детский глазной травматизм — закономерности, проблемы, решения // Сибирское мед. обозрение. – 2006. – №5 (42). – С. 51-55.
- Карим-Заде Х.Д. Особенности травм органа зрения у детей // Вестн. ОГУ. – 2011. – №14 (133). – С. 174-177
- Ковалевский Е.И. Возрастные особенности органа зрения в норме и при патологии у детей. – М., 1981.
- Ковалевский Е.И. Профилактика слабослышания и слепоты у детей. – М.: Медицина, 1991. – С. 131-140.
- Кузнецова И.А. Современные проблемы глазного травматизма и некоторые аспекты медицинской реабилитации больных с тяжелой проникающей травмой глазного яблока в условиях поликлиники: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 23 с.
- Леванова О.Г., Попова Л.И., Чупров А.Д. Критерии оценки степени тяжести течения симпатического увеита в зависимости от клинических проявлений // Офтальмол. ведомости. – 2015. – Т. VIII, №3. – С. 24-27.
- Либман Е.С., Шахова Е.В. Ликвидация устраняемой слепоты: всемирная инициатива ВОЗ // Материалы Российского межрегионального симпозиума. – М., 2003. – С. 38-43.
- Марачева Н.М. Течение, исход посттравматического увеита у пациентов с проникающим ранением глазного яблока в зависимости от локализации проникающей раны в раннем и отдаленном периоде травмы // Пробл. здравоохран. – 2011. – №4. – С. 244.
- Марачева Н.М. Посттравматический увеит при проникающих ранениях глазного яблока: клинико-инструментальные, иммунологические критерии оценки и прогнозирование течения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Челябинск, 2014. – 16 с.
- Марачева Н.М., Панова И.Е. Система лечебно-профилактических мероприятий при проникающих ранениях глазного яблока // Вестн. ОГУ. – 2011. – №14 (133). – С. 244-250.
- Пятышина О.В., Сорокин Е.Л. Структура и динамика ургентной детской заболеваемости органа зрения в Хабаровском крае // Новые технологии диагностики и лечения заболеваний органа зрения в Дальневосточном регионе: Сб. науч. работ. – Хабаровск, 2012. – С. 24.
- Субботина И.Н., Оборова О.В., Рубанова Л.А. Организация офтальмологической помощи в реконструктивной офтальмохирургии при последствиях травм глаза // Новые технологии микрохирургии глаза: 14-я Рос. ежегод. науч.-практ. конф. – Оренбург, 2003. – С. 25-30.
- Сухина Л.А., Голубов К.Э. Контузионные повреждения глаз у детей // Офтальмол. журн. – 2002. – №4. – С. 28-30.
- Филатова И.А. Анофтальм. Патология и лечение. – М.: ИП Степанов Б.Э., 2007. – 202 с.
- Филатова И.А., Вериге Е.Н., Тхелидзе Н.Р., Берая М.З. Влияние качества хирургической обработки субконъюнктивальных разрывов склеры на их исход // Вестн. офтальмол. – 2005. – №6. – С. 25-26.
- Хорошилова-Маслова И.П., Архипова Л.Т., Шкворченко Д.О. и др. Клинико-морфологическое исследование в 6 случаях после проникающей травмы и последующих повторных витреоретинальных операций // Вестн. офтальмол. – 2005. – №5. – С. 38-41.
- Чуднявцева Н.А. Оптимальные сроки восстановительного лечения больных с травмами глаза // Вестн. офтальмол. – 1998. – №1. – С. 23-25.
- Эскина Э.Н., Карим-заде Х.Д. Эпидемиология детского офтальмотравматизма // Офтальмология. – 2014. – Т. 11, №4. – С. 10-16
- American Academy of Ophthalmology. 2006 Eye Injury Snapshot Project. <http://www.aaopt.org/patients/eyemd/snapshot.cfm>
- Brophy M., Sinclair S., Hostetler S.G., Xiang H. Pediatric eye injury-related hospitalizations in the United States // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117. – P. 1263-1271.
- Chan C.C., Roberge R.G., Whitcup S.M., Nussenblatt R.B. 32 cases of sympathetic ophthalmia. A retrospective study at the National Eye Institute, Bethesda, Md, from 1982 to 1992 // Arch. Ophthalmol. – 1995. – Vol. 113, №5. – P. 597-600.
- Chu X.K., Chan C.C. Sympathetic Ophthalmia: to the twenty-first century and beyond // J. Ophthalmic. Inflamm. Infect. – 2013. – Vol. 3, №1. – P. 49.
- Damico F.M., Riss S., Young L.N. Sympathetic ophthalmia // Semin. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 20, №3. – P. 191-197.
- Liddy B.S., Stuart J. Sympathetic ophthalmia in Canada // Canad. J. Ophthalmol. – 1972. – №7. – P. 157-159.

39. Luff A., Hodgkins P., Baxter R. et al. Aetiology of perforating eye injury // Arch. Dis. Childhood. – 1993. – Vol. 68. – P. 682-683.

40. Pizarelo L. Ocular trauma: time for action // Ophthalmic. Epidemiol. – 1998. – Vol. 5, №3. – P. 15-116.

41. Savir H., Kovad R., Romeni M., Yanco L. Incidence of ocular injuries among hospitalized civilians in Israel // Acta Ophthalmol. – 1984. – Vol. – P. 164.

42. Serrano J.C., Chanela P., Arias J.D. Epidemiology of childhood ocular trauma in northeastern Columbian region // Arch. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 121. – P. 1439-1445

43. Shen J., Fang W., Jin X.H. et al. Sympathetic Ophthalmia caused by a severe ocular chemical burn: a case report and literature review // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2015. – Vol. 8, №2. – P. 2974-2978.

44. Sy-Ongkeko J.M.B., Agahan A.L.D., Lorez J.S., Dy-Liacco J.U. Sympathetic Ophthalmia in an Infected Post-Scleral Buckling Eye // Ann. Acad. Med. – 2011. – Vol. 40, №3. – P. 147-148.

45. Thompson C., Kumar N., Billson F., Martin F. The aetiology of perforating ocular injuries in children // Brit. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 86. – P. 920-922.

ОСОБЕННОСТИ ОФТАЛЬМОТРАВМЫ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ

Бузруков Б.Т., Гафарбекова М.Т.

Обзор литературы посвящен особенностям офтальмотравмы в детском возрасте и ее осложнений. Представлены данные о высокой частоте офтальмотравматизма среди детского населения и риске развития симпатизации. Подчеркнута необходимость изучения клинико-эпидемиологических, иммунологических особенностей данной проблемы, оценки факторов риска проникающих ранений органа зрения у детей, разработки мер профилактики детского офтальмотравматизма и развития осложнений.

Ключевые слова: офтальмотравматизм, проникающие ранения глаза, тканеспецифические антигены глаза, симпатическая офтальмия.



ЭКСИМЕРЛАЗЕРНАЯ КОРРЕКЦИЯ АНИЗОМЕТРОПИИ И АНИЗОМЕТРОПИЧЕСКОЙ АМБЛИОПИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Бузруков Б.Т., Джалилова Л.А.

БОЛАЛАР ВА ЎСМИРЛАРДА АНИЗОМЕТРОПИЯ ВА АНИЗОМЕТРОПИК АМБЛИОПИЯНИ ЭКСИМЕРЛАЗЕР КОРРЕКЦИЯСИ

Бузруков Б.Т., Джалилова Л.А.

EXIMERLASER CORRECTION OF ANISOMETROPY AND ANISOMETROPIC AMBLYOPIA IN CHILDREN AND TEENAGERS

Buzrukov B.T., Djalilova L.A.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Болаларда амблиопияни анъанавий даволаш етарлича бўлмаган ҳолатларда рефракцион жарроҳлик янги стратегик даволаш усули ҳисобланади. Ва шунчаки кўзойнақдан халос бўлишни устаган катталардан фарқли равишда, болалардаги рефракцион жарроҳлик мутлақо бошқа мақсад ва вазифаларни ўз ичига олади. Бундай ҳолатда, болаларда рефракцион жарроҳлик тиббий кўрсатмаларга асосан амалга оширилади ва унинг мақсади анизометропияни камайтириш ёки йўқ қилиш, анизозийконияни даволаш, етакчи кўзда рефракцион мувозанатни ва кўриш фаолияти ривожланиши учун мақбул шароитларни яратишдан иборат.

Калит сўзлар: анизометропия, амблиопия, гиперметропик анизометропия, рефракцион жарроҳлик.

Refractive surgery is a new treatment strategy for amblyopia in children with conventional treatment failures. And unlike adults who just want to get rid of glasses, refractive surgery in children sets completely different tasks and goals. In this case, the operation is performed for medical reasons and its purpose is to eliminate or reduce anisometropia, eliminate aniseikonia, create a refractive balance with the leading eye and optimal conditions for the development of visual functions.

Key words: anisometropia, amblyopia, hyperopic anisometropia, refractive surgery.

Коррекция рефракционных нарушений у детей, особенно при наличии анизометропии и амблиопии, является актуальной проблемой детской офтальмологии.

Анизометропия (лат. Anisometropia) – заболевание глаз, выражающееся в значительном отличии рефракции левого и правого глаза друг от друга [5,6,9,19,24,30,32,39,40,42].

В клинической практике различают 3 вида анизометропии:

1. Эмметропия одного глаза и аметропия другого (простая миопическая, простая гиперметропическая).

2. Разная степень одноименной аметропии на одном и втором глазу (сложная миопическая, сложная гиперметропическая).

3. Разные виды аметропии на обоих глазах (миопия, гиперметропия, астигматизм).

Простая миопическая – это когда в одном глазу эмметропия, в другом миопия.

Простая гиперметропическая – в одном глазу эмметропия, в другом гиперметропия.

Сложная миопическая, сложная гиперметропическая – в обоих глазах аметропия одного характера, но разной степени.

Смешанная анизометропия – в одном глазу миопия, в другом гиперметропия.

По степени анизометропия подразделяется следующим образом:

1. Анизометропия слабой степени – до 3,0 дптр,

2. Анизометропия средней степени – от 3,0 до 6,0 дптр,

3. Анизометропия высокой степени – более 6,0 дптр [35].

Существует три основных типа анизометропии:

- осевая анизометропия, обусловленная различной длиной оси глазных яблок при одинаковой преломляющей силе глаз;

- рефракционная анизометропия, обусловленная различной преломляющей силой глаз при одинаковой длине оси глазных яблок;

- смешанная анизометропия, обусловлена разными показателями как преломляющей силы глаз, так и длиной оси глазных яблок.

Простая астигматическая – это когда в одном глазу эмметропия, в другом астигматизм.

Сложная астигматическая – это когда в обоих глазах астигматизм, но различной степени [5,6,9,19,24,30,32,39,40,42,2].

Сведения о частоте анизометропии при различной рефракции приводит С.А. Гончарова. При обследовании 300 детей-анизометропов в возрасте от 3-х до 15 лет гиперметропическая анизометропия выявлена у 54,3%, миопическая – у 36,6%, смешанная – у 9,1%. С.А. Гончарова и соавт. считают, что анизометропия до 1,5 дптр, то есть не приводящая к снижению зрения, наблюдается чаще, чем изометропия. Для определения частоты анизометропии авторами было проведено исследование рефракции у 1000 детей неотобранного контингента. При этом анизометропия выявлена у 54,8%, изометропия – у 45,2%. У преобладающего числа лиц с анизометропией разница рефракции между глазами была небольшой – 0,5-1,5 дптр и лишь у 2,1% – 2,0 дптр и более.

При врожденной миопии обоих глаз анизометропия выявлена у 18,7% детей, при односторонней миопии – у 20% [12].

S.P. Donohue [51] анизометропию 1,0 дптр и более обнаружил у 0,66% обследованных детей дошкольного возраста. В рамках общенациональной программы дошкольного фотоэкранирования были обследованы 120 тыс. детей, из которых анизометропия более 1,0 дптр диагностирована у 792 [12].

Исследование MEPEDS показало, что анизометропию имеют 1,6% обследованных в возрасте от 6 до 72 месяцев. В результате исследования VPEDS анизометропия диагностирована у 1,5% детей в возрасте от 6 до 71 месяца. В исследовании VIPS частота анизометропии составила 2,3% [45].

Анизометропия сопровождается анизометрической амблиопией, расстройствами бинокулярных функций, косоглазием и является одной из наиболее частых причин амблиопии.

Одним из грозных осложнений анизометропии является амблиопия. **Амблиопия («ленивый глаз»)** – это функциональное, обратимое понижение зрения, при котором один из двух глаз почти (или вообще) не задействован в зрительном процессе. Глаза видят слишком разные картинку, и мозг не может совместить их в одну объемную. В результате подавляется работа одного глаза.

Анизометропическая амблиопия является важным признаком дезадаптации зрительной системы, приводящей к нарушению бинокулярного зрения, косоглазию, астигматизму [16].

Анизометропическая амблиопия встречается у 2-5% от общего числа детей всех возрастов. G.K. Von Noorden и соавт. считают, что гиперметропическая анизометропия – наиболее частый фактор риска развития амблиопии [12,3,49,53].

Блокировка четкости изображения в худшем глазу приводит к угасанию его зрительных функций с последующим развитием амблиопии, которая, в свою очередь, может стать причиной развития косоглазия и дисфункции бинокулярной системы зрительного восприятия. Своевременная коррекция рефракционных нарушений у детей продиктована тем, что в это время формируется зрительная система на всех уровнях. При высокой анизометропии невозможно слияние несоразмерных ретинальных изображений двух глаз [34].

Традиционная терапия анизометропической амблиопии включает в себя очковую и контактную коррекцию, а также различные методы аппаратного и медикаментозного лечения.

Обычные очковые или контактные линзы назначаются только при разнице в рефракции не более 3,0 дптр. Если этот параметр выше, очки не смогут обеспечить хорошее зрение. Кроме того, возникает такая проблема как непереносимость очков. Так, при осевой форме патологии подбираются очки, у которых одна линза с отрицательными диоптриями уменьшает изображения для миопического глаза, а вторая линза с положительными диоптриями увеличивает картинку для гиперметропического глаза. Если увеличивать оптическую силу очков, они будут тяжело переноситься.

Переносимость контактных линз лучше, но они также помогают только при легкой степени анизометропии. Контактные линзы лучше переносятся, особенно при

миопической анизометропии, то есть когда для одного или обоих глаз нужны минусовые линзы.

Однако все намного сложнее при гиперметропической анизометропии. Контактные линзы прилегают непосредственно к поверхности глазного яблока. Если подбираются офтальмологические изделия с разными диоптриями, например, +3 и +5 дптр, пациенту окружающие предметы будут казаться меньше, чем в действительности. Из-за этого линзы переносятся плохо. При гиперметропической анизометропии более эффективным способом коррекции зрения являются очки.

Как видно из вышеизложенного, процесс подбора средств коррекции при анизометропии достаточно сложен. Важно знать, что очки и контактные линзы используются только при легкой степени патологии до 3 дптр.

Традиционные методы коррекции – очковая и контактная при высокой степени астигматизма и анизометропии не в состоянии решить в полной мере задачи полноценного исправления данного вида аметропии и создать необходимые условия для нормального развития зрительного анализатора у детей и подростков [15,23,63].

Известно, что эффективность консервативного лечения амблиопии зависит от возраста и не приносит желаемого результата в среднем в 20-40% случаев. Считается, что лечение амблиопии у детей старше 6 лет менее эффективно, так как восстановление центральной фиксации в случае ее отсутствия на фоне амблиопии и анизометропии, как правило, невозможно [49,57,61].

По данным K. Simons [61], успех консервативного лечения анизометропической амблиопии не превышает 83%. Авторы отмечают успешные результаты традиционного лечения анизометропической амблиопии у детей в 48-82% случаев. Была обнаружена обратная зависимость между степенью анизометропии и результатами лечения [59].

Общепризнано, что именно анизометропическая амблиопия, которая наиболее тяжело поддается лечению, служит основным показанием к проведению рефракционных операций у детей. Участники 1-го Всемирного конгресса по детской офтальмологии и косоглазию, которых состоялся в 2009 году, пришли к единому мнению, что рефракционная хирургия является перспективным методом коррекции зрительных функций в случаях, когда лечение с использованием традиционных методов не дает желаемого результата.

Целью операции у детей является не эмметропия, а достижение симметричной рефракции с последующим назначением, если это необходимо, переносимой очковой коррекции и применением консервативных способов лечения амблиопии и восстановления бинокулярных функций.

Развитие рефракционной офтальмохирургии показало преимущество ее перед другими способами коррекции аметропий [28].

Положительный опыт применения хирургической коррекции аномалий рефракции у взрослых значительно снизил возрастную планку оперируемого контингента, поскольку во многих случаях проведение рефракционной операции является кардинальным решением проблемы борьбы с амблиопией. [7]. В этих случаях многие авторы на протяжении последних двух десятилетий в период бурного развития рефракционной хирур-

гии предлагают выполнять лазерную коррекцию аномалий рефракции [26,41,44,54,21].

В настоящее время для коррекции анизометропии и профилактики анизометропической амблиопии с успехом применяются рефракционные операции для создания рефракционного баланса с парным глазом при отсутствии положительного результата от традиционных консервативных методов лечения [57,26,44].

Первые сообщения о возможности проведения кераторефракционных операций у детей появились еще в 1967 году, когда J.J. Ваггауер рекомендовал миопический кератомилез для лечения односторонней миопии высокой степени, осложненной косоглазием. Огромный вклад в решение данной проблемы внесли российские ученые, прежде всего федоровская школа офтальмологов. В 1984 году А.И. Ивашина и соавт. Впервые сообщили о применении термокератокоагуляции у детей с гиперметропическим астигматизмом. В 80-х годах прошлого века М.Т. Азнабаев и соавт. провели успешную эпикератопластику при лечении односторонней гиперметропии и миопии высокой степени у детей в возрасте от 2-х до 17 лет.

В литературе широко обсуждается необходимость применения рефракционных операций в детской практике по ряду показаний:

- высокая степень анизометропии;
- высокая степень астигматизма (смешанный астигматизм);
- наличие рефракционной амблиопии [8,13,25].

Анализ публикаций, посвященных результатам рефракционных операций у детей с периодом наблюдения от 1-го года до 4-5 лет, показал отсутствие серьезных осложнений, уменьшение степени анизометропии, улучшение остроты зрения [29,56]. Была признана эффективность применения лазерных хирургических вмешательств в случаях, когда традиционное лечение было неэффективным. При сравнении результатов коррекции миопии и гиперметропии было отмечено, что существенной разницы в изменении некорригированной и корригированной остроты зрения у детей после операции не наблюдалось [31]. Вместе с тем, следует отметить, что, по данным литературы, анализ лазерной коррекции гиперметропии у детей встречается редко [31,29]. Возможно, отчасти это обусловлено трудностью коррекции гиперметропии. Во-первых, требуется больше энергетической нагрузки на роговицу, во-вторых, место воздействия располагающееся ближе к периферии роговицы, что определяет вторичность рефракционных изменений в ее центре [10]. Учитывая сложный профиль гиперметропической абляции, для получения эффекта необходимо использовать большие оптическую и переходную зоны. Немаловажное значение имеют также технические характеристики используемого оборудования.

На основании данных литературы можно заключить, что при анизометропии до 2,0-3,0 дптр консервативное лечение, как правило, успешно, в остальных случаях при отсутствии эффекта детскому офтальмологу необходимо ставить вопрос о рефракционной хирургии. Было доказано, что сочетание таких данных как анизометропия более 1,5 дптр, острота зрения 0,1 и ниже и возраст 6 лет являются предупреждением о возможном

отсутствии эффекта от традиционной терапии и служат показанием к проведению хирургического лечения [57].

Неоднократно подчеркивалось, что для полноценного развития зрительной системы основную часть рефракционных проблем по медицинским показаниям необходимо решать в детском возрасте с индивидуальным подходом к данному вопросу [1,37].

Первые рефракционные операции у детей с анизометропией продемонстрировали обнадеживающие результаты, во всех случаях удалось повысить остроту зрения и избежать серьезных осложнений [43,48,55,62]. Более 30 лет прошло после публикации результатов термокератокоагуляции (ТКК) у детей с гиперметропическим астигматизмом [17] и более 20 лет – после первых фоторефракционных кератэктомий (ФРК) у детей с миопической анизометропией [37].

Анализ зарубежных публикаций, в которых анализируется около 300 операций [7, 43, 44, 47, 48, 55, 57, 62.], и наблюдений российских ученых, включающих около 500 операций [17,27], по отдаленным результатам применения лазерных рефракционных технологий у детей и подростков с анизометропической амблиопией в возрасте от 1-го года до 17 лет, показывает их безопасность и эффективность. В анализ были включены работы с выполнением операции только на одном, амблиопичном глазу, со статистической обработкой данных и с периодом наблюдения не менее года. Операции были выполнены у детей при условии отсутствия дистрофических заболеваний сетчатки и иной глазной патологии. Проанализированы рефракционные данные и изменение остроты зрения после использования различных рефракционных технологий, таких как ЛАЗИК, ФРК и ее модификации – с предварительным отделением эпителия с помощью спирта (ЛАСЕК) и с применением механического эпикератома для отделения эпителиального лоскута (Эпи-ЛАСИК), ТКК, микроламеллярная кератотомия (МЛК), лазерная термокератопластика (ЛТК) и ЛАЗИК с фемтолазерным сопровождением (фемтоЛАЗИК).

По данным зарубежных авторов, исходно сферический эквивалент (СЭ) рефракции у детей варьировал от -23,0 до +9,5 дптр (в среднем $-5,7 \pm 7,70$ дптр), отечественных публикаций от -12,0 дптр до +7,15 дптр (в среднем $-2,5 \pm 5,81$ дптр). У всех пациентов имелась анизометропия более 3,5 дптр, в анамнезе – отсутствие положительного эффекта от традиционного консервативного лечения. Операции были выполнены с целью уменьшения анизометропии, анизейконии и создания условий для лечения амблиопии. Авторы подчеркивали, что не ставили перед собой задачу добиться исключения очковой коррекции. Период наблюдения составил в среднем 2,3 года (от 1-го года до 4-х лет). После операции СЭ по данным зарубежных и отечественных публикаций в среднем составил соответственно $-0,7 \pm 2,56$ дптр (от -11,50 до +4,5 дптр) и $-0,06 \pm 1,91$ дптр (от -2,28 до +2,16 дптр) ($p < 0,001$). Уменьшение анизометропии получено во всех случаях.

Анализ показал отсутствие у больных каких-либо серьезных осложнений. Имелись незначительные осложнения, такие как субэпителиальная дистрофия (haze) от 1-го до 3-х баллов после ЛАЗИК в 5,3% случаев, складки клапана после ЛАЗИК в 2,1% и включения в интерфейс в 1,0% случаев, дефекты эпителия в 6% случаев, единич-

ные случаи гиперкоррекции у пациентов с миопией высокой степени, осложнения воспалительного характера менее чем в 0,1% случаев и др. Около 50% детей с миопией и 100% детей с гиперметропией имели результаты в пределах $\pm 2,0$ дптр от запланированного [41]. Отмечено также, что регресс результата от 4 до 40%, индуцированный астигматизм до 2,75 дптр и увеличение aberrаций высшего порядка (НОА) от 20 до 100% были связаны, помимо иных причин, с применением небольшой центральной зоны абляции (OZ) от 5,0 до 5,5 мм и децентрацией абляции. В целом операция рекомендована для уменьшения анизометропии у детей с миопией до -12,0-13,0 дптр, гиперметропией до +5,0-6,0 дптр и астигматизмом до 4,5 дптр, хотя в некоторых работах эти значения выше.

В последние годы авторы отмечают отсутствие и уменьшение частоты осложнений у детей после рефракционных операций, что объясняется достижениями офтальмологии, совершенствованием лазерных технологий, лазерных установок и номограмм [52,58]. Кроме того, следует отметить, что нет ни одной публикации о послеоперационном смещении клапана после ЛАЗИК у детей. Отсутствие дислокации клапана авторы объясняют более усиленным механизмом эндотелиального наоса у детей по сравнению со взрослыми [60].

Операция как радикальная мера может применяться у детей только после того, как исчерпаны все возможности функциональной коррекции [31]. Сегодня, основываясь на анализе публикаций, можно сказать, что рефракционная хирургия представляет собой новую стратегию лечения амблиопии у детей при неудачах традиционного лечения. И в отличие от взрослых, которые просто хотят избавиться от очков, рефракционная хирургия у детей ставит совсем другие задачи и цели [44,60,64]. В данном случае операция выполняется по медицинским показаниям, и целью ее является устранение или уменьшение анизометропии, анизейконии, создание рефракционного баланса с ведущим глазом и оптимальных условий для развития зрительных функций [48,57]. При этом следует учитывать, что выполнение такой процедуры у детей требует обеспечения командного подхода с участием группы профессионалов – рефракционного хирурга, медицинского техника, анестезиолога, детского офтальмолога, среднего медицинского персонала [64]. У детей до 12-13 лет операция проводится в условиях общей анестезии [2744,64]. Родителям необходимо предоставлять полную информацию о предстоящем хирургическом лазерном лечении, обо всех возможных осложнениях, прогнозе лечения и правилах ведения реабилитационного периода [56,60,64].

Литература

1. Аветисов С.Э. Современные подходы к коррекции рефракционных нарушений // Вестн. офтальмол. – 2006. – №1. – С. 3-8.
2. Аветисов Э.С., Кащенко Т.П., Вакурина А.Е. Актуальные проблемы аметропии у детей // Труды Международной конференции. – М., 1996. – С. 89-95.
3. Аветисов Э.С., Ковалевский Е.И., Хватова А.В. Руководство по детской офтальмологии. – М.: Медицина, 1987. – 497 с.
4. Азнаурян И.Э. Восстановление зрительных функций методом избирательного раздражения рецептивных полей сетчатки в лечении детей и подростков с меридиональной формой рефракционной амблиопии // Казанский мед. журн. – 2008. – Т. 89, №3. – С. 311-315.
5. Алиев А.Г. // Офтальмол. журнал. – 1984. – №1.
6. Балашевич Л.И. Рефракционная хирургия. – СПб, 1999.
7. Бикбов М. М., Бикбулатова А. А., Фархутдинова А. А., Фаттахов Б.Т. LASIK в лечении рефракционной амблиопии у детей // Офтальмохирургия. – 2009. – №2. – С. 4-7.
8. Бикбов М.М., Бикбулатова А.А., Фархутдинова А.А. Лазерный in situ кератомилез в лечении амблиопии у детей // Лазер. рефракционная и интраокулярная хирургия: Тез. докл. – СПб, 2007. – С. 28-29.
9. Волков В.В. Основные понятия учения об астигматизме и комплексная методика исследования его по Кричагину: Лекция для слушателей ВМА. – Л.: Медицина, 1958. – 23 с.
10. Вэндер Дж.Ф., Голт А.Д. Секреты офтальмологии/ Пер. с англ.; Под общ. ред. Ю.С. Астахова. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс информ, 2008. – С. 244-246.
11. Куликова И.Л., Паштаев Н.П. Гиперметропический LASIK у детей и подростков с анизометропией // Офтальмохирургия. – 2006. – №1. – С. 4-8.
12. Гончарова С.А., Пантелеев Г.В., Тырлова Е.И. Амблиопия. – Луганск: Янтарь, 2006.
13. Двали М.Л., Мшвидобадзе Э.Г., Цинцадзе Н.А., Сирбиладзе Б.В. Лазерный in situ кератомилез как метод одновременного лечения аккомодационного косоглазия и рефракционной амблиопии у детей и подростков с гиперметропией // Федоровские чтения – 2002: Тез. докл. – М., 2002. – С. 101-106
14. Дога А.В., Кишкин Ю.А., Антонова Е.Г., Костюченкова Н.В. Исследование волнового фронта при коррекции аметропий у детей и подростков методом ЛАЗИК // Детская офтальмология, итоги и перспективы: Сб. науч. работ. – М., 2006. – С. 206-207.
15. Ермилова И.С. Система реабилитации детей со сложными видами аномалий рефракции на базе хирургических методов: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 271 с.
16. Зуев В.К. Современные аспекты хирургической коррекции миопии высокой степени: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1995. – 40 с.
17. Ивашина А.И., Александрова О.Г., Коршунова Н.К., Нестеренко Т.И. Хирургическая коррекция гиперметропического астигматизма у детей // Хирургические методы лечения дальновзоркости и близорукости. – М., 1988. – С. 25-29.
18. Ивашина А.И., Ермилова И.А., Агафонова В.В. и др. Современный подход к коррекции гиперметропии у детей и подростков // Федоровские чтения-2002: Науч.-практ. конф. по вопросам коррекции аномалий рефракции: Сб. науч. ст. – М., 2002. – С. 126-128.
19. Кириллов Ю.А. Вопросы физиологической оптики и некоторые особенности коррекции астигматизма. — Л.: Медицина, 1988.
20. Кишкин Ю.И., Дога А.В., Ермилова И.А. И.А. и др. Место рефракционной лазерной хирургии в детской офтальмологии: заседание Дискуссионного клуба рефракционных хирургов в рамках 11-й научно-практ. конф. // Новое в офтальмологии. – 2011. – №1. – С. 67-72.
21. Клокова О.А., Сахнов С.Н., Заболотный А.Г., Клоков А.В. К вопросу о приоритетности эксимерлазерной коррекции аномалий рефракции в комплексном лечении рефракционной и анизометропической амблиопии у детей и подростков // Вестн. Оренбургского гос. ун-та. – 2015. – №12 (187). С. 111-115.
22. Куликова И.Л. Комплексные методы лечения осложненной гиперметропии у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2017.
23. Костюченкова Н.В. Аберрации оптической системы глаза при различных методах коррекции астигматизма у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 26 с.
24. Кузина Е.И. Удаление катаракты из миопических глаз // Офтальмол. журн. – 1965. – №1. – С. 33-39.
25. Куликова И.Л., Паштаев Н.П. Гиперметропический LASIK у детей и подростков с анизометропией // Офтальмохи-

пургия. – 2006. – №1. – С. 4-8.

26. Куликова И.Л., Косороткина Т.И. Лазерный in situ кератомилез в сочетании с консервативной методикой функционального биоуправления в лечении амблиопии у детей с гиперметропической анизометропией // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии – 2010: Сб. науч. статей 11-й науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М., 2010. – С. 301-305.

27. Куликова И.Л., Паштаев Н.П. Кераторефракционная хирургия в реабилитации детей и подростков с гиперметропической рефракцией. – М., 2012. – 236 с.

28. Куренков В.В., Руководство по эксимерлазерной хирургии роговицы. – М., 2002. – 400 с.

29. Паштаев Н.П., Куликова И.Л. Способ хирургического лечения гиперметропической анизометропии у детей: Патент РФ №2369369 // Бюл. №28. – 7 с.

30. Радзиховский Б.Л. Астигматизм человеческого глаза. – М.: Медицина, 1969.

31. Рожкова Г.И., Матвеев С.Г. Зрение детей: проблемы оценки и функциональной коррекции. – М.: Наука, 2007. – 315 с.

32. Розенблюм Ю.З. Клиническая физиология зрения: Сб. науч. трудов. – М.: Медицина, 1993.

33. Розенблюм Ю.З. Функционально-возрастной подход к компенсации аметропий // Вестн. офтальмол. – 2004. – Т. 120, №1. – С. 51-56.

34. Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Вассерман Н.Н. и др. Генетика миопии: современные аспекты проблемы // Глаз. – 2005. – №6. – С. 7-10.

35. Ронгарова С.А., Пантелеев Г.В., Фабрикантов О.Л., Матрасова Ю.В. Анизометропия и анизометропическая амблиопия (обзор литературы) // Офтальмология. – 2018. – Т. 15, №1. – С. 12-17.

36. Плисов И.Л. Амблиопия: Методы диагностики и лечения. Практические советы // Рос. офтальмол. (онлайн). – 2011. – №3.

37. Сидоренко Е.И. Доклад по охране зрения детей. Проблемы и перспективы детской офтальмологии // Вестн. офтальмол. – 2006. – №1. – С. 41-42.

38. Фильчикова Л.И., Мосин И.М. Вызванные потенциалы в диагностике нарушений зрения у детей раннего возраста. – М., 2001. – 372 с.

39. Фролов Л.А., Федоров Ю.Г. // Отчет о НИР. – Минск: БГУ, 1979. – 1987 с.

40. Холаков М.И. Контактная коррекция зрения. – М., 1997.

41. Шелудченко В.М., Рыбинцева Л.В., Куренков В.В. Коррекция астигматизма высокой степени и астигматической аметропии методом интрастромальной фотокератоабляции у детей и подростков // Вестн. офтальмол. – 2002. – №4. – С. 18-21.

42. Яхницкая Л.К., Гончарова В.Л., Федоров Ю.Г. Современные методы реабилитации при патологии органа зрения. – М.: Белый ветер, 2001.

43. Agarwal A., Agarwal T., Siraj A.A. et al. Results of pediatric laser in situ keratomileusis // J. Cataract. Refract. Surg. – 2000. – Vol. 26. – P. 684-689.

44. Alio J.L., Wolter N.V., Pinero D.P. et al. Pediatric refractive surgery and its role in the treatment of amblyopia: meta-analysis of the peer – reviewed literature // J. Refract. Surg. – 2011. – Vol. 27, №5. – P. 364-374.

45. Arnold R. Amblyopia Risk Factor Prevalence // J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. – 2013. – Vol. 50, №4. – P. 213-217.

46. Astle W.F., Rahmat J., Ingram A.D. et al. Laser-assisted subepithelial keratectomy for anisometropic amblyopia in children: outcomes at 1 year // J. Cataract. Refract. Surg. – 2007. – Vol. 33. – P. 2028-2034.

47. Astle W.F., Rahmat J., Ingram A.D. et al. Laser-assisted subepithelial keratectomy for anisometropic amblyopia in children: outcomes at 1 year // J. Cataract. Refract. Surg. – 2007. – Vol. 33. – P. 2028-2034.

48. Atrata R., Rehurek J. Clinical results of excimer laser pho-

to-refractive keratectomy for high myopic anisometropia in children: four-year follow-up // J. Cataract. Refract. Surg. – 2003. – Vol. 29. – P. 694-702.

49. Cobb C.J., Russell K., Cox A. et al. Factors influencing visual outcome in anisometropic amblyopes // Brit. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 86, №11. – P. 1278-1281.

50. Godts D., De Veuster I., 2007, G.K. von Noorden, E.C. Campos, 2006.

51. Donahue S.P. Relationship between anisometropia, patient age, and the development of amblyopia // Amer. J. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 142, №1. – P. 132-140.

52. Ghanem A.A., Moad A.I., Nematallah E.H. et al. Laser in situ keratomileusis for treated myopic anisometropic amblyopia in children // Saudi J. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 24, №1. – P. 3-8.

53. Kivlin J.D., Flynn J.T. Therapy of anisometropic amblyopia // J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. – 1981. – Vol. 18, №5. – P. 47-56.

54. Lin X.M., Yan X.H., Wang Z. et al. Long-term efficacy of excimer laser in situ keratomileusis in the management of children with high anisometropic amblyopia // ChinMedJ – 2009. – Vol. 122, №7. – P. 813-817.

55. Nassaralla B.R., Nassaralla J.J. Laser in situ keratomileusis in children 8 to 15 years old // J. Refract. Surg. – 2001. – Vol. 17. – P. 519-524.

56. Pausse E.A. Refractive surgery in children: is it ready for prime time? // Amer. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 57. – P. 79-88.

57. Paysse E. Photorefractive keratectomy for anisometropic amblyopia in children // Trans Amer. Ophthalmol. Soc. – 2004. – Vol. 102. – P. 341-372.

58. Paysse E.A., Tychsen L., Stahl E. Pediatric refractive surgery: corneal and intraocular techniques and beyond // J. AAPOS. – 2012. – Vol. 16, № 3. – P. 291-297.

59. Rahi J., Logan S., Timms C. et al. Risk, causes, and outcomes of visual impairment after loss of vision in the non-amblyopic eye: a population-based study // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 597-602.

60. Rasik B.V., Sharma N., Sullivan L. Step by Step LASIK Surgery. – CRC Press, 2005. – 248 p.

61. Simons K. Amblyopia characterization, treatment, and prophylaxis // Surv. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 50, №2. – P. 123-166.

62. Singh D. Photorefractive keratectomy in pediatric patients // J. Cataract. Refract. Surg. – 1995. – Vol. 21. – P. 630-632.

63. Weakley D.R. The association between nonstrabismic anisometropia, amblyopia, and subnormal binocularity // Ophthalmology. – 2001. – Vol. 108. – P. 163-171.

64. Wilson E.W., Saunders R.A., Rupal H., Trivedi R.H. Pediatric Ophthalmology: current Thought and A Practical Guide. – Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2009. – 485 p.

ЭКСИМЕРЛАЗЕРНАЯ КОРРЕКЦИЯ АНИЗОМЕТРОПИИ И АНИЗОМЕТРОПИЧЕСКОЙ АМБЛИОПИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Бузруков Б.Т., Джалилова Л.А.

Рефракционная хирургия представляет собой новую стратегию лечения амблиопии у детей при неудачах традиционного лечения. В отличие от взрослых, которые просто хотят избавиться от очков, рефракционная хирургия у детей ставит совсем другие задачи и цели. В данном случае операция выполняется по медицинским показаниям, и целью ее является устранение или уменьшение анизометропии, устранение анизейконии, создание рефракционного баланса с ведущим глазом и оптимальных условий для развития зрительных функций.

Ключевые слова: анизометропия, амблиопия, гиперметропическая анизометропия, рефракционная хирургия.

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ АНТРАЦИКЛИНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Гафур-Ахунув М.А., Дадамьянц Н.Г., Мамуров О.И.

ONKOLOGIK KASALLIKLARDA XIMIOTERAPIYANING KARDIOTOKSIKLI GI SHU JUMLADAN ANTRASIKLIN DORI VOSITALARIDA

Gafur-Axunov M.A., Dadamyans N.G., Mamurov O.I.

CARDIOTOXICITY OF CHEMOTHERAPEUTICS IN ONCOLOGY INCLUDING ANTHRACYCLINES

Gafur-Axunov M.A., Dadamyants N.G., Mamurov O.I.

Ташкентский институт усовершенствования врачей, Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

Maqolada yurak qon-tomir tizimining turli xil asoratlari, shu jumladan o'ta og'ir bo'lgan asoratlarning rivojlanishi, kimyoviy-radioterapiya olgan saraton kasalligi bilan og'rigan bemorlarda halokatli natijaning rivojlanishi muhokama qilinadi. O'simtaga qarshi davolashdavo lashni tugatilgandan so'ng nafaqat o'tkir kardiotsik ta'sir, balki yurak qon-tomir tizimining turli xil asoratlari rivojlanishini ham hisobga olish kerak. Bemorlarda kimyoviy-radioterapiya tayyorlash algoritmi o'zida yurak qon-tomir tizimini tekshirish va terapiya paytida muntazam tekshiruvni olib borishni o'z ichiga olishi zarur. Kardiotsik ta'sirni oldini olish va davolash og'ir klinik masaladir. Bemorlarni davolashda kardiolog va onkologning yaqin aloqasi muhim jihatdir. Kimyo-radioterapiya olgan bemorlarning uzoq muddatli dinamik monitoringi o'simtaga qarshi davolashdavo lashni tugaganidan keyin uzoq muddat davomida yurak qon-tomir asoratlarni imkon qadar erta aniqlash uchun zarurdir.

Kalit so'zlar: kardiotsiklik, antratsiklin antibiotiklari, o'smaga qarshi terapiyaning asoratlari, kimyoterapiya oqibatlarini, antratsiklin kardiomiopatiyasi, surunkali yurak etishmovchiligi, kardiotsisitning oldini olish va davolash.

The article discusses the development of various complications of the cardiovascular system, including very severe ones, with the development of a fatal outcome in cancer patients receiving chemo-radiotherapy. It is necessary to consider the possibility not only for development of acute cardiotoxicity, but various complications from cardiovascular system after cessation of antitumor treatment. Algorithm of patients preparing for such treatment must include cardiovascular assessment before the start of drugs, and follow-up during the treatment course. Prevention and treatment of cardiotoxicity are complicated clinical issues due to irreversible and progressing character of most disorders of cardiovascular system. An important issue is a close collaboration of cardiologist and oncologist in patient's management. It is necessary to have long-term dynamic follow-up of patients after chemotherapy for maximally early diagnostics of cardiovascular complications in long-term period after finishing of antitumor treatment.

Key words: cardiotoxicity, anthracycline antibiotics, complications of antitumor therapy, consequences of chemo-radiotherapy, anthracycline cardiomyopathy, chronic heart failure, prevention and treatment of cardiotoxicity.

В настоящее время все больше внимание уделяется кардиотоксичности, развивающейся на фоне проведения противоопухолевого лечения. Достижения современной онкологии связаны с применением эффективных комбинаций химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии, в то же время некоторые часто используемые лекарственные препараты приводят к развитию различных осложнений. С увеличением продолжительности жизни пациентов и сроков наблюдения за ними увеличивается и количество поздних осложнений противоопухолевого лечения. Некоторые онкологические заболевания в определенной стадии могут быть полностью излечимы (например, лимфома Ходжкина), а при многих других онкологических заболеваниях достигаются длительные ремиссии (например, при раке молочной железы). Возникает ситуация, когда при успешном лечении основного заболевания появляется вероятность развития осложнений этого лечения, в том числе с летальным исходом, как во время его проведения, так и в различные периоды после его окончания.

Во время как основными "классическими" причинами хронической сердечной недостаточности

(ХСН) являются ишемическая болезнь сердца (постинфарктный кардиосклероз, хроническая постинфарктная аневризма левого желудочка), артериальная гипертензия и их сочетание, то к осложнениям полихимиотерапии выражаются в кардиомиопатии (КМП, чаще всего дилатационной) и миокардит. В различных рекомендациях по диагностике и лечению сердечной недостаточности (СН) указывается на токсические и лучевые воздействия на миокард в качестве ее этиологического фактора [2,14,21].

В 2016 году под эгидой Комитета по разработке практических рекомендаций ESC выпущен документ с описанием позиции о сердечно-сосудистой токсичности вследствие применения химиолучевой терапии, возникающей при лечении онкологических больных [16,22]. В этом документе представлены все виды тяжелого воздействия на миокард, возникающие в процессе химиолучевой терапии. Это – миокардиальная дисфункция и ХСН, коронарная болезнь сердца (КБС, ИБС), поражение клапанов сердца, аритмии (особенно опасны индуцированные удлинением интервал QT препаратами), артериальная гипертензия, тромбоэмболии, болезни пери-

ферических сосудов и инсульты, легочная гипертензия, перикардиты.

Кардиотоксическим эффектом, который может проявляться бессимптомными изменениями на ЭКГ, инфарктом миокарда или развитием токсической КМП с явлениями тяжелой СН, рефрактерной к лечению, обладает довольно большая группа химиотерапевтических препаратов. В современных руководствах все чаще выделяют два “классических” типа кардиотоксичности: 1-го типа (необратимая) – в основном связана с применением антрациклиновых антибиотиков (чаще всего доксорубицина, поэтому нередко ее называют “доксорубициновой кардиотоксичностью”) и 2-го типа (обратимая), например, при применении трастузумаба (герцептина).

Антрациклиновая кардиотоксичность.

Описано большое много случаев кардиологических осложнений, развивающихся на фоне введения антрациклиновых антибиотиков, что связано с их высокой противоопухолевой активностью, а также широким использованием их в различных схемах химиотерапевтического лечения [1,3,4,7]. Довольно долго существовала гипотеза, что причиной антрациклиновой КМП (АКМП) является образование избытка активных форм кислорода (реактивные кислородные образования, ROS) из-за обмена электронами между хиноновой частью антрациклина и молекулами кислорода и другими донаторами электронов, имеющимися в клетках. Антрациклины также формируют комплексы с железом, которые подвергаются окислительно-восстановительным реакциям, в результате которых появляются кислородные радикалы. И хотя в исследованиях *in vitro* подтверждалось повышение количества ROS в кардиомиоцитах после применения антрациклиновых антибиотиков, ни применение антиоксидантов, ни хелаторов железа не предотвращало развитие АКМП.

Недавно было показано, что ключевым медиатором индуцированной антрациклинами кардиотоксичности является топоизомераза 2b. Топоизомераза второго типа осуществляет раскручивание цепочек ДНК в период ее репликации, транскрипции или рекомбинации. У человека имеется 2 типа топоизомеразы: топоизомераза 2α (Тор2α) и топоизомераза 2β (Тор2β). Считается, что Тор2α находится преимущественно в пролиферирующих клетках, участвует в репликации ДНК и служит основной молекулярной целью противоопухолевой активности антрациклина. Напротив, Тор2β находится в покоящихся клетках, в том числе в кардиомиоцитах. К сожалению, она также подвергается воздействию антрациклиновых антибиотиков. Ингибция Тор2β антрациклинами приводит к разрывам в обеих цепочках ДНК, что и приводит к гибели клеток миокарда. Активация транскрипционного фактора, регулирующего клеточный цикл и апоптоз, также является фактором возникновения доксорубициновой кардиотоксичности. Кроме того, Тор2β – важный фактор активации p53 в ответ на повреждение антрациклиновым антибиотиком ДНК в кардиомиоците, а индукция им повышенной выработки ROS – следствие Тор2β-

зависимого снижения транскрипции гена антиоксидантного фермента. Доксорубицин также снижает экспрессию разобщающих протеинов 2 и 3, которые регулируют продукцию ROS митохондриями. Более того, Тор2β + антрациклины значительно снижают активность активируемого коактиватора 1-α рецептора-g и коактиватора 1-β рецептора-g-активируемых пролифератором пероксисомы, что резко нарушает биогенез митохондрий.

Таким образом, воздействие антрациклина на Тор2β является ключевым фактором развития кардиотоксичности. При этом удаление из сердца мышцей Тор2β защищает их от развития АКМП. Гемохроматоз, напротив, усиливает действие Тор2β, способствуя увеличению продукции ROS [19,20].

Следует также сказать, что антрациклиновые антибиотики используются преимущественно в составе различных схем химиотерапии, а не как монотерапия. Так, например, для лечения лимфомы Ходжкина применяют циклы полихимиотерапии ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) или BEACOPP (циклофосфамид, адриабластин, вепезид, прокарбазин, преднизолон, блеомицин и винкристин), в которых антрациклинами являются только адриамицин и адриабластин [5]. Поэтому об “антрациклиновой кардиотоксичности” при появлении кардиологических осложнений можно говорить, но необходимо учитывать действие остальных препаратов, входящих в схемы.

На данный момент нет единой классификации кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов, которая может развиваться в различные сроки от начала лечения. Для антрациклиновой кардиотоксичности принято деление по срокам ее возникновения на острую, подострую, хроническую и позднюю хроническую. В рекомендациях ESMO (2012) представлена следующая классификация кардиотоксичности, возникающей при лечении антрациклиновыми антибиотиками:

- острая – возникает менее чем у 1% больных сразу после введения препарата, обратима;
- остро начавшаяся хроническая прогрессирующая – возникает в 1,6-2,1% случаев во время химиотерапии или в первый год после нее;
- поздно начавшаяся хроническая прогрессирующая – возникает в 1,6-5,0% случаев через 1 год после окончания химиотерапии;
- отдаленная (поздно возникающая) – через 20-30 лет после окончания химиотерапии.

При этом там же отмечается, что для создания классификации пока мало данных, так что она может еще пересматриваться [10].

Кардиотоксичность, связанная с применением доксорубицина и других антрациклинов, явно дозозависима. Так, показано, что при применении суммарной дозы доксорубицина, равной 300 мг/м², вероятность развития ХСН равнялась 1,7%, при увеличении кумулятивной дозы до 400 мг/м² – 4,7%, при 500 мг/м² – 15,7%, при 650 мг/м² – 48% [15]. Поэтому факторами риска кардиологических осложнений при применении антрациклинов считаются:

суммарная доза препарата; общая доза, введенная за день или за курс химиотерапии;
 скорость и порядок введения препаратов;
 облучение средостения в анамнезе;
 возраст (младше 15 и старше 65 лет);
 женский пол;
 одновременное введение других противоопухолевых средств (циклофосфан, блеомицин, этопозид, цисплатин, винкристин, актиномицин, метотрексат);
 предшествующая терапия антрациклиновыми антибиотиками;
 сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы;

дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомagneмия) [1,3,4,7,9].

При различных онкологических заболеваниях могут применяться неодинаковые дозы и режимы введения антрациклинов. Как видно из таблицы 1, суммарная доза доксорубина при лечении саркомы может достигать 720 мг/м², т. е. риск осложненный будет превышать 48%, и кардиотоксичность развивается в виде остро начавшегося заболевания. В то же время при лечении рака молочной железы максимальная кумулятивная доза составит 360 мг/м², и токсичность доксорубина может проявиться поздно, через годы после лечения в виде поздно начавшейся или отдаленной КМП [17].

Таблица 1

Наиболее применяемые режимы лечения антрациклинами [19]

Онкологическое заболевание	Дозы и режим введения антрациклинов	Факторы, повышающие риск кардиотоксичности
Саркома	доксорубин 75-90 мг/м ² x 6-8 циклов	инфузия 48-72 ч или болюс за 15 мин ± дексразоксан
Рак молочной железы	доксорубин 50-60 мг/м ² x 4-6 циклов	предшествующее лечение трастузумабом
	эпирубин 75-100 мг/м ² x 4-8 циклов	болюсное введение
Лимфомы	доксорубин 40-50 мг/м ² x 6-8 циклов	инфузия 48-72 ч или болюс за 15 мин
Лейкозы детей	доксорубин 30 мг/м ² x 10 циклов	болюс за 30 мин ± дексразоксан

С учетом сказанного выше все больные с онкологическими заболеваниями, получающие химиолучевое лечение, могут рассматриваться как пациенты ХСН стадии А по классификации ACCF/АНА [21], часть из которых пройдут и все остальные стадии:

- все лица с онкологическими заболеваниями, получающие химиолучевое лечение, представляют собой группу пациентов без структурных изменений сердца и/или без симптомов ХСН с высоким риском развития СН – стадия А.

- у части таких больных умеренно снижается фракция изгнания левого желудочка сердца или появляется диастолическая дисфункция, но симптомы ХСН еще отсутствуют – стадия В.

- также есть группа пациентов со сниженной или низкой фракцией изгнания левого желудочка вследствие кардиотоксичности с симптоматикой ХСН I-IV функциональных классов – стадия С.

- наконец, часть таких больных с ХСН с IV функциональным классом и резистентностью к стандартной лекарственной терапии, которым требуется интервенционное лечение, относится к стадии D.

Профилактика и лечение кардиотоксичности. Первичная профилактика антрациклиновой кардиотоксичности основана на двух стратегиях:

Снижении потенциальной кардиотоксичности: использование длительной инфузии препаратов, применение его липосомальных форм, использование менее токсичных производных (например, эпирубина или идарубина).

Использование кардиопротективных агентов: дексразоксана, β-блокаторов (ББ), ингибиторов ан-

гиотензин превращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II на фоне полихимиотерапии [19].

Предупреждение развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии антрациклиновыми антибиотиками, прежде всего, связано с соблюдением рекомендованных доз и длительности инфузии. Как уже сказано выше, кардиотоксичность доксорубина прямо связана с его суммарной дозой [15], то же можно сказать и об адриамицине: риск развития АКМП при его введении в кумулятивной дозе 550 мг/м² равен 7%, при повышении суммарной дозы этот риск возрастает линейно, достигая 50% (!) при ее уровне 1000 мг/м² [11].

К настоящему времени предлагается проводить первичную и вторичную профилактику развития АКМП, разработаны основные ее принципы (табл. 2). Что же касается применения для кардиопротекции препаратов, обычно используемых для лечения ХСН, то, как правило, исследований, показавших их положительный эффект, немного и проведены они на небольшом количестве пациентов. Так, в 2006 году были опубликованы данные о защитном эффекте карведилола при использовании антрациклинсодержащих схем химиотерапии [6]. В исследовании показано, что при применении 12,5 мг карведилола на протяжении всего курса химиотерапии, ФИ левого желудочка (ЛЖ) сердца оставалась на прежнем уровне. При этом у лиц контрольной группы отмечалось статистически значимое снижение ФИ ЛЖ более чем на 10% от исходной. Кроме того, в этой группе достоверно снижались показатели ди-

астолической функции ЛЖ. Механизм кардиопротективного действия карведилола исследователи связали с его антиоксидантной активностью, блокированием апоптозных сигнальных путей [12]. Кроме того, обсуждалась возможность восстановления ра-

боты Ca^{2+} -АТФ-азы и блокирование притока кальция в кардиомиоциты. Однако данное исследование проведено только на 50 пациентах (25 человек получили карведилол, 25 плацебо) [6].

Таблица 2

Принципы профилактики антрациклиновой кардиомиопатии

Клиническая ситуация	Профилактика	Уровень доказательности	Класс
Первичная профилактика			
Высокий риск по генотипу больного: высокий уровень Top2b в лейкоцитах, гена гемохроматоза C282Y, и т. д.	дексразоксан, пегилированный липосомальный доксорубин, длительная инфузия	C	II b
Метастазы рака молочной железы, доза доксорубина >300 мг/м ²	Дексразоксан	A	I
Саркома	дексразоксан, длительная инфузия	A	II a
Острый лимфобластный лейкоз высокого риска у детей	дексразоксан	A	II a
Все больные, получающие антрациклины	ББ, иАПФ, АРА II	C	II b
Вторичная профилактика			
ЭхоКГ: ФИ ЛЖ, показатели продольной деформации ЛЖ, тропонин	ББ, иАПФ, АРА II	B	II a

Примечание. АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина, ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, ЭхоКГ Top2b – топоизомераза 2b.

В исследованиях X. Bosch и соавт. [8] у 90 онкогематологических пациентов, получавших интенсивную терапию антрациклинами и другими противоопухолевыми препаратами, было выявлено преждевременное окончание лечения из-за развития ХСН у 3 больных в группе эналаприл + карведилол и у 11 в группе плацебо (P=0,02), смерть или ХСН – соответственно у 3 и 10 больных (P=0,036), смерть, ХСН или ФИ <45% – у 3 и 11 (P=0,02). Авторы приходят к выводу, что профилактическое назначение эналаприла вместе с карведилолом перед и во время полихимиотерапии предотвращает левожелудочковую дисфункцию [2].

Вторичная профилактика начинается при появлении признаков дисфункции ЛЖ сердца, то есть при снижении ФИ, показателей его продольной деформации, повышении концентрации тропонина I или T, NT-pro BNP. В таких случаях применяют препараты, используемые для лечения ХСН. Понимание тяжести и необратимости АКМП привело к разработке комплексного подхода к профилактике и лечению этого состояния при взаимодействии кардиолога и онколога/химиотерапевта. В то же время подобная схема может и должна применяться при лечении любыми кардиотоксичными препаратами.

Кардиолог перед назначением полихимиотерапии должен изучить анамнез пациента, выявить возможные заболевания или нарушения функции сердца у пациента. Минимальное клиническое обследование до лечения обязательно должно включать ЭКГ и эхокардиографию. В период лечения следует опреде-

лить биомаркеры поражения миокарда: тропонин I или T, NT-proBNP. Малейшие отклонения этих показателей в процессе лечения должны тщательно анализироваться. Этим больным после окончания химиотерапии и излечения от онкологического заболевания или благоприятно протекающей ремиссии должен постоянно наблюдать кардиолог [13].

Самая трудная задача, возникающая перед кардиологом и онкологом, это решение о возможности или невозможности начала, а также продолжения или прекращения эффективного лечения онкологического заболевания при возникновении признаков дисфункции ЛЖ сердца и/или ХСН. Кроме того, необходимо помнить о том, что существуют противоопухолевые препараты, побочным действием которых является сосудистая патология, приводящая к ХСН и сосудистым катастрофам. Так, побочным действием препаратов-ингибиторов фактора роста сосудистого эндотелия (ингибиторы VEGF) является развитие артериальной гипертензии вследствие повышения при их применении сосудистого тонуса из-за снижения выработки оксида азота и способности гладкой мускулатуры к релаксации. Повышение периферического сосудистого сопротивления при этом способствует дальнейшему поражению эндотелия, его слушиванию и дисфункции, изменению капилляров. Это большая группа препаратов, применяемая при многих онкологических заболеваниях, состоящая из двух подгрупп, оказывающих близкий эффект: моноклональные антитела к VEGF (бевацизумаб) и низкомолекулярные ингибиторы

тирозинкиназ (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб). Для лечения артериальной гипертензии, вызванной этими препаратами, применяют обычные гипотензивные средства с учетом межлекарственных взаимодействий. Повышение артериального давления может возникать и при применении других противоопухолевых препаратов: алкилирующих (циклофосфамид, ифосфамид), иммуносупрессоров (циклоспорин, такролимус) и т. д. [11,18].

В обследовании больных старше 35-40 лет должны быть включены методы выявления ишемической болезни сердца, в том числе исследование с физической нагрузкой. Особенно это касается пациентов, которым назначены противоопухолевые препараты, провоцирующие вазоспазм, поражение коронарных артерий с развитием стенокардии и острого коронарного синдрома, и связанных с ними тяжелых жизнеугрожающих аритмий. Причем, такие препараты как 5-фторурацил и капецитабин могут привести к этим тяжелым последствиям сразу после начала лечения. К появлению приступов стенокардии и инфаркту миокарда может привести и применение ингибиторов VEGF и некоторых используемых в онкологии лекарств. В этом случае должны быть применены все возможности для исключения стенозов коронарных артерий: радионуклидные методы, мультиспиральная компьютерная томография и коронароангиография [7,11].

Для своевременного выявления признаков кардиотоксического повреждения сердечно-сосудистой системы и назначения необходимой терапии больным со злокачественными опухолями рекомендуется расширенное обследование и совместное наблюдение онколога и кардиолога. Обследование пациентов в обязательном порядке должно проводиться перед предстоящим лечением, во время его проведения и на протяжении многих лет после его окончания с учетом осложнений, развивающихся в отдаленном периоде, динамическое наблюдение за этими пациентами должно быть фактически пожизненным. Все сказанное выше ставит перед кардиологами и терапевтами новые задачи: знание проявлений кардиотоксичности, проведение мероприятий по их профилактике, своевременное выявление и лечение кардиотоксичности, развивающихся на фоне или после окончания терапии онкологических заболеваний.

Литература

1. Емелина Е.И., Гендлин Г.Е. Проблемы кардиологии в онкологической практике // Онкогематология. – 2012. – Т. 2. – С. 18-23.
2. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, №7 (81). – С. 251-276.
3. Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В. и др. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления // Сибирский онкол. журн. – 2008. – №6 (30). – С. 66-75.
4. Поддубная И.В., Орел Н.Ф. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний; Под ред. Н.И. Переводчиковой. – М., 2011. – 435 с.
5. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний;

Под ред. проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. – М.: Буки Веди, 2016. – 112 с.

6. Шуйкова К.В., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е. и др. Изменение функции левого желудочка сердца больных с лимфомами на фоне введения антрациклиновых антибиотиков // Рос. кардиол. журн. – 2016. – №. 1 (129). – С. 41-46.
7. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncol. – 2010. – Vol. 21, №5. – P. 277-282.
8. Bosch X., Rovira M., Sitges M., et al. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies. The overcome Trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant Emopathies // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 61 (23).
9. Brana I., Taberero J. Cardiotoxicity // Ann. Oncol. – 2010. – Vol. 21, №7. – P. 173-179.
10. Curigliano G., Cardinale D., Suter T. et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: //ESMO Clinical Practice Guidelines Clinical practice guidelines // Ann. Oncol. – 2012. – Vol. 23 №7. – P. 155-166.
11. Miolo G.M., Mura N.L., Nigri P. et al. The cardiotoxicity of chemotherapy: New prospects for an old problem // Radiol. Oncol. – 2006. – Vol. 40, №3. – P. 149-161.
12. Kalay N., Basar E., Ozdogru I. et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline induced cardiomyopathy // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 2258-2262.
13. Oliveira G.H., Qattan M.Y., Kindi Sal. et al. Advanced Heart Failure Therapies for Patients with Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy // Circ. Heart Fail. – 2014. – Vol. 7. – P. 1050-1058.
14. Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E. et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases // Europ. Heart J. – 2016. – Vol. 37 (23). – P. 1850-1858.
15. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P. 2869-2879.
16. Salzer W.L., Devidas M., Carroll W.L. et al. Longterm results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group // Leukemia. – 2010. – Vol. 24. – P. 355-370.
17. Schlitt A., Jordan K., Vordermark D. et al. Cardiotoxicity and oncological treatments // Dtsch. ArzteblInt. – 2014. – Vol. 111, №10. – P. 161-168.
18. Tebbi C.K., London W.B., Friedman D., et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 493-500.
19. Vejpongsa P., Yeh E.Th. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. Challenges and Opportunities // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64, №9. – P. 938-945.
20. Vrooman L.M., Neuberg D.S., Stevenson K.E. et al. The low incidence of secondary acute myelogenous leukaemia in children and adolescents treated with dexrazoxane for acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium // Europ. J. Cancer. – 2011. –Vol. 47. – P. 1373-1379.
21. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure // JACC. – 2013. – Vol. 62, №16. – P. 147-239.
22. Zamorano J.L., Lancellotti P., Munoz D.R. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines // Europ. Heart. – 2016.

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ АНТРАЦИКЛИНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Гафур-Ахунов М.А. Дадамьянц Н.Г. Мамуров О.И.

Анализируется характер осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе очень тяжелых, с возможным летальным исходом у онкологических пациентов, получавших химиолучевую терапию. Подчеркивается возможность развития не только острой кардиотоксичности, но и различных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы после завершения противоопухолевого лечения. Алгоритм подготовки пациентов к химиолучевой терапии, должен обязательно включать исследова-

ние сердечно-сосудистой системы до начала лечения, в дальнейшем необходимо регулярное обследование на протяжении всего периода лечения. Важно тесное взаимодействие кардиолога и онколога при ведении больных. Длительное динамическое наблюдение за пациентами, получавшими химиолучевую терапию, необходимо для максимально ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде после окончания противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: кардиотоксичность, антрациклиновые антибиотики, осложнения противоопухолевой терапии, последствия химиолучевой терапии, антрациклиновая кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, профилактика и лечение кардиотоксичности.



ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, РЕАБИЛИТАЦИЯ

Игамова С.С., Джурабекова А.Т.

АСАБ ТИЗИМИНИ ПЕРИНАТАЛ ШИКАСТЛАНИШИ: ТАШХИСЛАШ, ДАВОЛАШ, РЕАБИЛИТАЦИЯ

Игамова С.С., Джурабекова А.Т.

PERINATAL DAMAGE OF THE NERVOUS SYSTEM: DIAGNOSIS, TREATMENT, REHABILITATION

Igamova S.S., Jurabekova A.T.

Самаркандский государственный медицинский институт

Мақолада асаб тизимининг перинатал шикастланиши муаммоси, даврлар бўйича таснифи, асосий этиологик омиллари ва патогенезига оид масалалар кўриб чиқилган. Мақолада асаб тизимининг перинатал шикастланишини ташхислаш мезонлари, даволаш ва реабилитация тамойиллари ёритилган.

Калит сўзлар: асаб тизимини перинатал шикастланиши, тасниф, этиология, ташхислаш, даволаш.

The article discusses perinatal damage of the nervous system, classification by periods, major etiological factors and pathogenesis. The basic diagnostic criteria of APPS and its consequences, the principles of treatment and rehabilitation are considered.

Key words: perinatal damage of the nervous system, classification, etiology, diagnosis, treatment.

Одной из основных причин возникновения патологических отклонений у детей, особенно в раннем возрасте, является неблагополучие в перинатальном периоде их развития [18,23]. Основной вклад в структуру болезней нервной системы у детей вносят перинатальное поражение нервной системы (ППНС) (распространенность – 60:1000); эпилепсия (7:1000); наследственно-дегенеративные и метаболические заболевания нервной системы (1:3000 живых новорожденных); прогрессирующие мышечные дистрофии (3,5:1000); аномалии развития (3:1000); нейропсихиатрические проблемы – когнитивные и поведенческие расстройства (16:1000).

Термин «перинатальное поражение центральной нервной системы» объединяет различные по этиологии повреждения новорожденного, возникающие в промежуток времени от 28-й недели беременности до 7-го дня жизни. К причинам возникновения перинатальной энцефалопатии большинство исследователей относят внутриутробную гипоксию, механическую родовую травму, вирусные и бактериальные инфекции, различные дисметаболические нарушения [23]. Высокая пластичность и большой компенсаторный потенциал мозга ребенка при условии ранней диагностики, адекватной терапии неврологических расстройств в неонатальном периоде с последующим проведением реабилитационных мероприятий позволяет исключить грубую неврологическую симптоматику в резидуальном периоде ППНС [11,12]. Так, из всех заболеваний нервной системы вклад ее перинатальных поражений достигает 60-80%, а частота последних у младенцев первых месяцев жизни, по разным данным, колеблется от 40-60 до 65-85% [23]. Чрезвычайно важно, что более 30% всех форм хронической патологии взрослых имеют свои истоки в детском возрасте, и началом многих из них являются вегетативно-висцеральные дисфункции на фоне ППНС [18,23].

Повреждение развивающегося мозга является одной распространенной патологией нервной системы у

детей, которая преимущественно определяет развитие таких тяжелых состояний, как резистентная эпилепсия, поведенческие расстройства и проблемы школьной адаптации. Перинатальной патологией обусловлена высокая перинатальная смертность: 75% внутриутробных смертей связаны с грубыми пороками нервной системы, а среди детей, умирающих на первом году жизни, 40% имеют хотя бы один порок развития мозга [2,23]. Среди перинатальных повреждений выделяют гипоксически-ишемическое энцефалопатии (ГИЭ) (47%); аномалии мозга (28%); внутриутробные инфекции (TORCH-инфекции) (18%); родовую травму (4%); наследственные болезни обмена (2%) [18,23].

Таким образом, самой распространенной патологией является поражение мозга гипоксически-ишемического генеза, которое представляет собой основную проблему неонатальной неврологии. К последствиям повреждения мозга в перинатальном периоде относятся: минимальная мозговая дисфункция (ММД) (38%), резистентные формы эпилепсии (23%), двигательные нарушения (18%), умственная отсталость (3%), только в 18% случаев они не выявляются [11].

Большинство авторов выделяют следующие неблагоприятные варианты исходов ППНС: органическое поражение ЦНС с тяжелыми нарушениями моторики, которые могут сопровождаться дефектами интеллекта различной степени (детский церебральный паралич (ДЦП)), резидуальную церебральную органическую недостаточность (РЦОН) и ММД [2,26].

Несмотря на определённые успехи, достигнутые в этой области, сохраняются сложности как в диагностике перинатального поражения мозга (особенно на ранних этапах заболевания), так и в определении ближайшего и отдаленного прогноза течения церебральной патологии, что в итоге затрудняет выбор адекватной терапевтической тактики. В этой связи ППНС в последние годы становится одной из ключевых проблем не только неврологии, но и педи-

атрии, а число публикаций о влиянии перинатальной нейропатологии на развитие соматических заболеваний у детей и подростков неуклонно растет. В то же время ряд аспектов современной проблемы «вегетосоматики», особенно в раннем детском возрасте, изучены недостаточно. ППНС занимают лидирующее положение в структуре заболеваемости и детской смертности, являются также наиболее частой причиной ранней инвалидизации детей, в связи с чем эта проблема выходит за рамки медико-биологической и приобретает социальное значение.

Согласно современным представлениям, основным источником инвалидности с детства (до 70%) является патология перинатального периода, а 35-40% детей-инвалидов – это инвалиды вследствие ППНС [2,11,18]. Большие и малые неврологические расстройства, приводящие к задержкам психофизического развития, нарушениям поведения, умственной недостаточности и специфическим расстройствам обучения, отягощают жизнь больного и его семьи, становясь значительным медико-социальным «грузом» для всего общества [27].

У 55-98% младенцев с ППНС отмечаются различные отклонения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), среди клинических проявлений которых доминирует синдром срыгиваний и рвоты, увеличение частоты заболеваний органов системы пищеварения преимущественно в возрасте 1-го года и 9 лет [21]. В зависимости от клинической формы неврологического поражения имеются особенности проявления заболеваний ЖКТ, поэтому акцент большинства исследований этой проблемы смещен в сторону изучения моторно-сфинктерных дискинезий ЖКТ. Одним из факторов, способствующих возникновению бронхообструктивного синдрома у детей на фоне острых респираторно-вирусных инфекций, является ППНС [18].

Диагностика

Диагностика ППНС, особенно гипоксического генеза у новорожденных в настоящее время основана на клинических проявлениях, данных непрерывной электроэнцефалографии (ЭЭГ), ультразвукового исследования мозга и доплерометрии мозгового кровотока, компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии мозга, а также на результатах общего клинического анализа спинномозговой жидкости (СМЖ) и крови [10,28,29]. По мнению авторов, они позволяют выявить локализацию, степень тяжести и определить прогноз ППНС. Наиболее информативным и неинвазивным является ультразвуковое исследование, однако его можно проводить не ранее чем через 6-12 ч после родов. Показана высокая диагностическая значимость ЭЭГ, нейросонографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга у недоношенных новорожденных [4,25].

Предложенные комплексные исследования позволили выявить неблагоприятные паттерны биоэлектрической активности головного мозга, ранние структурные изменения головного мозга, создать группу риска развития ДЦП и на более ранних сроках проводить комплексную нейрореабилитацию. Методы ЭЭГ и МРТ головного моз-

га у новорожденных с фебрильными судорогами (ФС) позволили с высокой степенью достоверности прогнозировать трансформацию их в эпилепсию [5,25,30]. Согласно полученным результатам, изменения на ЭЭГ в виде эпилептиформной активности, структурные нарушения, выявленные при нейровизуализации, являются маркерами повышенной вероятности перехода ФС в эпилепсию.

Г.Н. Бельская, И.Н. Зайцева [2] предложили оригинальную методику прогнозирования неврологических исходов у детей первого года жизни, перенесших ППНС, с помощью сопоставления результатов нейросонографии и оценки развития психомоторных функций этих детей по методу Л.Т. Журбы, Е.М. Мاستюковой (1981). Действительно, эти диагностические методы полезны для выявления, определения локализации, степени тяжести повреждения мозга и прогноза. К их недостаткам можно отнести короткий временной диагностический интервал (ЭЭГ и доплерометрии) и/или высокую стоимость (различные варианты томографии мозга), то обстоятельство, что ультразвуковое исследование можно выполнить не ранее чем через 6-12 ч после родов, что ограничивает возможность раннего терапевтического вмешательства.

За последние 20 лет для диагностики гипоксического ППНС разными исследователями предложено множество новых лабораторных маркеров. Проанализировав множество различных биохимических методов исследования в ранней диагностике и исхода, Ю.В. Корневский, С.А. Ельчинова (2012), предлагает использовать в качестве лабораторных маркеров ППНС гипоксического генеза определение в сыворотке крови уровня ксантина, гипоксантина, адренемедуллина, белка S100B, активина А и нейронспецифической енолазы (НСЕ) [10].

НСЕ – внутриклеточный фермент ЦНС, присутствующий в нейронах головного мозга и периферической нервной ткани. Это единственно известный в настоящее время общий маркер всех дифференцированных нейронов. Его появление в СМЖ и сыворотке крови связано с гибелью нейронов. Высокий уровень НСЕ у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями является не только маркером повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), но и отражает характер повреждения (гипоксия, интоксикация, воспаление), служит критерием оценки тяжести перинатальных повреждений и, наряду с другими показателями, позволяет выбрать тактику лечения [16]. А.Г. Муталов и соавт. (2010) установили достоверное повышение уровня НСЕ в сыворотке пуповинной крови у детей с тяжелыми ППНС до $10,38 \pm 2,99$ нг/мл против $5,19 \pm 0,51$ нг/мл у новорожденных с легкими церебральными нарушениями ($p=0,001$) [15]. Более выраженное повышение содержания данного белка регистрировалось у недоношенных новорожденных. Для НСЕ установлены диагностические и прогностические критерии ППНС у новорожденных детей на различных возрастных этапах [9]. По мнению большинства авторов, раннее определение НСЕ в сыворотке крови и СМЖ может использоваться в качестве критерия ранней диагностики и прогнозирования исхода церебральных нарушений у новорожденных детей.

Белок глии S100, относящийся к семейству кальцийсвязывающих белков, индуцируется при повышении концентрации ионизированного кальция в нейроне и может быть полезным в качестве маркера гипоксического

повреждения мозга [10]. В ряде исследований показана положительная корреляция концентрации белка S100b в СМЖ с обширностью повреждения мозга, долговременным прогнозом в отношении неврологических нарушений или смертью новорожденного на первом году жизни [24]. Уровень этого белка в моче существенно выше у недоношенных новорожденных с развивающимся внутрижелудочковым кровоизлиянием и/или другим повреждением мозга в том периоде развития этих патологий, когда они еще не обнаруживаются клиническими, лабораторными или ультразвуковыми методами, что позволяет диагностировать угрожающий исход.

В исследованиях Г.С. Халимбетова (2017) была показана диагностическая значимость повышения содержания белков (НСБ) в сыворотке крови детей с перенесенными ППНС [24]. По мнению автора, они могут служить прогностическим критерием исхода ППНС. Для более четкой их оценки в риске развития последствий ППНС необходимо определять степень увеличения уровня этих белков. Так, при повышении уровня S-100, НСЕ и нейротрофического фактора (NFG) соответственно до 201-400 пг/л, 10-30 мг/л и 150-250 пг/мл, можно говорить о легкой, при увеличении до 401-600 пг/л, 31-50 мг/л и 251-350 пг/мл – об умеренной, повышении до 600 пг/л, 50 мг/л и 350 пг/мл – о тяжелой степени поражения мозга и развитии органических последствий (у здоровых детей 70-77 пг/л, 8-10 мг/л и 100-110 пг/мл). При этом у детей с перенесенными ППНС необходимо определение в сыворотке крови уровня НСБ в динамике.

Широкое применение находят определение неоптерина (НП) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в диагностике ППНС. Снижение их концентрации в пуповинной крови новорожденных является прогностически неблагоприятным признаком, указывающим на высокую вероятность летального исхода [15]. Достоверное повышение их содержания в сыворотке крови на 14-й день жизни новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, особенно у недоношенных, отражает тяжесть поражения ЦНС и характера структурно-морфологических изменений ткани мозга. По мнению авторов, нейроиммунологические параметры сыворотки крови могут использоваться в качестве критериев ранней диагностики и прогнозирования церебральных нарушений у новорожденных детей [14].

Большинство авторов указывают на выявление иммунопатологических сдвигов путем изучения провоспалительных цитокинов [15,24]. Активация провоспалительных цитокинов свидетельствует о наличии воспалительно-инфильтративных изменениях в головном мозге после перенесения ППНС у детей. Установлена активация провоспалительных ИЛ-1 β , ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [24]. Однако для четкого прогнозирования риска развития последствий ППНС целесообразно проведение градации изменений, так как в общей группе детей наблюдается широкий разброс. Так, при повышении уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови детей с перенесенным ППНС соответственно до 2-6, 7-12 и 10-19 пг/мл, можно говорить о легкой степени выраженности иммуновоспалительных реакций в мозге, при увеличении до 7-11, 13-18 и 20-29 пг/мл – об умеренных, превышении 12, 19 и

30 пг/мл – о тяжелых иммуновоспалительных процессах. Автор указывает на необходимость динамического изучения уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови детей с перенесенными ППНС в прогнозировании и разработке реабилитационных мероприятий.

Доказана значимость динамического клинического и комплексного исследования клеточного энергообмена лимфоцитов периферической крови, содержания ДНК в ядрах лимфоцитов методом кариометрии, уровня цитокинов, концентрации НСЕ и кортизола в сыворотке крови и СМЖ у новорожденных с тяжелым гипоксическим ППНС, роль их в патогенезе заболевания [6,9].

Уровень адrenomедуллина в крови из пуповинной артерии и вен новорожденных при родоразрешении возрастает вследствие усиления кровотока в легких, так как адrenomедуллин выполняет адаптивную роль после рождения. У новорожденных с развивающимися мозговыми кровоизлияниями и тяжелой гипоксией концентрация адrenomедуллина в крови резко возрастает вследствие экспрессии мРНК данного белка [10]. Другим белком, претендующим на маркер ППНС, является активин А, ответственный за развитие головного мозга. В венозной и пуповинной крови новорожденных с ГИЭ содержание данного белка выше, чем у здоровых, причем этот показатель зависел от тяжести энцефалопатии [10].

Ряд авторов для диагностики ППНС предлагают определить активность сорбитолдегидрогеназы [7]. Повышение активности данного фермента в сыворотке пуповинной крови более 7,1 нмоль/л является не только диагностическим, но и прогностическим маркером морфофункциональных нарушений паренхимы печени у новорожденных. Другие исследователи предлагают определить активность ксантинооксидазы, содержание гипоксантина и ксантина в крови, высокое содержание которых в периферической и пуповинной крови достоверно выше у новорожденных с ГИЭ и ППНС.

Лечение

Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у детей являются главным средовым фактором формирования тяжелой неврологической патологии с последующей инвалидизацией. В качестве основного пути снижения тяжести неврологических осложнений ученые видят совершенствование лечебных подходов в острый период заболевания. Благодаря достижениям нейронауки в области изучения механизмов гипоксически-ишемических перинатальных повреждений были определены три энергетические фазы развертывания патологических событий: первичная (до 6 ч с момента поражения), вторичная (от 6 до 24-48 ч от момента поражения) и отдаленная третичная (в течение нескольких недель-месяцев). При этом некроз, апоптоз, глутаматная эксайтотоксичность, окислительный стресс, воспаление, ангио- и нейрогенез составляют отдельные звенья процесса поражения. На основании новых данных о патогенезе заболевания ученые разных стран уже предложили современные методы лечения ППНС препаратами эритропоэтина, аллопуринола, мелатонина, N-ацетилцистеина, сульфата магния, альбумина, β -интерферона, а также при помощи управляемой гипотермии, ксенона, использо-

вания стволовых клеток и др. [8]. Принципы терапии в остром периоде ППНС сводятся: обеспечении адекватной оксигенации, коррекция ацидоза, дегидратация, противосудорожная терапия, метаболическая терапия [18]. В зависимости от клинической картины при наличии пароксизмальных состояний целесообразным является назначение антиэпилептических препараты после первого судорожного приступа [22]. По мнению авторов, такая тактика лечения оправдана при наличии у пациента очаговых изменений в структуре головного мозга, очаговой неврологической симптоматики, при спонтанном возникновении первого судорожного приступа. Наряду с этим проводят немедикаментозное лечение синдромов острого периода ППНС. Больным назначают массаж, лечебную физкультуру, лазеротерапию, переменные низкочастотные магнитные поля, лекарственный электрофорез, ультрафиолетовое облучение, водно- и теплотечение, однако их применение ограничено на протяжении первого месяца жизни.

Следует отметить, у детей, перенесших ППНС, необходимо максимально раннее начало реабилитации, в частности посиндромное восстановительное лечение: нейрореабилитация, психолого-педагогические и социально-организационные мероприятия. Терапия восстановительного периода ППНС существенно не отличается от таковой в остром, сохраняется принцип посиндромной коррекции имеющихся со стороны нервной системы нарушений. В этот период большое значение имеет реабилитация. По мнению ряда авторов, необходимо поэтапное и непрерывное осуществление индивидуального реабилитационного плана с возможностью постоянного динамического наблюдения за состоянием ребенка для внесения корректировок в план [12,18].

Показана эффективность пероральной формы ноотропила у большинства детей первого года жизни [1]. В комплексной терапии детей раннего возраста с ППНС положительный эффект продемонстрировал актовегин, что проявлялось улучшением двигательной активности, стабилизацией вегетативного статуса, активизацией предречевого развития, улучшением эмоционального фона и развитием когнитивных функций [13]. Ряд авторов доказали эффективность применения L-карнитина (карнитин хлорид) в лечении больных в остром периоде ишемического инсульта, а также детей до 1-го года в остром периоде ППНС и нейроинфекцией [19]. Механизм действия препарата связан его прямым антигипоксическим действием. Нормализация газового и энергетического метаболизма приводила к более полному и быстрому восстановлению нарушенных неврологических функций. Элькар (20% раствор L-карнитина) в комплексной традиционной терапии детей с перинатальным неблагополучием в анамнезе и различными исходами поражения нервной системы в динамике через 1, 3 и 6 месяцев с катмнезом наблюдения от 6 месяцев до 2-х лет показал эффект у всех пациентов, а в звене ведущего нарушения развития уже с 1-й недели приема лекарства [3]. Положительное действие препарата про-

являлось в разных сферах нервно-психического реагирования за счет улучшения нейродинамических процессов, их активации, переключаемости, регуляции, устойчивости к физическим, интеллектуальным и эмоциональным нагрузкам.

По ЭЭГ-данным уменьшились ирритативные процессы на корковом и стволовом уровнях, повысился порог судорожной готовности, улучшилась функциональная активность мозга и регуляторные процессы. Более выраженное положительное действие элькара отмечалось при продолжительном лечении, особенно в случаях повышенной истощаемости психофизических перегрузок и при грубых органических поражениях нервной системы. Побочных и отрицательных реакций при применении препарата авторы не выявили.

В исследованиях Т.В. Самсоновой установлена высокая эффективность семакса, включенного в комплекс восстановительного лечения детей первого года жизни, перенесших перинатальное гипоксически-ишемическое поражение головного мозга средней степени тяжести [20]. Установлено позитивное влияние семакса на показатели интракраниального венозного оттока, вегетативной регуляции, что способствовало положительной динамике неврологической картины.

В последние годы для лечения прогрессирующей гидроцефалии, обусловленной ППНС, прибегают к хирургическому лечению. Рациональная хирургическая тактика при прогрессирующей постгеморрагической гидроцефалии обеспечивает снижение частоты дисфункции ликворошунтирующих систем, инфекционно-воспалительных осложнений, смертности [17].

Таким образом, частота ППНС остается стабильно высокой. Несмотря на проводимые лечебно-профилактические и реабилитационные мероприятия, последствия его тяжелые с риском развития органических нарушений, эпилепсии и других неврологических отклонений. В связи с этим одной из основных задач неврологии и педиатрии является разработка методов ранней диагностики ППНС и его последствий, правильное индивидуальное проведение лечебно-реабилитационных мероприятий.

Литература

1. Балакирева Е.А., Неретина А.Ф. Ноотропил в лечении перинатального поражения центральной нервной системы у детей первого года жизни // Казанский мед. журн. – 2009. – Т. 90, №3. – С. 367-370.
2. Бельская Г.Н., Зайцева И.Н. Оценка психомоторного развития у детей первого года жизни, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы // Неврол. вестн. – 2008. – Т. XL, №3. – С. 33-37.
3. Брин И.Л., Дунайкин М.Л., Шейнкман О.Г. Элькар в комплексной терапии нарушений нервно-психического развития детей с последствиями перинатальных поражений мозга // Вопр. соврем. педиатр. – 2005. – т. 4, №1. – с. 32-39.
4. Володин Н.Н., Медведев М.И., Дегтярева М.Г. и др. Ранняя диагностика неблагоприятных последствий перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных детей и оптимизация их лечения // Педиатрия. – 2010. –Т. 89, №2. – С. 101-106.
5. Долинина А.Ф., Громова Л.Л., Мухин К.Ю. Факторы риска трансформации фебрильных судорог в эпилепсию

- // Неврол., нейропсихиатр., психосоматика. – 2015. – №1 (спец. вып.). – С. 22-25.
6. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Федосеева Т.А. Анализ историй болезней детей, находившихся на лечении в отделении патологии новорожденных // Вестн. соврем. клин. медицины. – 2013. – Т. 6, вып.6. – С. 29-35.
7. Ищенко Е.В., Бережанская С.Б., Каушанская Е.Я. Новый способ диагностики и прогноза структурно-функциональных нарушений печени у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС // Изв. вузов. Северо-Кавказский регион. – Естественные науки. – 2006. – С. 98-99.
8. Каркашадзе Г.А., Аникин А.В., Зимина Е.П. и др. Современные данные о патогенезе и лечении гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных // Педиатр. фармакол. – 2016. – Т. 13, №5. – С. 452-467.
9. Ковтун О.П., Громада Н.Е. Особенности клеточного энергообмена, иммунологические и нейробиохимические критерии диагностики перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы у новорожденных детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2012. – Т. 4, №2. – С. 26-32.
10. Кореновский Ю.В., Ельчанинова С.А. Биохимические маркеры гипоксических перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных (обзор литературы) // Клин. лаб. диагностика. – 2012. – №2. – С. 3-7.
11. Лаврик С.Ю. Последствия перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы у детей дошкольного и раннего школьного возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2015. – 43 с.
12. Лильин Е.Т., Доскин В.А. Детская реабилитология: Учеб. пособие. – М.: Медкнига, 2008. – 291 с.
13. Мельник Л.Н., Фёдорова М.Н. Метаболическая терапия в комплексном лечении детей раннего возраста с перинатальным поражением центральной нервной системы // Вопр. соврем. педиатр. – 2010. – Т. 9, №5. – С. 136-137.
14. Моргун А.В., Овчаренко Н.В., Таранушенко Т.Е. и др. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей // Сибирское мед. обозрение. – 2013. – №3. – С. 3-11.
15. Муталов А.Г., Грешилов А.А., Амирова В.Р. Нейроиммунологические критерии диагностики и прогнозирования перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных // Мед. вестн. Башкортостана. – 2010. – №2. – С. 34-39.
16. Новопольцева Е.Г., Воробьева В.А., Овсянникова О.Б. и др. Нейроспецифическая енолаза в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у недоношенных детей // Педиатр. фармакол. – 2010. – Т. 7, №3. – С. 66-70.
17. Орлов Ю.О., Марущенко Л.Л. Результаты хирургического лечения гидроцефалии, обусловленной перинатальным поражением головного мозга, у детей // Украинский нейрохирургический журнал. – 2009. – №2. – С. 75-79.
18. Перинатальные поражения нервной системы (классификация, диагностика, терапия // Неврология раннего детства; Под ред. Ш.Ш. Шомансурова, В.М. Студеникина. – Ташкент, 2010. – С. 86-104.
19. Попова Т.Н., Андросова З.Н., Борисова Н.В. Современные подходы к применению карнитина в клинической медицине // Дальневосточный мед. журн. – 2006. – №3. – С. 17-19.

20. Самсонова Т.В. Применение семакса в восстановительном лечении детей первого года жизни с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением головного мозга // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2013. – №5. – С. 109-114.
21. Федоров А.В., Пиянзин А.И., Акинина З.Ф. Особенности заболеваний органов пищеварения у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2009. – №2. – С. 34-37.
22. Фетисова Е.С., Маслова Н.Н. Обоснованность назначения противосудорожной терапии после первого судорожного приступа у детей // Бюл. сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, №5. – С. 59-63.
23. Шамансуров Ш.Ш., Гулямова М.К. Функциональные расстройства нервной системы у детей и их коррекция // Педиатрия (Узб.). – 2016. – №3. – С. 45-49.
24. Halimbetov G.S. Diagnostic criteria for predicting consequences of perinatal damage of the nervous system in children // Вестн. ТМА. – 2017. – №2. – С. 142-145.
25. Ibrahim Z.H., Chari G., Abdel Baki S. et al. Wireless multichannel electroencephalography in the newborn // J. Neonatal. Perinatal. Med. – 2016. – Vol. 9, №4. – P.341-348.
26. Ichimiya Y., Kaku N., Sakai Y. et al. Transient dysautonomia in an acute phase of encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion // Brain. Dev. – 2017. – Vol. 39, №7. – P. 621-624.
27. Jiang Z.D., Chen C. Short-term outcome of functional integrity of the auditorybrain stem in term infants who suffer perinatal asphyxia // J. Neurol. Sci. – 2017. – Vol. 15 (376). – P. 219-224.
28. Lauridsen M.H., Ulbjerg N., Henriksen T.B. et al. Cerebral Oxygenation Measurements by Magnetic Resonance Imaging in Fetuses With and Without Heart Defects // Circ. Cardiovasc. Imag. – 2017. – Vol. 10, №11. – P.e006459.
29. Lavrick S.Yu., Domitrak S.V., Shprakh V.V. et al. Algorithm of differential diagnostics of the minimal brain dysfunction and epilepsy in children of preschool and early school age // ENS Congress. – Barcelona, Spain, 2013.
30. Merhar S.L., Chau V. Neuroimaging and Other Neurodiagnostic Tests in Neonatal Encephalopathy // Clin. Perinatol. – 2016. – Vol. 43, №3. – P. 511-527.

ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, РЕАБИЛИТАЦИЯ

Игамова С.С., Джурабекова А.Т.

Рассматриваются вопросы перинатального поражения нервной системы, классификация по периодам, основные этиологические факторы и патогенез. Рассмотрены основные диагностические критерии перинатального поражения нервной системы и его последствий, принципы лечения и реабилитации.

Ключевые слова: перинатальные поражения нервной системы, классификация, этиология, диагностика, лечение.



БОЛАЛАРДА ПАСТКИ ЖАҒ СИНИШЛАРИНИ ДАВОЛАШДА СИНИҚ БЎЛАКЛАРИ ИММОБИЛИЗАЦИЯСИНИНГ ЗАМОНАВИЙ УСУЛЛАРИ (АНАЛИТИК ШАРҲ)

Мусаев Ш.Ш., Шомуродов Қ.Э.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИММОБИЛИЗАЦИИ ОТЛОМКОВ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ДЕТЕЙ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

Мусаев Ш.Ш., Шомуродов К.Э.

MODERN METHODS OF IMMOBILIZATION OF FRAGMENTS IN CHILDREN WITH MANDIBULAR FRACTURES (ANALYTICAL REVIEW)

Musaev Sh.Sh., Shomurodov K.E.

Тошкент давлат стоматология институти

С целью сравнительного анализа современных методов иммобилизации отломков нижней челюсти систематизированы данные источников отечественной и зарубежной литературы. Установлено, что необходима разработка и внедрение новых, щадящих методов иммобилизации челюстей для лечения, реабилитации и профилактики осложнений у детей с переломами нижней челюсти.

Ключевые слова: нижняя челюсть, перелом, иммобилизация, дети.

For the purpose of a comparative analysis of modern methods of immobilizing fragments of the lower jaw, data from sources of domestic and foreign literature are systematized. It has been established that the development and implementation of new, gentle methods for immobilizing the jaw is necessary for the treatment, rehabilitation and prevention of complications in children with mandibular fractures.

Key words: lower jaw, fracture, immobilization, children.

Болалар юз-жағ соҳаси тўқималарининг травматик шикастланишларини даволаш болалар стоматологиясининг мураккаб ҳамда долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади ва даволашнинг рационал усулларини талаб қилади. Учраш частотасига кўра, ушбу турдаги шикастланишлар яллиғланиш касалликларидан кейин иккинчи ўринни эгаллайди ва стационар даволанишга муҳтож барча шошилинч беморларнинг 25 фоизини ташкил қилади. Муаллифларнинг таъкидлашича, юз скелети суяклари шикастланишларининг 90%ини жағларнинг синишлари ташкил этиб, уларнинг 95%и пастки жағнинг синишларига тўғри келади [1,5,6,10-13,18,22,27].

Болаларда пастки жағ синишларини даволаш усулини танлаш бирмунча мураккаб бўлиб, бола-нинг ёшига, юз-жағ тизими тўқималари анатомо-физиологик тузилиши хусусиятларига, синиш локализациясига, синиқ бўлақларининг силжиш даражасига, юз-жағ соҳаси тўқималарининг қўшилиб келган шикастланишларига ва бошқаларга боғлиқдир. Пастки жағ суяги синиқ бўлақларининг консолидацияси муддатлари альвеоляр ўсиқда 14-17 кунгача, жағнинг тана ва шох қисмларида 21-24 кунгача бўлиши мумкин. Синиқ бўлақларини иммобилизация қилиш учун мосламалар айни шу муддатга қўйилади. Оғриқ ва қон кетиш, микробли контаминация, асфиксия, нерв ҳамда қон-томирлари жароҳатланиши каби асоратларнинг пайдо бўлиш хавфи иммобилизацияга зарурат туғдиради [2,3,6,7,10,23-25].

Пастки жағ синиши билан мурожаат қилган беморларни даволашнинг асосий мақсади бўлақларнинг тўғри ҳолатда битиши учун мақбул шароитларни яратишдан иборат. Бунда, олиб борилган даволаш пастки жағ функциясининг тўлиқ тикланишини таъминлаши керак. Бунинг учун қуйидагилар зарур: биринчидан, синиқ суяк бўлақлари консолидацияси

даври мобайнида уларнинг репозицияси ва фиксациясини амалга ошириш (синиш чизиғида ётган тишни олиб ташлаш ва жароҳатда бирламчи жарроҳлик ишловини ўтказиш); иккинчидан, синиш зонасидаги суяк тўқимасида репаратив регенерация учун энг қулай шароитларни яратиш; учинчидан, пастки жағ суяги ва атроф юмшоқ тўқималарида, пародонт тўқималари комплексида йирингли-яллиғланиш асоратларининг профилактикасини ўтказиш [9,20].

Бугунги кунда тиббий муассасаларда болалар пастки жағи синиқ бўлақларини иммобилизация қилиш учун кўпгина ҳолларда консерватив (ортопедик) усуллардан, асосан тишга маҳкамланадиган индивидуал симли шиналардан кенг фойдаланилмоқда.

1915 йилда Киев ҳарбий госпитали тиш шифокори С.С. Тигерштедт томонидан тишларга маҳкамланадиган алюминий симли шиналар таклиф қилинган бўлиб, улар бугунги кунга қадар силлиқ шина-скоба, распоркали (тиргакли) шиналар (эгилган распоркали) ҳамда илгакли тугунлар ва жағлараро тортмали шиналар кўринишида қўлланилиб келинмоқда.

Болаларда пастки жағ синишларини даволашнинг ортопедик усуллари бир қатор камчиликларга эга бўлишига қарамай амалиётда кўп қўлланилади [4,10,11,13,20].

Сут тишлар тузилишининг анатомик хусусиятлари (тиш тож қисмининг кичик ўлчамлари, тишнинг анатомик бўйнининг заиф шаклланганлиги), сут тишлар орасидаги физиологик диастема ва тремалар, алмашинув тишлови даврида барқарор тишларнинг етарли эмаслиги, сут тишлар илдизларининг физиологик резорбцияси ҳамда доимий тишлар илдизларининг тўлиқ шаклланмаганлиги ва бошқалар пастки жағ суяк бўлақларини иммобилизация қилиш учун катта ёшдаги кишиларда кенг қўлланиладиган симли шиналарни болаларда қўллаш имкониятларини чеклаб қўяди [6,10,11,18].

Шу билан бирга, ҳозирги вақтда ишлатиладиган жағлараро иммобилизация техникасининг оддийлиги, арзонлиги ва тайёрланиш технологиясининг осонлиги каби кўплаб афзалликлари билан бир қаторда бир қанча камчиликларга ҳам эга бўлиб, уларнинг энг муҳимлари: пародонт тўқималари ҳолатига салбий таъсир кўрсатиши, илмоқли илгаклар орқали лаб ва лунж шиллиқ қаватини жароҳатлаши, чуқур тишловли беморларда шиналар тиш қаторларининг тўғри ёпилишига тўсқинлик қилиши, қўшимча ретенцион соҳаларни ҳосил қилиши, гальваник ток ҳосил қилиши, оғиз бўшлиғи гигиенаси ва беморларнинг ҳаёт сифатини сезиларли даражада пасайиши бўлиб ҳисобланади. Бундан ташқари алюминли шиналарни тишларга маҳкамлаш учун симли лигатуралардан фойдаланиш вақтида лигатуранинг ўткир учлари резина қўлқопга санчилиши оқибатида шифокор қўлини зарарлаши турли хил юқумли касалликлар юқиши хавфини оширади [8,14-16].

Сўнгги йилларда пастки жағ синиқ бўлақларини иммобилизация қилишнинг оғиз бўшлиғи гигиеник ҳолатини яхшилашга ва беморга етказиладиган жароҳатни минималлаштиришга қаратилган “аёвчи” усуллари бўйича изланишлар олиб борилмоқда. Жумладан, олинмайдиган ортодонтик техникалар, В.Г. Аветикян бўйича ўраб олувчи трансмаксилляр чоклар, турли хил композит пломба ашёлари, мини-имплантлар ёрдамида жағлараро иммобилизацияни амалга ошириш усуллари кенг муҳокама қилинмоқда [28-30].

Кореялик бир гуруҳ олимлар болаларда пастки жағ синиқларини даволаш учун “wing-splint” шаблон ёрдамида минимал инвазив даволаш усулини қўллашни таклиф қилишган. Интермаксилляр иммобилизация учун улар қалинлиги 3 мм. бўлган 3D принтерда босиб чиқарилган қанотсимон шаблон ва ортодонтик мини винтлардан фойдаланганлар. Муаллифларнинг фикрига кўра, улар томонидан ишлаб чиқилган усул бир қатор афзалликларга эга, шу жумладан конструкцияни оғиз бўшлиғига ўрнатиш ва олишнинг қулайлиги, доимий тишларнинг муртаги каби ёндош анатомик тузилмалар учун минимал жароҳат етказиши, чунки дастлабки диагностика баҳолаш пайтида олинган КТ маълумотлари кейинги текширувлар учун эҳтиёж туғдирмайди [26,30].

И. Юань ва ҳаммуал. (2010) ўз изланишларида уч хил иммобилизация усулларидаги (Тигерштедт шиналари, микроимплантлар ёрдамида жағлараро иммобилизация ва остеосинтез) оғиз бўшлиғи гигиенаси ва беморларнинг ҳаёт сифати индекси ҳолатини ўрганишган. Тадқиқотлар натижасига кўра остеосинтез ва микро-имплантлар қўлланилган беморлар гуруҳларида оғиз бўшлиғи гигиенаси анъанавий даво ўтказилган гуруҳдаги беморларга нисбатан юқори бўлган [17,19,21].

Ч. Фань ва ҳаммуал. (2012) олиб борган тадқиқотларида 3 хил “аёвчи” усул (олинмайдиган ортодонтик техника, миниимплантлар ёрдамида мандибуло-максилляр иммобилизация ва ўраб олувчи трансмаксилляр чоклар)ни таққослаб, биринчи

усулнинг қолганларидан кўра кам жароҳатлилиги ва оғиз бўшлиғи гигиенаси ҳолати яхшиланганлиги, яллиғланиш асоратлари минимал кўрсаткичга етганлигини қайд этади [19].

Хулоса қилиб, юқорида келтирилган пастки жағ синиқ бўлақларини ва жағлараро иммобилизация усуллариининг тиш атрофи пародонт тўқималари ҳолатига, беморларнинг ҳаёт сифати кўрсаткичларига, оғиз бўшлиғи гигиена ҳолатига таъсирини, муолажа вақти кўрсаткичларини эътиборга олиб, болаларда пастки жағ синишларида даволаш самарадорлигини ошириш мақсадида такомиллаштириш усуллариини ишлаб чиқиш ҳозирги кунда долзарб ҳисобланади.

Адабиётлар

1. Азимов М.И. Болалар жароҳлик стоматологияси: Тиббиёт олий ўқув юрлари учун дарслик. – Тошкент, 2013. – 537 б.
2. Артюшкевич А.С. Ошибки и осложнения при лечении переломов нижней челюсти // Современ. стоматол. – 2016. – №4 (65). – С. 40-41.
3. Байриков И.М. и др. Совершенствование оказания медицинской помощи больным с переломами нижней челюсти на всех этапах реабилитации // Управление качеством мед. помощи. – 2017. – №1-2. – С. 59-65.
4. Баскаков А.П., Миленин С.В. Профилактика заболеваний пародонта у пациентов с иммобилизацией челюстей при переломах нижней челюсти // Междисциплинарные исследования: Сб. ст. по материалам 53-й междунар. студ. науч.-практ. конф. – М., 2018. – №18 (53). – С. 30-35.
5. Безруков С.Г., Роганов Г.Г. К вопросу о лечении перелома нижней челюсти // Таврический мед.-биол. вестн. – 2014. – Т. 17, №3 (67). – С. 5-8.
6. Брагина В.Г., Горбатова Л.Н. Травма челюстно-лицевой области у детей // Экология человека. – 2014. – №2. – С. 20-24.
7. Долгова И.В. и др. Инновационные технологии в реабилитации больных с переломами нижней челюсти // Волгоградский науч.-мед. журн. – 2011. – №1. – С. 46-48.
8. Ешиев А.М., Эгемкулов Т.А. Ортопедические методы лечения больных с переломами мышечкового отростка нижней челюсти без клинически определяемого и функционально значимого смещения // Фундамент. исследования. – 2015. – №1-6. – С. 1152-1155.
9. Иванова М.С., Александрова Е.Г. Переломы нижней челюсти у детей // Вопр. науки и образования. – 2018. – №11 (23). – С. 90-92.
10. Корсак А.К. Травма челюстно-лицевой области у детей: Учеб. пособие. – 2-е изд. – Минск: БГМУ, 2007. – 102 с.
11. Корсак А.К. и др. Детская хирургическая стоматология: Учеб. пособие; Под ред. А.К. Корсака. – Минск: Выш. шк., 2013. – 527 с.
12. Котов М.А. К вопросу о лечении переломов нижней челюсти // Инновационное развитие современной науки: сборник статей. – 2014. – С. 46-50.
13. Мальшев В.А., Кабаков Б.Д. Переломы челюстей. – М.: СпецЛит, 2005. – 224 с.
14. Медведев Ю.А., Куценко Р.В. Состояние краевого пародонта при переломах нижней челюсти в пределах зубного ряда // Рос. стоматол. журн. – 2012. – №3. – С. 36-39.
15. Межникова Е.В., Елисеева Е.В. Сравнительная характеристика современных методов лечения переломов нижней челюсти в пределах зубного ряда // Студенческий научный форум: Материалы 9-й Междунар. студ. науч. конф. – М., 2017. – С. 28.
16. Побожьева Л.В., Копецкий И.С. Пародонтологический статус пациентов с переломами челюстей // Вестн. Рос. гос. мед. ун-та. – 2012. – №3. – С. 46-49.

17. Рештовская К.Б. Использование фиксаторных титановых винтов для межчелюстного шинирования при переломах нижней челюсти // Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – Т. 16, №2. – С. 41.
18. Семенов М.Г. Переломы нижней челюсти у детей: Учеб. пособие. – СПб: Человек, 2012. – 36 с.
19. Фань Чжан, Юань И., Трофимов И. Г., Хацкевич Г. А. Сравнительный анализ результатов лечения пациентов с переломами нижней челюсти при различных методах щадящей иммобилизации отломков // Институт стоматологии. – 2012. – №2 (55). – С. 82-83.
20. Фоменко И.В. и др. Клиническая характеристика и анализ выбора метода лечения переломов челюстей у детей // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, №1. – С. 131-134.
21. Юань И., Аветикян В. Г. Влияние метода иммобилизации при переломах нижней челюсти на уровень гигиены и состояние пародонта // Институт стоматологии. – 2010. – №4 (49). – С. 54-55.
22. Якубов Р.К., Мухамедов И.М., Ходжиметов А.А. и др. Комплексная диагностика и лечение переломов нижней челюсти у детей: Метод. рекомендации для практических врачей-стоматологов общ. практ., челюстно-лицевых хирургов, магистров. – Ташкент, 2009. – 15 с.
23. Altuntas Z.K. What are the Differences in Pediatric Mandible Fractures? // J. Aesth. Reconstruct. Surg. – 2017. – Vol. 3, №2. – P. 11.
24. Anita H., Arun K. Management of mandible fractures in pediatric patients // Acta Biomed. Sci. – 2015. – №2 (4). – P. 173-176.
25. Balakrishnan R., Ebenezer V. Management of Mandibular Body Fractures in Pediatric Patients // Biomed. Pharmacol. J. – 2015. – Vol. 8, №10. – P. 369-373.
26. Bholal N. et al. Lateral compression open cap splint with circummandibular wiring for management of pediatric mandibular fractures: a retrospective audit of 10 cases // Oral. Maxillofac. Surg. – 2014. – Vol. 18, №1. – P. 65-8.
27. Demir E. et al. Paediatric mandibular fractures: A retrospective study of 15 patients // Brit. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2016. – Vol. 54, №10. – P. e113-e114.
28. Khatri A., Kalra N. A conservative approach to pediatric mandibular fracture management: outcome and advantages // Indian J. Dent. Res. – 2011. – Vol. 22, №6. – P. 873-6.
29. Kumar N., Richa, Gauba K. Modified closed cap splint: Conservative method for minimally displaced pediatric mandibular fracture // Saudi Dent. J. – 2018. – Vol. 30, №1. – P. 85-88.
30. Lee J.W., Choi B.J., Nam O.H., Kwon Y.D. Minimal invasive treatment using patient-specific template for mandibular fractures in children: "Wing-splint" by CAD/CAM technology // Brit. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2016. – Vol. 54, №10. – P. 1140-1141.

БОЛАЛАРДА ПАСТКИ ЖАҒ СИНИШЛАРИНИ ДАВОЛАШДА СИНИҚ БЎЛАКЛАРИ ИММОБИЛИЗАЦИЯСИНИНГ ЗАМОНАВИЙ УСУЛЛАРИ (АНАЛИТИК ШАРҲ)

Мусаев Ш.Ш., Шомуродов Қ.Э.

Пастки жағ синиқ бўлақларини иммобилизация қилишнинг замонавий усулларини қиёсий таҳлил қилиш мақсадида маҳаллий ва хорижий адабиёт манбаларидан олинган маълумотлар тизимлаштирилди. Жағлар иммобилизациясининг янги, кам жароҳатли усулларини ишлаб чиқиш ва жорий этиш болаларда пастки жағ синишларини даволаш, реабилитация қилиш ва асоратларининг олдини олиш учун зарурлиги аниқланди.

Калит сўзлар: пастки жағ, синиш, иммобилизация, болалар.



РАСОВЫЕ КОРНИ УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

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

ЎЗБЕК ПОПУЛЯЦИЯСИНИНГ ИРҚИЙ ИЛДИЗЛАРИ

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

THE RACE ROOTS OF THE UZBEK POPULATION

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

Институт биоорганической химии АН РУз

Мазкур иш ирқ тушунчасининг биотиббий аҳамияти ва шу муносабат билан ўзбек популяциясига ирқий/этник тегишли бўлган, ҳозирги кунда Ўрта Осиёда яшаётган халқларнинг мавжуд генетик детерминациялари: гаплоид ва аутосом белгилар бўйича адабиётларда келтирилган маълумотларнинг қиёсий таҳлилий жиҳатларига бағишланган. Этник ўзбеклар популяцияси – бу генетик жиҳатдан материк қирғоқларидан марказга томон аҳоли миграцияси натижасида ҳосил бўлган, асосан европоид, монголоид ва қисман жанубий Осиё генларининг аралашмасидан иборат бўлиб, бошқа ўрганилган гуруҳларга нисбатан энг юқори даражадаги ген хилма-хиллигини кўрсатган. Қорақолпоқ, тожик, туркман ва қозоқлар ўзбекларга энг яқин бўлган этник гуруҳлардир. Ўзбекистондан ташқарида ерлашган ўзбеклар, уларга тегишли ўзига хос бўлган генетик хилма-хилликни сақлаб келмоқдалар.

Калит сўзлар: ирқ, ўзбек популяцияси, генетик маркерлар, фармакогеномика.

In this work the biomedical significance of the concept of race is addressed; and in this regard, an analysis of the available scientific literature on the genetic determinants of the racial / ethnic identity of the Uzbek population, namely, the comparative analysis of distribution of haploid and autosomal markers among nowadays living nationalities of the Central Asia was carried out. The Uzbek population is represented by admixture of Caucasian, East Asian and partially South Asian genes as a result of migration flows from the coasts of the Eurasia to its center. For Uzbeks maximum genetic diversity was demonstrated among other Central Asian populations under study. The ethnic groups of Karakalpaks, Tajiks, Turkmens, Kazakhs was found to be the closest ones to the Uzbek one. The Uzbek settlements located out of the territory of Uzbekistan retain their specific genetic diversity.

Key words: race, Uzbek population, genetic markers, pharmacogenomics.

Ўзбекская популяция проживает в самом центре Средней Азии, Евразийского материка, где пересекаются значимые дороги между Западом и Востоком, в том числе и Шелковый путь, просуществовавший около 16 веков и соединявший Европу с Северным Китаем.

Эта территория представляет собой стратегически важную зону в центре материка с уникальным богатым разнообразием географических объектов, таких как горы, пустыни, бескрайние степи, долины с реками. Эти особенности обеспечивают благоприятные условия для интенсивного роста популяции населения при их генетической обособленности. Различия в организации социальных устоев каждой популяции представляют собой дополнительные факторы для развития тех или иных особенностей.

Согласно современным понятиям, биомедицинское значение расы включает группу людей, которые имеют общие биологические, генетически детерминированные характеристики, отличающие их от других групп, в отличие от понятия «этническая принадлежность», которым обозначают социальную группу с общими историей, происхождением, наследием, культурными корнями и территориальной идентичностью, возникающими, несмотря на расовые различия [6].

Этническая принадлежность узбекской популяции по внешним антропометрическим признакам соответствует европеоидной группе, однако проживание на территории Азии, исторические события, связанные с этим регионом вносят некоторые кор-

рективы, что требует научного подхода для понимания данного вопроса. В этом смысле восстановление древних миграционных процессов стало возможным благодаря наличию различных генетических маркеров, позволяющих проследить демографическую историю человечества во времени. Такие данные можно получить при анализе гаплоидных и аутосомных маркеров среди ныне проживающих народностей в сравнительном аспекте.

Большое число работ с использованием тонких «генетических» инструментов посвящено центрально-азиатскому региону, исторически богатому миграционными событиями, в том числе военными, торговыми. Но не только исторический аспект генетического происхождения узбекской популяции интересует исследователей. Необходимо учесть и важность изучения вопроса о расовых корнях узбекской популяции и с медицинской точки зрения. Так, речь идет о различиях в применении лекарственных средств между разными расовыми/этническими группами, касающихся: 1) дозы применения препаратов, 2) их фармакокинетических параметров, 3) эффективности и 4) безопасности использования. Подобные различия касаются приблизительно одной пятой новых лекарственных средств, одобренных к применению за последнее время, что в некоторых случаях приводило к введению рекомендаций по назначению препаратов среди населения [9]. Данное направление, названное фармакогеномикой, активно развивается в настоящее время и

требует от регулирующих агентств давать рекомендации фармацевтической промышленности в пользу внедрения фармакогеномики в разработку лекарств и включения фармакогеномной информации на этикетках лекарств с конкретными предупреждениями для населения, подвергающегося риску [2]. Интенсивное развитие фармакогеномики вызвало необходимость проведения представленного обзора научной литературы по этносу узбекской популяции для определения расовых характеристик как биомедицинского параметра, в том числе и для дальнейших действий при регистрации новых препаратов.

Географический фактор этнической близости

Первой работой, посвященной данному вопросу, являются исследования Wells с коллегами по изучению различных полиморфизмов Y-хромосомы среди жителей центрально-азиатского региона как маркеров принадлежности к этническим группам [14]. Авторы впервые выдвинули гипотезу о заселении центра материка современным человеком.

«Северный путь» заселения отображает миграцию человека из Африки через Ближний Восток в Среднюю Азию, где происходит беспрепятственное распространение кочевых скотоводов. Дальнейшее опустынивание этих земель двинуло поток людей на

север и далее разделило их по направлению к Европе и Восточной Азии. Как показали результаты этих исследований, для жителей Средней Азии характерно наличие древнего полиморфного маркера M45, возраст которого составляет 40 тыс. лет. Этот гаплотип является предшественником M173 (главного европейского маркера [11]) и M3 (главного американского маркера [13]). В результате дрейфа генов с миграцией людей на Запад маркер M173 становится определяющим для западноевропейского этноса, а движение популяций с M130 на северо-восток и далее через Берингов пролив в Северную Америку определяет аборигенов Америки (рис. 1).

Восточноазиатский этнос представлен несколькими гаплотипами Y-хромосомы: M122, M119, M174 и M130, а южно-азиатская миграция на просторы Индийского полуострова определена M17.

Среди изученных популяций от западных окраин Европы до Японских островов, согласно этим данным, жители Средней Азии обладают наибольшим разнообразием изученных гаплотипов, и среди них выделяются узбеки, уйгуры, каракалпаки с равномерно распределенными частотами изученных гаплотипов, что не позволяет четко определить эти народности как одной из основных этнических групп [14].

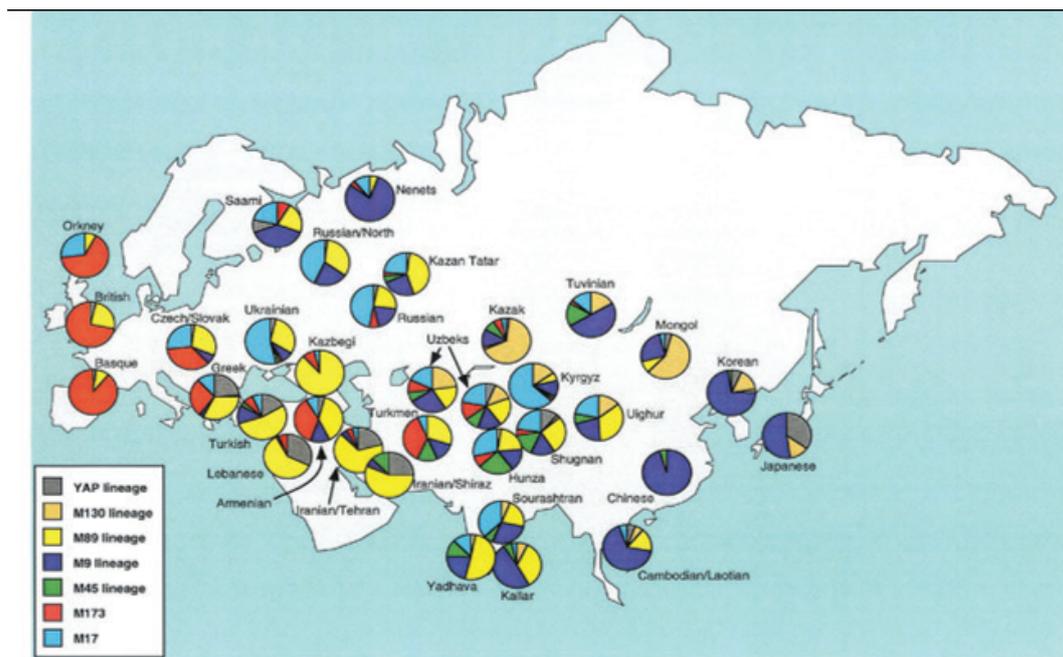


Рис. 1. Географическое распределение гаплотипов Y-хромосомы среди популяций Евразийского материка [14].

Большое генетическое разнообразие узбеков, уйгуров и дунганцев обнаружили и T. Zerjal и соавт. [16], изучившие 13 гаплогрупп Y-хромосомы и 16 Y-специфичных микросателлитов у 408 мужчин 15 популяций Средней Азии. Было показано, что только 39% хромосом казахов имеет уникальный гаплотип, среди монголов таких хромосом – 72%, среди уйгуров – 73%. Среди узбеков этот показатель достигает 100%. Анализ распределения изученных гаплотипов навел авторов на мысль, что Средняя

Азия может выступать не только как источник популяционных событий, согласно гипотезе «северного пути», но и, напротив, принимать миграционные потоки [16].

В другой работе [3] было показано, что на генетическое разнообразие Y-хромосомы ощутимое влияние оказывает и образ жизни – кочевой или оседлый, с соответствующей социальной организацией популяции. Оказалось, что экзогамные браки, заключаемые в кланах кочевых народно-

стей, привели к значительной потере разнообразия Y-хромосомы по сравнению с оседлыми, где, наоборот поддерживаются эндогамные браки, даже между двоюродными братьями и сестрами. Но эта генетическая особенность общественной организации исчезает уже через несколько веков после перехода к сельскохозяйственному образу жизни.

Исследования, основанные на изучении полиморфизма Y-хромосомы, тем не менее, имеют один важный недостаток: в данном случае не учитывается миграция женщин, поэтому для разъяснения «генетической истории» Средней Азии требуются дополнительные исследования [14].

Проведенное в дальнейшем изучение распространения гаплотипов митохондриальной ДНК (мтДНК) в данном регионе [4] подтвердили выводы Т. Zerjal [16] о том, что Средняя Азия может выступать как реципиент новых мигрирующих потоков, обозначив так называемую «гипотезу прибрежных миграций».

Согласно данной гипотезе, Средняя Азия, как центральная часть Евразийского материка, заселялась людьми со стороны Востока, Запада и Юга, где по берегам континента уже существовали более крупные популяции, расселившиеся с Африки на Евразийском континенте вдоль западных и восточных берегов. В итоге в центре материка происходит смешение популяций, что и подтверждается изучением различных кластеров мтДНК [4]. При этом авторы выделяют 2 возможных сценария подобного смешения в популяциях Средней Азии:

а) Средняя Азия была заселена популяциями европеоидной группы и далее приняла миграцию людей с Востока с дальнейшей ассимиляцией двух этнических групп;

б) Средняя Азия была «контактной зоной», где миграции из других регионов сошлись в определенный период.

Так, D. Comas и соавт. [4] показали, что в общей генетической структуре Средней Азии среди 232 представителей изученных 12 народностей мтДНК представлена только 4 линейными группами: источником почти для половины мтДНК региона являются западные популяции, другая половина представлена восточноазиатским происхождением, также отмечено наличие мтДНК индийских корней. Четвертая линия гаплотипов имеет локальное распространение, т.е. эти филогенетические ветви, несущие гаплотип мтДНК D4c и G2a, специфичны в основном для жителей Средней Азии, возраст которых определяется как 25 000 (± 9600) и 29 000 (± 7000) лет соответственно.

Вместе с тем авторы отмечают, что в исследованной выборке не были обнаружены африканские гаплотипы, в частности, относящиеся к линиям мтДНК Центральной и Северной Африки [4].

Анализ мтДНК [4] также подтвердил выводы работ по изучению гапloidных маркеров Y-хромосомы о разнообразии проживающих популяций [13,15]: среди 12 народностей, населяющих Среднюю Азию, наибольшая вариация и равномерное распределение изученных 34 гаплотипов материнской ДНК отмечены в популяциях узбеков, каракалпаков, тур-

кменов, казахов и таджиков, при этом для узбекской популяции, генетически наиболее разнообразной, было определено 0,44 долей восточных мтДНК, 0,45 – западных и 0,09 – индийских [4].

Эти данные подтверждены более поздней работой J. Irwin и соавт. [8], также изучавшими распределение частот гаплотипов мтДНК по Узбекистану среди 328 этнических узбеков из 5 регионов страны (Каракалпакстан, Хорезм, Кашкадарья, Фергана и Ташкент). Авторами также было показано наличие мтДНК, характерных для западного, восточного и южного кластеров. Доля этих генов варьирует от запада страны к востоку с ожидаемым увеличением восточного влияния: как видно на рис. 2, максимальное влияние со стороны восточноазиатского кластера мтДНК отмечено на генетическую структуру восточных регионов страны – жителей Ферганской долины, тогда как большее доленое участие европейских генов показано для хорезмийцев. При этом в среднем для узбекской популяции чуть более половины маркеров мтДНК составляет западный кластер, меньшую половину – восточные гены, а также незначительная часть южно-азиатских корней.

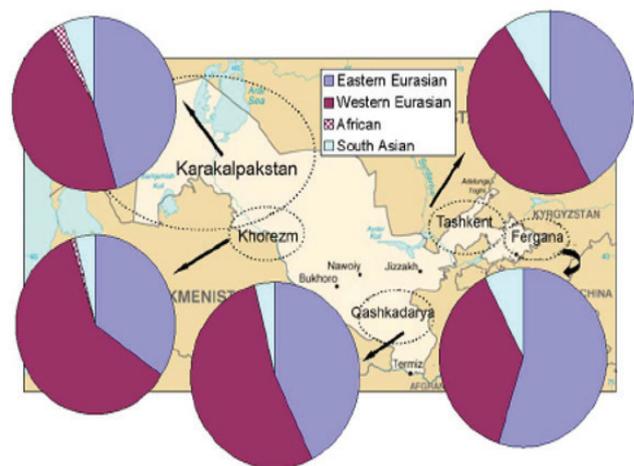


Рис. 2. Распределение гаплотипов мтДНК среди субпопуляций узбеков в различных регионах [8].

Как видно из рис. 2, кроме перечисленных корней мтДНК, среди узбеков, проживающих на западе страны, в Каракалпакстане и Хорезме, обнаружено присутствие африканских маркеров. Подобное редкое явление выявлено и в другой популяции Средней Азии – среди афганских хазар, этнически близких к узбекам и проживающих довольно обособленно.

Наличие специфичных для Африки гаплотипов М. Haber и соавт. [7] объяснили возможным привозом в Среднюю Азию рабов из Восточной Африки. Здесь также можно отметить и другой исторический факт: привоз мастеров из Северной Африки в Узбекистан для строительства крупных городов, в частности Самарканда в эпоху Темуридов. В 2014 году опубликована еще одна интересная работа И.Ю. Хитринской и соавт. [1] по анализу аутосомных маркеров, в частности аутосомных Alu-повторов, среди 19 популяций Северной Евразии и Средней Азии. Эти исследования еще раз свидетельствуют о наличии конвергенции миграционных потоков на террито-

рии Средней Азии в общей демографической истории материка. Как и в работах по изучению материнских [4,8] и отцовских [14,16] гаплогрупп, авторами была показана максимальная неоднородность среднеазиатских популяций в отношении распределения частот аллелей полиморфных Alu-инсерций. Киргизы и дунгане имеют типичный “монголоидный” спектр, таджики близки к европеоидному, а вот тюркоязычные узбеки характеризуются “промежуточными” частотами аллелей с тенденцией сдвига к “европеоидному” распределению. Кроме этого, изучение относительной интенсивности потока генов свидетельствует о том, что популяция узбеков, наряду с русскими, украинцами, таджиками, тувинцами, северными алтайцами, являются реципиентами значительного внешнего потока генов [1].

Окончательное подтверждение гипотезы о конвергенции миграционных потоков в центре материка следует из исследования J. Di Cristofaro и соавт. [5].

При изучении аутосомальных вариантов среди 232 тыс. однонуклеотидных замен, распространенных среди евразийских популяций, было показано отсутствие предкового компонента, специфичного или хотя бы доминантного для жителей Средней Азии, в том числе и для узбеков. Напротив, было идентифицировано 9 предковых компонентов, для которых характерно географическое градиентное уменьшение частот от места возникновения к центру материка. Для 6 подобных предковых компонентов на рис. 3 наглядно представлено пространственное распространение, причем местом конвергенции этих клин является центрально-азиатский регион.

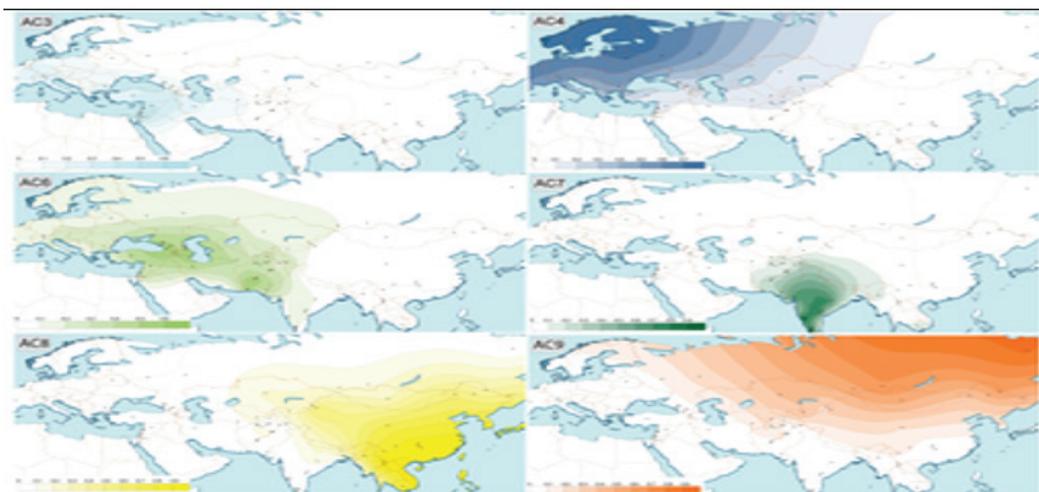


Рис. 3. Пространственное распространение 6 различных предковых компонентов с различных прибрежных популяций внутрь материка [5].

Лингвистический фактор этнической близости

Проанализированные выше работы в основе своей имели географический принцип распространения изучаемых генетических маркеров. Особое внимание в демографических исследованиях уделяется также связи этноса популяций с языковым показателем.

Узбекский язык относится к алтайской/тюркской группе языков, получивших распространение от Монголии до Турции, то есть с востока на запад, что связано с историческими событиями, ассоциируемы-

ми с захватническими войнами. Однако, как показали многочисленные исследования, значимой корреляции между генетическим разнообразием и лингвистической классификацией не обнаружено [1,4,5,15]. В частности, изучение генетического разнообразия турок и крымских татар, носителей языков тюркской группы, показали их полную принадлежность к европеоидному этносу, с незначительным включением азиатских генов [4,14] (рис. 4).



Рис. 4. Распределение гаплотипов мтДНК среди популяций Центрально-Азиатского региона, а также носителей тюркского языка, проживающих в Восточной и Западной Европе [4].

Для объяснения подобного явления Renfrew в своей книге предложил возможность элитно-доминантной модели, когда язык насильственно навязывается вследствие захватнических процессов, вытесняя присутствующий ранее. В этом случае предполагается, что влияние на генофонд захваченных народов со стороны завоевателей минимально [10].

Антропологический фактор этнической близости

Весомость географического показателя и наименьшая значимость лингвистической классификации при сравнении генетических расстояний подтверждены и в работе [1]. Вместе с тем авторы показали важность внешних антропометрических признаков, при этом доля генетической варибельности, объясняемая антропологическими факторами, является максимальной и составляет 38% для популяций Северной и Средней Азии.

Этнически близкие популяции Средней Азии

Согласно трем факторам этнического родства: географическому, антропологическому и лингвистическому, ожидаемо встретить генетически близкие популяции среди соседних групп, антропологически похожих на исследуемую, без учета языкового фактора. Так, на примере маркеров мтДНК было показано, что по соотношению европеоидных, монголоидных и южно-азиатских генов наиболее близкими к узбекской популяции являются таджики, туркмены, казахи, каракалпаки, далее афганцы, киргизы (рис. 4, 5) [4,8].

С другой стороны, интересно отметить и другой интересный процесс: миграцию популяции в другие отдаленные регионы, но с сохранением языковой культуры, традиций, а также генофонда. Примером этому может служить обратная миграция с запада на восток, показанная для среднеазиатских народностей в Северном Китае. Как свидетельствуют результаты изучения Y-хромосом, аутомасальных SNP, мтДНК, прародители нынешних северо-западных китайских популяций узбеков, таджиков, уйгуров мигрировали на эти территории из среднеазиатского региона 10 тыс. лет назад и сохранили, как было отмечено выше, присущее центрально-азиатским жителям генетическое смешение различных филогенетических линий [12,15]. При этом у узбеков, проживающих в Китае, сохраняется высокая доля западных генов – 0,414 [15].

Подобные выводы справедливы и для этнических узбеков Северо-востока Афганистана, для которых также было показано сохранение значительного генетического смешения европеоидных, монголоидных и индийских генов на основе 52 бинарных маркеров и 19 коротких повторных участков на нерекомбинантном сегменте Y-хромосомы [5,7].

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения более детальных исследований при регистрации новых лекарственных препаратов, для которых указаны «этнические» риски, а также фундаментального изучения распространенности полиморфизмов основных фармагенов в узбекской популяции.

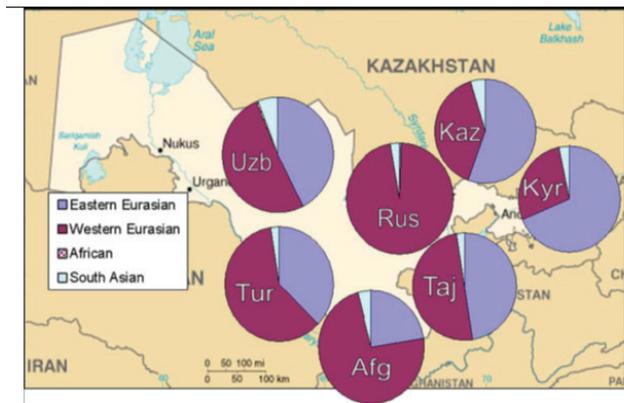


Рис. 5. Распределение гаплотипов мт ДНК среди популяций узбеков, таджиков, туркмен, казахов, афганцев, киргизов, проживающих в Узбекистане [8].

Выводы

Изученная нами популяция этнических узбеков представляет собой генетически смешанную популяцию, представленную в основном европеоидными, монголоидными и частично южно-азиатскими генами в результате миграции различных потоков с берегов материка к центру. В среднем для популяции узбеков по стране отмечено некоторое преобладание западных генов. Необходимо также учитывать и антропологические характеристики узбекской популяции, которые позволяют отнести ее к европеоидному этносу.

Для узбеков характерно максимальное среди других изученных популяций Средней Азии генное разнообразие.

Наиболее близкими к узбекам этническими группами являются народности Средней Азии, проживающие по соседству с Узбекистаном без учета лингвистического параметра: каракалпаки, таджики, туркмены, казахи.

Узбекские поселения, расположенные вне территории Узбекистана, сохраняют свое специфическое генетическое разнообразие.

Все это делает узбекскую популяцию интересным объектом для изучения, в том числе и различных генетических маркеров/фармагенов, проявляющихся в европеоидной и монголоидной популяциях со значительной разницей.

Литература

1. Хитринская И.Ю., Харьков В.Н., Воевода М.И., Степанов В.А. Генетическое разнообразие и взаимоотношения популяций Северной Евразии по полиморфным inserциям Alu-элемента // Мол. биол. – 2014. – Т. 48, №1. – С. 69-80.
2. Cacabelos R., Cacabelos N., Carril J.C. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions // Exp. Rev. Clin. Pharmacol. – 2019. – Vol. 12, №5. – P. 407-442.
3. Chaix R., Quintana-Murci L., Hegay T. et al. From Social to Genetic Structures in Central Asia // Cur. Biol. – 2007. – Vol. 17. – С. 43-48.
4. Comas D., Plaza S., Wells R.S. et al. Admixture, migrations, and dispersals in Central Asia: evidence from maternal DNA lineages // Europ. J. Hum. Genet. – 2004. – №2. – С. 495-504.
5. Di Cristofaro J., Pennarun E., Mazières S. et al. Afghan Hindu Kush: Where Eurasian Sub-Continent Gene Flows Converge // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, №10. – P. e76748.
6. Ferdinand K.C., Igari M. The role of racial/ethnic factors

in global clinical trials // Exp. Rev. Clin. Pharmacol. – 2018. – Vol. 11, №9. – P. 829-832.

7. Haber M., Platt D.E., Ashrafian Bonab M. et al. Genographic Consortium. Afghanistan's Ethnic Groups Share a Y-Chromosomal Heritage Structured by Historical Events // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, №3. – P. e34288.

8. Irwin J.A., Ikramov A., Saunier J. et al. The mtDNA composition of Uzbekistan: a microcosm of Central Asian patterns // Int. J. Legal. Med. – 2010. Vol. 124. – C. 195-204.

9. Ramamoorthy A., Pacanowski M.A., Bull J., Zhang L. Racial/ethnic differences in drug disposition and response: review of recently approved drugs // Clin. Pharmacol. Ther. – 2015. – Vol. 97, №3. – P. 263-273.

10. Renfrew C. Archaeology and language: the puzzle of Indo-European origins. – L.: Jonathan Cape, 1987. – P. 131-133.

11. Semino O., Passarino G., Oefner P.J. et al. The genetic legacy of Paleolithic Homo sapiens sapiens in extant Europeans: A Y chromosome perspective // Science. – 2000. – Vol. 290 (5494). – C. 1155-1159.

12. Shou W.H., Qiao E.F., Wei C.Y. et al. Y-chromosome distributions among populations in Northwest China identify significant contribution from Central Asian pastoralists and lesser influence of western Eurasians // J. Hum. Genet. – 2010. – Vol. 55, №5. – C. 314-322.

13. Underhill P.A., Jin L., Lin A.A. et al. Detection of numerous Y chromosome biallelic polymorphisms by denaturing high-performance liquid chromatography // Genome Res. – 1997. – Vol. 7, №10. – C. 996-1005.

14. Wells R.S., Yuldasheva N., Ruzibakiev R. et al. The Eurasian heartland: a continental perspective on Y-chromosome diversity // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2001. – Vol. 98. – C. 10244-10249.

15. Yao Y.G., Kong Q.P., Wang C.Y. et al. Different matrilineal contributions to genetic structure of ethnic groups in the silk road region in china // Mol. Biol. Evolution. – 2004. – Vol. 21, №12. – C. 2265-2280.

16. Zerjal T., Wells R.S., Yuldasheva N. et al. A genetic landscape reshaped by recent events: Y-chromosomal insights into central Asia // Amer. J. Hum. Gen. – 2002. – Vol. 71, №3. – C. 466-482.

РАСОВЫЕ КОРНИ УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

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

Показано биомедицинское значение понятия расы, проведен анализ имеющейся научной литературы, посвященной генетическим детерминантам расовой/этнической принадлежности узбекской популяции: гаплоидным и аутосомным маркерам среди ныне проживающих народностей Средней Азии в сравнительном аспекте. Популяция этнических узбеков – это генетически смешанная популяция в основном европеоидных, монголоидных и частично южно-азиатских генов в результате миграции различных потоков с берегов материка к центру, для которой характерно максимальное среди других изученных групп Средней Азии генное разнообразие. Этнические группы каракалпаков, таджиков, туркменов, казахов являются наиболее близкими к узбекам. Узбекские поселения, расположенные вне территории Узбекистана, сохраняют свое специфичное генетическое разнообразие.

Ключевые слова: раса, узбекская популяция, генетические маркеры, фармакогеномика.



СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Шавази Н.Н.

ЭРТА ҲОМИЛАДОРЛИКДА ҚОҒОНОҚ СУВИНИНГ МУДДАТИДАН ОЛДИН КЕТИШИ МУАММОСИННИНГ ЗАМОНАВИЙ ҲОЛАТИ

Шавази Н.Н.

CURRENT STATE OF THE PROBLEM AMNIOTIC FLUID OUTFLOW IN PREMATURE PREGNANCY

Shavazi N.N.

Самаркандский государственный медицинский институт

Муддатидан олдин туғиш, бу ҳомиладорликнинг 22 дан 37 (259 кун) ҳафтасигача ёки 37 ҳафтадан олдин туғилиш тушунилади. Муддатидан олдин туғиш учун сабабларнинг кўп қиррали табиати хосдир, улар орасида ҳомиладор онанинг организми, ҳомила ва бирлашган сабабларни шартли равишда ажратиш мумкин. Ушбу омилларнинг барчасидан, муддатидан олдин туғиш (МОТ), амниотик суюқликнинг муддатидан олдин кетиши (АСМОК) ҳисобланади. Замонавий адабиётларда АСМОК этиологияси ва патогенези тўғрисида аниқ бир фикр йўқ. Ушбу патология билан боғлиқ перинатал касаллик ва ўлимни камаййтириш учун молекуляр ва ҳужайра даражасида АСМОК механизмларини қўшимча равишда ўрганиш зарур.

Калит сўзлар: амниотик суюқликнинг муддатидан олдин кетиши, хавф омиллари, замонавий ташҳислаш, профилактикаси, фибронектин.

Premature birth call the childbirth which occurred at duration of gestation from 22 to 37 (259 days) of weeks or childbirth which happened till 37th week. Most of all factors of the reasons from which it is conditionally possible to distinguish the reasons connected with an organism of mother, a fruit and combined is characteristic of premature births. From all these factors of the premature births (PB) the most significant consider the premature bursting of amniotic waters (PBAW). In modern literature there is no unambiguous opinion on an etiology and a pathogenesis of PBAW. For the purpose of decrease in the perinatal incidence and mortality connected with this pathology there is a need of further studying of PIOV mechanisms at the molecular and cellular levels.

Key words: premature bursting of amniotic waters, risk factors, early diagnostics, prevention, fibronectin.

Преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) напрямую связано с преждевременными родами (ПР). Преждевременными родами называют роды, наступившие при сроке беременности от 22 до 37 (259 дн.) недель [1,12] или роды, которые произошли до 37-й недели [5,12,22,23,28]. Наиболее часто (55,3%) преждевременные роды наблюдаются при 34-37-ми неделях беременности [12]. Частота преждевременных родов наблюдается в 5-12% случаев [8-10,23,27,36].

Из всех факторов ПР наиболее значимым считают преждевременное излитие околоплодных вод. ПИОВ – это разрыв плодных оболочек до начала регулярной родовой деятельности. Многие авторы называют это состояние «преждевременным разрывом плодных оболочек», что соответствует принятому термину в Европе как, «premature rupture of membranes» [12].

По данным авторов [19], частота преждевременного излития вод до начала родовой деятельности колеблется в широких пределах, достигая 38-51% при преждевременных родах. По утверждению ряда авторов [41], ПИОВ при преждевременных родах наблюдается в 5-35% случаев и не имеет тенденции к снижению. Более чем в 50% случаев преждевременные роды, независимо от этиологического фактора, начинаются с преждевременного излития околоплодных вод. Некоторые авторы [37] указывают, что

ПИОВ приводит к росту осложнений в родовом процессе и в послеродовом периоде как со стороны матери, так и со стороны плода и новорожденного.

По данным Американской коллегии акушеров-гинекологов (ACOG, 2012), излитие околоплодных вод при беременности до 37-ми недель приводит к осложнениям в 2-4% случаев при одноплодной беременности и в 7-20% – при многоплодной беременности. Частота родов до 37-ми недель составляет 5-10% всех беременностей и не имеет тенденции к снижению за последние 30 лет. Каждый год в мире рождаются около 13 млн недоношенных детей [12].

По утверждению некоторых исследователей [37], неонатальные осложнения и их частота зависят от срока гестации, в котором произошло ПИОВ. При преждевременных родах ПИОВ повышает риск перинатальной смертности в 4 раза, заболеваемость новорождённых в 3 раза, в том числе респираторный дистресс-синдром плода (РДС), который возникает в 10-40% случаев ПИОВ при недоношенной беременности, а в 40-70% случаев является причиной смерти новорождённых [36]. Среди осложнений беременности, по данным нескольких авторов [6], большое значение имеют аномалия родовой деятельности, преждевременная отслойка плаценты, хориоамнионит, гипоксия плода и асфиксия новорождённого. Наиболее оптимальные методы прогноза и профилактики ПИОВ на данный момент в совре-

менном акушерстве не разработаны. Возможно, это связано с недостаточной изученностью этиологии и патогенеза ПИОВ и изменений в организме беременных в III триместре беременности, предшествующих или определяющих развитие этого осложнения.

Причинами ПР могут быть бактериальный вагиноз, многоплодная беременность, многоводие, преждевременное сокращение миометрия, кровотечение в I триместре беременности, никотиновая зависимость, преждевременные роды или преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) в анамнезе. ПРПО происходит вследствие снижения устойчивости амниона к давлению [7].

Исследователи указывают на следующие факторы риска, приводящие к данному осложнению гестации: наличие в прошлом беременности (беременностей), окончившихся преждевременно с ПРПО; воспалительные заболевания половых органов матери и интраамниотическая инфекция; истмико-цервикальная недостаточность; инструментальное медицинское вмешательство; вредные привычки и заболевания матери; аномалии развития матки и многоплодная беременность; некоторые заболевания матери; травмы [34].

В генезе дородового разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности принимает участие множество факторов. По мнению авторов, среди факторов риска спонтанного разрыва оболочек при недоношенной беременности условно выделено 3 группы: материнские, маточно-плацентарные и плодовые [32]. К числу материнских факторов отнесены внебрачная беременность, низкий социально-экономический статус, вредные привычки (табак, наркотики), индекс массы тела менее 20 кг/м², дефицит получения с пищей меди и аскорбиновой кислоты, анемия, длительное лечение стероидами, начавшиеся преждевременные роды, нарушение содержания сосудистого коллагена. Большое значение придают преждевременному разрыву оболочек при недоношенной беременности в анамнезе. Повторение риска достигает 16-32% по сравнению с 4% в группе женщин с предшествующими неосложненными своевременными родами.

Из числа маточно-плацентарных факторов наибольшее значение придают аномалиям развития матки (перегородка в полости), преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (10-15%), укорочению шейки матки во II триместре до 2,5 см вследствие прогрессирующей истмико-цервикальной недостаточности или предшествующей конизации шейки матки, растяжению матки, обусловленному многоводием или многоплодием, хориоамниониту, многократным влагалищным бимануальным или трансвагинальным ультразвуковым исследованиям. Плодовые факторы риска связаны также с многоплодием. Ятрогенные причины преждевременного разрыва оболочек при недоношенной беременности встречаются редко и преимущественно в процессе инвазивных внутриматочных вмешательств.

До настоящего момента существуют различные концепции относительно этиологии и факторов риска развития преждевременного разрыва плодных оболочек, согласно которым наиболее часто инициирующими механизмами развития указанной патологии являются внутриутробное инфицирование плода, нейроэндокринная патология, аутоиммунные процессы в системе «мать – плацента – плод», различные формы экстрагенитальной патологии матери и др.

Однако, как известно, одной из закономерностей развития патологических состояний и болезней различного генеза является динамическая смена причинно-следственных отношений, когда вслед за пусковыми механизмами развития патологии включаются типовые патологические процессы и реакции, обеспечивающие реализацию эфферентных звеньев развития патологии [4]. По мнению ряда авторов [11,15] изучение механизма разрыва плодных оболочек на тканевом и клеточном уровне позволило выявить в области разрыва оболочек измененную зону, которая морфологически характеризовалась утолщением соединительнотканного компонента, истончением слоя трофобласта и децидуальной оболочки, а также разрушением связи между амнионом и хорионом. На клеточном уровне в области разрыва оболочек обнаружены ферменты (фосфолипазы, эластазы, матрицы металлопротеиназ и/или других протеаз) и биологически активные вещества (эйкозаноиды, особенно простагландин класса E₂, цитокины). Указанные изменения аналогичны физиологическим, происходящим при разрыве оболочек в процессе своевременных родов, однако стимулы, провоцирующие разрыв оболочек при недоношенной и доношенной беременности, различны. Кроме того, причиной досрочного разрыва плодных оболочек следует считать влияние сосудистого эндотелиального фактора, тогда как местное воспаление возникает вторично после ПРПО [20,38].

Плодные оболочки, представляющие собой метаболически активную ткань, состоят из амниотического эпителия, базальной мембраны, соединительной ткани, хориона и децидуальной оболочки. Микроскопически амнион состоит из 5 слоев: эпителий, базальная мембрана, компактный слой, фибробласты, спонгиозный слой. По мнению нескольких авторов [21] соединительная ткань построена из коллагена 1-го и 3-го типов, которые обеспечивают прочность плодных оболочек. Базальная мембрана располагается под эпителием в виде узкой эозинофильной бесклеточной массы; компактный слой представлен гомогенной массой, лишённой клеток (свидетельствующей о прочности амниотической оболочки). Некоторые авторы считают, что слой фибробластов располагается в густой сети коллагеновых и ретикулярных волокон и межклеточного вещества. Спонгиозный слой амниона связан посредством соединительнотканых волокон и межклеточного вещества с гладким хорионом. В гладком хорионе различают четыре слоя: клеточный; ретикулярный, содержащий фибробласты и

псевдобазальную мембрану, образованную слоем трофобласта [14]. Микроскопические исследования плодных оболочек, проведенные сразу после родов, выявили структурные изменения, связанные с разрывом амниона, а также уменьшение количества коллагена [5].

Многие авторы пришли к выводу, что ведущими патоморфологическими причинами ПИОВ являются особенности строения нитей коллагена плодных оболочек, которые изменяют их механикобиологические свойства, приводящие к несвоевременному разрыву [17].

Обнаружено, что у пациенток с ПИОВ общая концентрация коллагена в плодных оболочках ниже, чем у женщин со своевременным излитием околоплодных вод. Некоторые ученые при исследовании места разрыва плодных оболочек выявили особую зону морфологических изменений, характеризующуюся истончением слоя трофобласта, прилегающего к децидуальной оболочке матки, утолщением компонентов соединительной ткани оболочек и разрывом связи между амнионом и хорионом [13]. Несколько авторов показали, что морфологические изменения зоны локализуется около шейки матки до начала родов, а повышенное внутриматочное давление во время родов усиливает давление на ослабленном участке плодной оболочки и приводит к её разрыву. В этом месте имеется также значительное уменьшение плотности коллагеновых волокон I, III и V типов и повышенное содержание тенасцина. Существует предположение, что верификация экспрессии и тенасцина в ретикулярном слое может свидетельствовать о дефектах плодной оболочки и предрасположенности к ПИОВ [30].

При изучении особенностей плодных оболочек у женщин с ПИОВ обнаружена деградация коллагена плодных оболочек. Установлено, что формирование участка разрыва связано с местным изменением перекрестной связи коллагена [36]. По данным зарубежных авторов [39], при ПИО не только снижается абсолютное количество коллагена, но и процентно изменяются его фракции. Изменение содержания коллагена у пациенток с ПИОВ связано с уменьшением концентрации коллагена 3-го типа [35,39].

Доказано, что снижение концентрации содержания коллагена при ПИОВ может происходить в результате разрушения его коллагеназами, ферментами матричной металлопротеиназы (ММП) [29].

При гистохимическом исследовании в плодных оболочках обнаружены тканевые ингибиторы матричной металлопротеиназы (ИММП), которые путем ковалентного соединения с ММП ослабляют их ферментативную активность, препятствуя разрушению коллагена, что предотвращает ПИОВ [30].

Изменение показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) в фетоплацентарном комплексе является следствием выраженного дисбаланса основных микроэлементов и витаминов. По мнению многих исследователей [17], оксидативный стресс и истощение антиокислительных систем приводят к снижению способности организма активировать

ингибиторы протеаз и, следовательно, могут стать причиной разрушения коллагена. Гипотезу о связи изменений в антиоксидантной системе с возникновением ПИОВ подтверждают результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Ученые установили, что прием 100 мг витамина С ежедневно с 20-й недели гестации достоверно снижает частоту ПИОВ [16].

Однако, по мнению других авторов, не нашлись подтверждения того, что поступающие с пищей антиоксиданты, влияют на частоту ПИОВ [27]. При определении уровня антиоксидантов плазмы крови при ПИОВ обнаружена единственная достоверная зависимость данной акушерской патологии от уровня антиоксиданта лютеина. Причем именно повышение содержания этого антиоксиданта на ранних сроках беременности увеличивает частоту ПИОВ.

По мнению некоторых авторов [28], одним из патогенетических механизмов ПИОВ является активация и усиление экспрессии ММР-9, что приводит к разрушению соединительной ткани до начала родовой деятельности.

Считают, что при беременности, осложненной внутриматочной инфекцией, паракринное и/или аутокринное действие провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α может инициировать индукцию синтеза и активации ММП-9. Ученые доказали, что усиление активности ММР-9 в плодных оболочках происходит под воздействием ФНО- α , при этом действие ИЛ-1 β и ИЛ-6 не приводило к активации или усилению экспрессии данного фермента [18]. Ни один из исследованных цитокинов не влиял на активность ММР-2. Также было установлено, что действие ИЛ-1 β и ФНО- α способствует снижению уровня тканевого ИММП-1, в то время как ИЛ-6 не оказывает влияния на содержание этого фермента. Таким образом, ФНО- α может являться важным фактором повышения металлопротеиназной активности в плодных оболочках [18].

Другие исследователи проводили, анализ проапоптозного действия ИЛ-1 β и ИЛ-6 на клетки плодных оболочек. Было установлено, что ИЛ-1 β индуцирует апоптоз, а ИЛ-6 не оказывает влияния на данный процесс [31].

Некоторые авторы изучали уровень ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и ИФН- γ у беременных с ПИОВ в сочетании с инфекцией в околоплодных водах и при ее отсутствии. В результате исследования почти у всех пациенток с ПИОВ на фоне инфекции установлено повышенное содержание этих цитокинов в околоплодных водах, при этом только у половины беременных отмечалось повышенное содержание изучаемых цитокинов в сыворотке крови. У беременных с ПИОВ без верифицированной инфекции изменения содержания цитокинов в сыворотке не были зафиксированы, а повышение уровня этих веществ в околоплодных водах отмечалось у 2/3 пациенток этой группы [17].

Таким образом, повышение уровня этих цитокинов в околоплодных водах в случае ПИОВ на фоне инфекции объясняются повышенной активностью

макрофагов, осуществляющих иммунологический надзор в фетоплацентарном комплексе или участвующих в подготовительном этапе физиологических родов. Учитывая неоднозначность полученных результатов исследований, вопрос о роли цитокинов в механизмах развития ПИОВ остается открытым.

Среди цитокинов особое значение для иммуногенеза и модуляции воспаления имеют хемокины – небольшие секреторные белки, регулирующие миграцию лейкоцитов [19]. Известно, что большинство хемокинов поддерживает ангиогенез и продукцию коллагенов клетками соединительной ткани [19]. Возможно, влияя на продукцию коллагена, хемокины могут участвовать в патогенезе ПИОВ. Однако пока работ в данном направлении недостаточно.

Высказывалось предположение о связи ПИОВ с изменениями в системе гемостаза [26]. Авторы изучали роль тканевого фактора (TF) и ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) в патогенезе ПИОВ. В ходе проведенных исследований установлено, что беременные с ПИОВ имели более высокую концентрацию в плазме TF и более низкую концентрацию TFPI, чем у лиц контрольной группы без ПИОВ [26]. Данный вопрос требует более углубленного изучения с целью разработки возможных биомаркеров прогнозирования ПИОВ.

Многие авторы указывают на важную роль микронутриентной недостаточности в возникновении ПИОВ [38]. Они показали, что пациентки с ПИОВ имели более низкую концентрацию меди в материнской и пуповинной сыворотке, чем пациентки со своевременным излитием вод. Исходя из полученных данных, было высказано предположение, что при дефиците меди происходит замедленное созревание коллагена и эластина [38]. В то же время другие авторы не обнаружили существенной разницы в уровне этого микроэлемента в сыворотке крови матери и пуповинной крови плода при ПИОВ [28]. Некоторые исследователи, определяя уровень цинка в сыворотке крови, обнаружили, что концентрация цинка у пациенток с ПИОВ при своевременных родах была ниже, чем у женщин без ПИОВ [25].

Для диагностики и прогнозирования развития инфекционных осложнений при ПИОВ ряд авторов предлагают использовать С-реактивный белок. Эти авторы, изучая концентрацию С-реактивного белка у пациенток с ПИОВ, установили, что чувствительность и специфичность данного метода для прогнозирования хориоамнионита составила 80% [1]. Повышение уровня С-реактивного белка достаточно чувствительный признак для диагностики хориоамнионита и может быть использован для контроля эффективности лечения антибактериальными препаратами. Ряд авторов установили, что методика определения С-реактивного белка является диагностически значимой только при использовании высокочувствительных методов – иммунофлюорометрического и иммуноферментного [24]. Однако другие авторы считают, что определение С-реактивного белка не является достаточно чувствительным методом для подтверждения наличия хориоамнионита

[37]. Несколько ученых считают, что для диагностики и прогнозирования хориоамнионита у пациенток с ПИОВ использовали растворимую молекулу межклеточной адгезии-1 (soluble inter cellular adhesion molecule-1) (SICAM-1) [40]. Авторы сравнили уровни SICAM-1 и С-реактивного белка у пациенток с ПИОВ и у пациенток со своевременным излитием вод. У пациенток с ПИОВ хориоамнионит был подтвержден гистологически. По полученным данным был сделан вывод, что уровень SICAM-1 для диагностики интраамниальной инфекции и хориоамнионита является более значимым, чем уровень С-реактивного белка.

Есть данные нескольких авторов, о том, что повышение более чем в 2 раза содержания α -фетопротеина (АФП) во III триместре беременности свидетельствует о возможном риске ПИОВ, но в то же время [33]. Ученые подчеркивали, что изменение концентрации АФП в III триместре беременности особого влияния на возникновение ПИОВ не имело. Ряд исследователей значительную роль в патогенезе ПИОВ отводят повышению синтеза простагландинов E2 и F2a клетками амниального эпителия [2]. При этом выделяют несколько путей накопления простагландинов. Первый вариант связан с размножением патогенной микрофлоры в околоплодных водах. В результате этого процесса происходит накопление микробных фосфолипидов, которые запускают синтез простагландинов из тканевых фосфолипидов амниона и хориона [3]. Доказано влияние длительного безводного промежутка на раннюю неонатальную смертность при преждевременном излитии околоплодных вод и недоношенной беременности.

Некоторые исследователи отмечают, что ПИОВ на недоношенном сроке часто происходит на фоне высокого содержания эндотоксина. Второй путь повышения содержания простагландинов связывают с их синтезом под действием цитокинов, которые вырабатываются макрофагами в области маточно-плацентарного барьера в ответ на бактериальные токсины [30].

Таким образом, среди специалистов нет единого мнения об этиологии и патогенезе ПИОВ. С целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности, связанной с данной патологией, возникает необходимость дальнейшего изучения механизмов ПИОВ на молекулярном и клеточном уровнях. Особый интерес представляет верификация ключевых сигнальных молекул, обеспечивающих целостность плодных оболочек и разработка на этой основе возможных биомаркеров, оптимизирующих прогнозирование ПИОВ.

Сегодня современная медицина должна быть не только доступной, но и безопасной, особенно, когда в отношении беременной женщины. Задача акушеров в настоящее время – обеспечение предгестационной подготовки супружеских пар с потерями беременности в анамнезе, тщательное мониторингирование беременности в плане профилактики инфекционно-воспалительных осложнений, использование данных доказательной медицины при проведении вторичной профилактики угрожающих преждевременных

родов и бережное родоразрешение с применением новых технологий по снижению неонатальной заболеваемости и смертности.

Литература

1. Абрамченко В.В., Омелянюк Е.В., Бетоева И.М. Профилактика аномалий родовой деятельности. – Орджоникидзе: Ир, 2002. – С. 28-39.
2. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Кан Н.Е. и др. Преждевременный разрыв плодных оболочек (преждевременное излитие вод) // Акуш. и гин. – 2013. – №9. – С. 123-134.
3. Вдовиченко Ю.П. Влияние длительного безводного промежутка на раннюю неонатальную смертность при преждевременном излитии околоплодных вод и недоношенной беременности // Сборник научных трудов ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – Киев: Феникс, 2001. – С. 483-486.
4. Киселева Е.П., Крылов А.В., Старикова С.А. и др. Фактор роста сосудистого эндотелия и иммунная система // Успехи соврем. биол. – 2009. – Т. 129, №4. – С. 1-12.
5. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. Преждевременные роды. – М.: Медицина, 2008.
6. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Алеев И.А. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Современные подходы к диагностике и лечению. – М.: Медиабюро Status Praesens, 2011.
7. Савельева Г.М., Блошанский Ю.М. Кесарево сечение в снижении перинатальной смертности и заболеваемости // Акуш. и гин. – 2004. – №3. – С. 9-13.
8. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности. – М., 1986. – С. 131-160.
9. Сидельникова В.М., Бурлев В.А., Бубнова Н.И. и др. Невынашивание беременности // Акуш. и гин. – 2000. – №4. – С. 14-20.
10. Степанова Р.Н., Абдурахимова М.К., Расулова Х.А. и др. Факторы риска и прогнозирование преждевременных родов // Акуш. и гин. – 2002. – №12. – С. 30-32.
11. Akhmadeyev N.R., Fatkullin I.F. Extract fruit in general membranes with twins // Bul. Peoples' Friendship University of Russia. – Series "Medicine. Obstetrics and Gynecology". – 2012. – №6. – P. 29-36.
12. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin № 92: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists.
13. Bell S.C., Malak T.M. Structural and cellular biology of the fetal membranes // M. Elder, R. Romero, R. Lament. Preterm labor. – N. Y.: Churchill Livingstone, 2007. – P. 401-428.
14. Benirschke K., Kaufmann P. Anatomy and pathology of the placental membranes. In: Pathology of the human placenta. – 4rd ed. – Berlin: Springer-Verlag, 2011 – 268 p.
15. Caughey A.B., Robinson J.N., Norwitz E.R. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes // Rev. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 1. – P. 11-22.
16. Casanueva E., Ripoll C., Tolentino M. Vitamin C supplementation to prevent premature rupture of the chorioamniotic membranes: a randomized trial // Amer. J. Clin. Nutr. – 2015. – Vol. 81, №4. – P. 859-863.
17. Daneshmand S.S., A. Shobokshi Chmait R.H., Moore T.R., Bogie L. Preterm premature rupture of membranes: vascular endothelial growth factor and its association with histologic chorioamnionitis // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 187, №5. – P. 1131-1136.
18. Fortunato S.J., Menon R.J. Screening of novel matrix metalloproteinases (MMPs) in human fetal membranes // Assist. Reprod. Genet. – 2012. – Vol. 19, №10. – P. 483-486.
19. Gomez-Lopez N., Hernandez-Santiago S., Lobb A.P. et al. Normal and Premature rupture of Fetal Membranes at Term Delivery Differ in Regional Chemotactic Activity and Related Chemokine. Cytokine Production // Rep. Sci. – 2013. – Vol. 20, №3. – P. 276-284.
20. Hermanns-Lê T., Pierard G.E. Collagen fibril arabesques in connective tissue disorders // Amer. J. Clin. Dermatol. – 2016.
21. Ibrahim M.E.A., Bou-Resli M.N., Al-Zaid N.S., Bishay L.F. Intact fetal membranes: morphological predisposal to rupture // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 1999. – Vol. 62. – P. 481.
22. Lockwood C.J. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery // Clin. Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 38. – P. 675-687.
23. Lockwood C.J. Stress-associated preterm delivery: the role of corticotropin-releasing hormone // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 180. – P. 264-266.
24. Loukovaara M.J., Alftan H.V., Kurki M.T. Serum highly sensitive C-reactive protein in preterm premature rupture of membranes // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2003. – Vol. 110, №1. – P. 26-28.
25. Mackenzie A.P., Schatz F., Krikun G. Mechanisms of abruptio induced premature rupture of the fetal membranes: thrombin enhanced decidual matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) expression // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 191, №6. – P. 1996-2001.
26. Mercer B.M. O. Erez, Management of preterm premature rupture of the membranes // Clin. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 41. – P. 870-882.
27. Melissa M., Adams Ph.D., Laurie D. et al. Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery // J.A.M.A. – 2012. – Vol. 283, №12. – P. 1591-1596.
28. Ota A., Yonemoto H., Someya A. Changes in matrix metalloproteinase 2 activities in amniochorions during premature rupture of membranes // Gynecol. Invest. – 2006. – Vol. 13, №8. – P. 592-597.
29. Romero R., Chaiworapongsa T., Espinoza J. Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 187, №5. – P. 1125-1130.
30. Sanchez-Ramos L. et al. Labor induction with intravaginal misoprostol in term premature rupture of membranes: a randomized study // Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 89. – P. 909-912.
31. Savasan Z.A., Romero R., Chaiworapongsa T. Evidence in support of a role for anti-angiogenic factors in preterm prelabor rupture of membranes // J. Maternal-Fetal Neonatal Med. – 2010. – Vol. 23, №8. – P. 828-841.
32. Simpson J. Association between adverse perinatal outcomes and serially obtained second and third trimester MS AFP measurements // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 173. – P. 1742.
33. Van der Ham D.P., Vijgen S.M.C., Nijhuis J.G. et al. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 Weeks. A Randomized controlled trial // PLoS Med. – 2012. – №9. – P. 4.
34. Waller D.K. et al. Second trimester maternal serum alpha-fetoprotein levels and the risk of subsequent fetal death // New Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 6-10.
35. Wilkins I., Greasy R. Preterm labor // Clin. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 33. – P. 502-513.
36. Wing D.A., Guberman C. A randomized comparison of oral mifepristone to intravenous oxytocin for labor induction in women with prelabor rupture of membranes beyond 36 weeks gestation // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 192, №2. – P. 445-451.
37. Wiwanitkit V. Maternal C-reactive protein for detection of chorioamnionitis: an appraisal // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 1, №3. – P. 179-181.
38. Yan W.H. Immunological aspects of human amniotic fluid cells: Implication for normal pregnancy // Cell Biol. International. – 2008. – Vol. 32, №1. – P. 93-99.
39. Zhang H.D., Chen H.C., Shan L.F. Study on the relationship between copper, lysyl oxidase and premature rupture of membranes // J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. –

2016. – Vol. 41, №1. – P. 7-11.

40. Zou L., Zhang H., Zhu J. The value of the soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in maternal serum for determination of occult chorioamnionitis in premature rupture of membranes // J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci. – 2014. – Vol. 24, №2. – P. 154-157.

41. Ziaei S., Sadrkhanlu M. Effect of bacterial vaginosis on premature rupture of membranes and related complications in pregnant women with age stationarity of 37-42 weeks // Gynecol. Obstet. Invest. – 2013.

**СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ
ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ
ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ
БЕРЕМЕННОСТИ**

Шавази Н.Н.

Преждевременными называют роды, наступившие при сроке беременности от 22-х до 37-ми (259 дней) недель, или роды, которые произошли до 37-й недели. Для преждевременных родов характерна

многофакторность причин, среди которых условно можно выделить причины, связанные с организмом матери, плода и сочетанные. Из всех этих факторов преждевременных родов наиболее значимым считают преждевременное излитие околоплодных вод. В современной литературе отсутствует однозначное мнение относительно этиологии и патогенеза преждевременного излития околоплодных вод. С целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности, связанной с данной патологией, возникает необходимость дальнейшего изучения ее механизмов на молекулярном и клеточном уровнях.

Ключевые слова: *преждевременное излитие околоплодных вод, факторы риска, ранняя диагностика, профилактика, фибронектин.*



РОЛЬ ПИТАНИЯ ПРИ КАРИЕСЕ ЗУБОВ

Шайхова Г.И., Зокирхонова Ш.А., Нортаева Н.А.

ТИШЛАРНИНГ КАРИЕСИДА ОВҚАТЛАНИШНИНГ АҲАМИЯТИ

Шайхова Г.И., Зокирхонова Ш.А., Нортаева Н.А.

THE ROLE OF NUTRITION IN DENTAL CARIES

Shaykhova G.I., Zokirkhonova Sh.A., Nortaeva N.A.

Ташкентская медицинская академия

Мақолада болаларда учрайдиган тишлар кариесида озиқ-овқат маҳсулотлари ва уларнинг таркибидаги оқсил, ёғ, углевод, минерал моддалар ва витаминларнинг аҳамияти кўрсатилган, шу қатори тишлар кариесини олдини олишда профилактик чора-тадбирлар ифода қилинган.

Калит сўзлар: кариес, сабаблари, оқсиллар, ёғлар, углеводлар, минерал моддалар, витаминлар, кариесда тўғри овқатланиш, олдини олиш, чора тадбирлар.

The article provides data on nutrition for dental caries: the importance of food and nutrients: proteins, fats, carbohydrates, minerals and vitamins, as well as prevention of dental caries.

Key words: caries, causes, proteins, fats, carbohydrates, minerals and vitamins, regular drinking, prevention.

Кариес – одно из наиболее распространенных стоматологических заболеваний, характерных для населения развитых стран [6,8,25]. Заболеваемость кариесом является одним из ведущих показателей общего стоматологического здоровья людей и по своей актуальности занимает главенствующее место в стоматологии. Вместе с тем, у детей раннего возраста распространенность кариеса и его осложнений продолжает увеличиваться, что вызывает особую озабоченность, так как именно в этот период происходит развитие зубочелюстной системы ребенка и формирование кариорезистентности эмали. Поэтому у детей первых лет жизни проблема кариеса и его осложнений имеет большое медицинское и социальное значение [8-10,26].

Основным направлением в стоматологии по-прежнему остается профилактика кариеса зубов. В Узбекистане проблеме фторпрофилактики кариеса детей стали уделять большее внимание в годы независимости республики. Проведено множество работ, посвященных факторам риска кариеса зубов, обуславливающих резистентность и восприимчивость зубов к кариесу; применению фторсодержащих противокариозных витаминов и препаратов; изучению характеристик слюны, а также слюноотделения у различных групп населения [10,20]. Большая часть проведенных исследований посвящена вопросам проблемы кариеса у взрослого населения, а также у детей школьного возраста, что не даёт представления о состоянии данного вопроса у дошкольников. Следует отметить, что вопросы питания кариеса зубов у дошкольников в республике изучены недостаточно [2,4].

В профилактике кариеса зубов и воспалительных заболеваний пародонта большую роль играет питание как составная часть здорового образа жизни. На сегодняшний день существует учение о сбалансированном питании, в котором предусмотрены оптимальные соотношения основных пищевых веществ: белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ [5,11].

Белковая пища играет кариеспротективную роль, так как белки влияют на качество слюны: при употреблении сыра, фасоли, яиц, молока, орехов минерализу-

ющий потенциал слюны возрастает, что создает возможности для компенсации негативного влияния на ротовую жидкость сахаров. Дефицит белков в период развития зубов приводит к уменьшению их размера и массы, нарушению структуры эмали зубов. Основными источниками животного белка являются мясомолочные продукты, а основными источниками растительного белка – хлеб и крупы [5,6]. Жиры способствуют защите от кариеса, так как во время непродолжительного пребывания в полости рта они играют роль гидрофобного покрытия, препятствующего образованию и росту зубных отложений.

Все большее внимание исследователей как фактор развития кариеса зубов привлекают углеводы. Так, потребление сахара населением независимо от возраста высокое и продолжает увеличиваться. Более половины обследованных лиц потребляют сладости часто (3 раза в день) и в больших количествах (сахара по 3 чайных ложки 3 раза в день, а кондитерские и мучные изделия при каждом приеме пищи). Особенно часто потребляют сладости подростки. У взрослых потребление сладостей тоже высокое [2].

Избыток углеводов в питании, особенно до прорезывания зубов, приводит к повышенной восприимчивости зубов к кариесу. Повышенное содержание в пище углеводов и недостаточное количество белков превращает диету человека в кариесогенную [13].

Механизм кариесогенного действия сахара рассматривается с различных точек зрения. Употребление сахаросодержащих продуктов и увеличение частоты их приема способствует росту микроорганизмов на поверхности зубов, увеличению вырабатываемой ими кислоты, которая вызывает декальцинацию зуба. Кариесогенное влияние употребляемого в большом количестве сахара может осуществляться благодаря сдвигам, возникающим в обменных процессах организма из-за перегрузки углеводами, о чем было сказано выше. Но следует учитывать и непосредственное воздействие кислоты, образовавшейся из сахара, на поверхности зубов [8].

Отрицательное влияние сахарозы на состояние твердых тканей зуба наиболее интенсивно проявляется при употреблении сладких продуктов между приемами пищи. Причем растворимый сахар менее кариесогенен, чем кусковой, так как время его контакта с зубами меньше. Следы сахара, введенного в водном растворе, остаются в слюне 15 мин, тогда как сахар, употребляемый в твердом виде, остается в слюне. Липкие продукты питания, хлеб, конфеты, кондитерские изделия с большим содержанием масла, маргарина остаются на поверхности зуба более одного часа [13,14].

Жиры способствуют защите от кариеса, так как во время непродолжительного пребывания в полости рта они играют роль гидрофобного покрытия, препятствующего образованию и росту зубных отложений.

Продукты распада углеводов разлагаются микроорганизмами до кислот, понижая рН, что ускоряет процессы деминерализации эмали. Другие же углеводы, которые состоят из крахмала или гликогена, непосредственно для зубов не страшны – до конечных продуктов они разлагаются в тонком кишечнике. Но избыток углеводов в крови качественно изменяет уровень минерализации слюны, вследствие чего она не может защищать зубы как прежде. Избыток углеводов также приводит к снижению иммунитета, понижает устойчивость к любым микробам. Исследования показали, что после приема сахара его повышенная концентрация в полости рта сохраняется в течение 20-40 минут, и это время используется микрофлорой зубного налета для утилизации углеводных остатков, обладающих кариесогенным действием [16,24,25].

В экспериментах на животных установлено, что моно- и дисахариды обладают большей кариесогенностью, чем крахмал. Существует мнение, что из сахаров наиболее кариесогенна сахароза. Не исключена возможность, что этот вывод часто делают потому, что именно сахароза больше всего потребляется человеком. Об этом свидетельствуют работы, в которых изучался эффект замены сахарозы фруктозой или глюкозой. Результаты мало чем отличались: кариес зубов почти с одинаковой частотой встречался как у людей, потреблявших во время эксперимента сахарозу, так и получавших иные сахара. Патогенетическая роль сахаров сводится к созданию условий роста кариесогенных микроорганизмов, которые в свою очередь формируют зубной налет, способный аккумулировать кислоты как продукт их жизнедеятельности [9]. При приеме легкоусвояемых углеводов бактерии получают сахар, расщепляют его с образованием кислоты, запуская тем самым процессы деминерализации (разрушение тканей зубов).

Без сахара в пище зубной кариес не возникает. Сахароза более кариесогенна (вызывающая кариес), чем другие сахара. Хотя мальтоза, лактоза, глюкоза, фруктоза и их комбинации также обладают кариесогенным потенциалом [12,27].

Воздействие пищи в плане местного кариеспрофилактического эффекта может быть классифицировано следующим образом: влияние на эмаль зуба путем восстановления структуры за счет макро-микроэлементарного состава, влияния на зубной налет путем его стабилизации, снижения кариесогенности сахарозы.

Тесный контакт тканей полости рта и пережевываемой пищи обуславливает местное действие продуктов [11].

Естественно, невозможно полностью исключить из питания сахар, не предлагая каких-либо альтернатив. Поэтому задачей исследователей было найти заменители сахарозы, особенно для тех продуктов и напитков, которые употребляются в промежутках между основными приемами пищи. Исследования, проведенные в Финляндии, Швеции, Англии, позволили установить, что производные сахаров (сорбитол, манниол, маттиол, ксилитол и др.) не обладают кариесогенными свойствами [7,14]. Наилучшие результаты были получены при использовании ксилита, природного подсластителя, содержащегося в растениях, фруктах (клубнике), овощах (луке и моркови). Он такой же сладкий, как и природный сахар, однако не может использоваться бактериями налета. У школьников, в диете которых были резко ограничены сладости, кариес зубов наблюдается гораздо реже, чем у детей, поедавших сладости без ограничений.

Использование «жевательных резинок» (особенно с **ксилитом**) также играет свою положительную роль. Во-первых, жевательная резинка удаляет остатки пищи и частично зубной налет с фиссур зубов; во-вторых, акт жевания приводит к выделению большого количества слюны [7].

Установлено, что недостаточное потребление витамина А приводит к уменьшению толщины дентина резцов крыс. Длительная недостаточность витамина А в период развития зубов приводит к появлению желтой пигментации и гипоплазии эмали, повышенной восприимчивости зубов к кариесу из-за несовершенства твердых тканей [5].

По данным Г.Н. Пахомова (1982), к группе витаминов, играющих большую роль в возникновении заболеваний зубов и пародонта, относятся витамины D, К, Р. Существенный недостаток витамина D приводит к первичному поражению метаболизма кальция при формировании зубов и костей. Эксперименты на собаках, крысах, морских свинках, овцах свидетельствуют о том, что дефицит витамина D вызывает увеличение объема органического матрикса дентина из-за нарушения минерализации, задержку развития дентина, увеличение количества интерглобулярного дентина. Недостаток витамина D приводит также к нарушению формирования эмали и гипопластическим изменениям ней. У крыс и собак происходит изменения альвеолярного отростка в виде остеопороза с замещением костной ткани остеонной. Кроме того, дефицит витамина D является причиной образования ямок на эмали, а эти места обладают повышенной восприимчивостью к кариесу [10].

Однако конечный результат при недостатке витамина D зависит от метаболизма в организме кальция и фосфора, функции паращитовидных желез, метаболизма углеводов, жиров и даже некоторых редких элементов (стронций, бериллий). При сочетании недостатка витамина D с недостатком в пище кальция и фосфора у грудных детей быстро развивается рахит. При дефиците витамина D и нормальном содержании в пище кальция и фосфора у молодых собак развивает-

ся остеопороз альвеолярной кости, расширение периодонтальной щели, резорбция цемента. В то же время у молодых крыс никаких изменений при отсутствии витамина D не происходит [6,7].

При недостатке витамина D и кальция и нормальном содержании в диете фосфора наблюдается общая резорбция челюстей, кровоизлияния в пространстве костного мозга и деструкция периодонтальной связки. Недостаток витамина D и фосфора при нормальном потреблении кальция обуславливает изменения, характерные для рахита.

При дефиците в питании кальция и фосфора при нормальном потреблении витамина D наблюдается чрезмерная резорбция альвеолярной кости. Резорбция альвеолярной кости и цемента происходит у взрослых животных и при недостатке в диете только кальция.

При недостатке фосфора и нормальном количестве витамина D и кальция в диете наблюдается замедление роста челюстей и прорезывания зубов, сопровождающееся неправильной окклюзией.

Витамин К необходим для образования протромбина в печени. При его недостатке отмечается тенденция к кровоточивости, в том числе и из десен после чистки зубов или спонтанно. У людей витамин К синтезируется бактериями в желудочно-кишечном тракте. Антибиотики и сульфаниламидные препараты, которые ингибируют действие бактерий, могут мешать синтезу витамина К. Витамин К можно использовать для предотвращения кровотечения в ротовой полости.

Витамин Р обеспечивает целостность капилляров, предотвращая их ломкость. Его также используют в терапевтической практике для профилактики кровотечений.

Водорастворимые витамины В₁, В₂, В₁₂, фолиевая кислота, витамин РР (никотиновая кислота) и витамин С также играют исключительно важную роль в метаболизме тканей полости рта.

При недостатке витамина С происходит нарушение образования коллагена – основного вещества мукополисахаридов и межклеточного цементующего субстрата в мезенхимных тканях. При этом отмечаются замедленное образование кости и остеопороз. Недостаток витамина С приводит также к увеличению проницаемости капилляров, подверженности к травматическим кровотечениям, гипореактивности сокращающихся элементов кровеносных сосудов и замедленному кровотоку. Гиповитаминоз может ухудшить реакцию десен на местное раздражение, увеличить отек и кровоточивость десен. Вероятно, недостаток витамина С является причиной заболеваний пародонта, которые так распространены во всех возрастах. Было установлено что при дефиците витамина С не образуются патологические карманы. Для того чтобы они появились, необходимы также местные раздражители. При гиповитаминозе витамина С карманы имеют большую глубину, чем в других условиях. В результате острого недостатка витамина С реакция пародонта изменяется до такой степени, что деструктивный процесс заканчивается выпадением зубов [9,12,22].

Минералы составляют большую часть питательных веществ, поступающих в организм. В нормальной

диете металлы и органические вещества сбалансированы таким образом, что излишки того или иного вещества выводятся из организма неусвоенными. Значительная часть таких элементов как калий, натрий, хлор, а также фосфатов остается в организме, обеспечивая оптимальный рН, осмотическое давление, потенциалы межклеточных мембран. Внеклеточный натрий и внутриклеточный калий обеспечивают баланс по отношению друг к другу, который регулируется гормонами и почечной функцией. Кальций и магний обеспечивают такие же состояния как калий и натрий, но при меньшей концентрации [11].

Нарушения в питании, выражающиеся дефицитом кальция, могут иметь существенное значение в развитии заболеваний зубов и пародонта. Однако крайне трудно не только определить истинную потребность организма в поступлении кальция из пищи, но и достичь идеального обеспечения им организма [16,17].

Большая группа элементов присутствуют в тканях организма в незначительных количествах, но их роль в метаболических процессах велика. Это – микроэлементы. Микроэлементы как составные компоненты веществ, участвующих в обменных процессах в организме или регулирующих их, могут оказывать опосредованное действие на резистентность или, напротив, восприимчивость зубов к кариесу. Однако многие вопросы, касающиеся микроэлементов, изучены недостаточно [5,11,23].

Большинство микроэлементов не оказывает специфического действия на распространенность стоматологических заболеваний. Исключением является фтор, роль которого в возникновении кариеса доказана (при содержании в воде менее 0,7 г/л) [6,14].

Влияние фтора на возникновение патологических изменений зубов обнаружено неожиданно, когда установили связь между повышенным содержанием фтора в воде и наличием флюороза зубов и костей. Дальнейшие многочисленные исследования убедительно доказали возможность предупреждения кариеса зубов путем введения препаратов фтора в питьевую воду и, напротив, дефторирования воды для профилактики флюороза. Хотя точный механизм противокариозного действия фтора еще неясен, все же на основании существующих данных можно выявить участие фтора в ведущих звеньях патологического процесса в тканях зубов и окружающей среды. При нормальной концентрации фтора и других адекватных условиях происходит идеальная кристаллизация тканей зубов в период их созревания. Оптимальное поступление фтора в организм обеспечивает повышение сопротивляемости наружного слоя эмали зубов (за счет формирования в ней фтороapatита) действию патологических факторов, например продуктов обмена в зубной бляшке. Кроме того, фтор подавляет деятельность кариесогенной микрофлоры [18-20].

Фтор обладает очень сильным выраженным противокариозным эффектом, который объясняется замещением гидроксильной группы (ОН-) гидроксиapatита эмали на фтор (F-). Некоторые авторы приводят данные о том, что фтор также подавляет кислотообразующие бактерии. Наиболее выражен-

ный эффект наблюдается при оптимальном его поступлении в организм в период развития, минерализации и последующего созревания зубов, то есть в детском возрасте. Самым радикальным и эффективным методом считается фторирование воды (до концентрации 1 мг/л), что приводит к снижению кариеса на 30-50%. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала провести фторирование воды во всех странах. Хотя надо учитывать, что высокое количество фтора (больше чем 1 мг/л) может привести к флюорозу. Ведущее место при кариесе зубов принадлежит кальцию, фосфору и фтору [21,22].

Наряду с введением фтора внутрь применяют также местные аппликации фтора 1-2% фторидом натрия или фторидом олова, нанесением фторсодержащих лаков (фторлак).

Научной основой организации рационального питания человека, независимо от его возраста, пола, состояния здоровья и профессиональной принадлежности, являются общие физиолого-гигиенические требования к:

а) пищевому рациону – энергетическая ценность, качественный состав, сбалансированность питательных веществ, усвояемость, разнообразие, насыщаемость, санитарно-эпидемиологическая безупречность;

б) **режиму питания** – часы и продолжительность приёма пищи, кратность и интервалы между ними, очередность приёма блюд, распределение рациона по приёмам пищи (энергетическая ценность, состав, объем, масса);

в) **условиям для приёма пищи** – интерьер помещения, сервировка стола, микроклиматический комфорт и т. д. [9,12,13].

В течение первых 3-х лет жизни ребенок получает весь свой суточный рацион приблизительно равномерными порциями в течение дня, постепенно переходя от 7-6-кратного приема пищи к 5-, а затем к 4-кратному.

В дошкольном возрасте суточный рацион распределяется с выделением как большого по объему к энергетической ценности приема пищи. Такой подход должен осуществляться постепенно. Режим дня дошкольников предусматривает дневной сон. Это способствует более равномерному распределению периодов деятельности и отдыха в течение дня.

Первый прием пищи – завтрак – составляет 25% суточной энергетической ценности. Он должен состоять из овощных супов и двух горячих блюд: первое – каши, картофельные и овощные блюда, яйцо, второе – горячие напитки (молоко, кофе с молоком, какао на молоке).

Второй прием пищи – обед – составляет около 30-35% суточной энергетической ценности. Он состоит из жидкости, фруктов, ягод, сладостей, печенья, спреды.

Четвертый прием пищи – ужин – составляет около 20% суточной энергетической ценности и должен включать не менее двух блюд: первое обязательно горячее в виде творожных, крупяных блюд и др. второе – молоко, кисель, кефир, простокваша.

Меню следует составлять таким образом, чтобы мясные и рыбные блюда давались в первую полови-

ну дня, так как продукты, богатые белком, повышают обмен веществ и оказывает возбуждающее действие на нервную систему ребенка. Кроме того, эти продукты, особенно в сочетании с жиром, дольше задерживаются в желудке и требуют большей пищеварительной активности.

Профилактика стоматологических заболеваний включает в себя сбалансированное питание, при котором пища содержит белки, жиры, углеводы, витамины и минеральные вещества. В рекомендациях по рациональному питанию не следует забывать о роли пищи как фактора самоочищения полости рта, естественного процесса освобождения от остатков пищи и мягкого зубного налета [1,3]. Одним из путей повышения самоочищения полости рта является прием твердой пищи (сырые овощи, твердые фрукты). Основным недостатком рациона питания является повышенное употребление углеводов в виде простых сахаров (сахар, кондитерские изделия, конфеты). При приеме легкоусвояемых углеводов бактерии получают сахар, расщепляют его с образованием кислоты, запуская тем самым процессы деминерализации (разрушение тканей зубов).

Без сахара в пище зубной кариес не возникает. Сахароза более кариесогенна (вызывающая кариес), чем другие сахара. Хотя, мальтоза, лактоза, глюкоза, фруктоза и их комбинации тоже обладают кариесогенным потенциалом [5].

В таблице предоставлены данные о содержании кальция, фосфора и фтора в продуктах питания для местной профилактики кариеса зубов у детей.

Организации профилактики стоматологических заболеваний среди детского населения посвящены многочисленные работы. Обязательным компонентом любой профилактической программы, ее базисом, является гигиеническое обучение и воспитание населения. Следует отметить тот факт, что большинство отечественных исследователей разрабатывало вопросы и программы по санитарному просвещению и гигиеническому воспитанию [6].

Таблица
Содержание кальция, фосфора и фтора в продуктах для местной профилактики кариеса зубов у детей

Наименование продукта	Содержание минеральных элементов, мкг в 100г		
	кальций	фосфор	фтор
Творог	150	216	32
Сыр	760	600	-
Орех	124	564	685
Фасоль	150	480	44
Яйцо куриное	552	15	55
Редис	39	44	17
Чай	600	-	-
Молоко коровье	121	91	20
Какао	28	500	245

Планомерное гигиеническое воспитание детей и их родителей способствует осознанию своего здоровья как непреходящей ценности, формированию навыков и привычек здорового образа жизни. Углубление понимания причин возникновения бо-

лезни должно усиливать мотивацию «предупредительного» поведения, положительно влиять на отношение пациентов к лечебно-профилактическим мероприятиям, обеспечивать более активное сотрудничество с врачами при проведении их, что в результате повысит эффективность проводимых работ. Однако вопросы гигиенического обучения и воспитания (ГОВ) среди дошкольников разработаны слабо, и без учета психолого-педагогических принципов и подходов, недифференцированном его поведении могут оказаться малоэффективными, но сам процесс организации проведения ГОВ среди детей дошкольного возраста сложен. Несмотря на успехи, достигнутые при решении данной проблемы, на сегодняшний день не изучена мотивация к гигиеническому воспитанию детей дошкольного возраста, не определена роль родителей, воспитателей и медицинских работников дошкольных образовательных учреждений в выработке мотивации к гигиене полости рта. Обосновано, что в системе воспитания и обучения, должны быть задействованы не только дети, но родители, воспитатели и медицинские работники детских дошкольных учреждений. Разработаны конкретные задачи, формы и объемы для каждой группы. Однако анализом ряда исследований показано, что родители не уделяют должного внимания гигиеническому воспитанию [6,9,10].

Таким образом, пищевой рацион детей дошкольного и школьного возраста должен быть оптимальным и сбалансированным. Недостаточное поступление пищевых веществ и не соблюдение режима питания, гигиенического воспитания и обучения могут быть причиной развития кариеса зубов.

Литература

1. Ахметзянова Г.Р. Оценка противокариозного действия питания на состояние зубов в детском возрасте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Казань, 2009. – С. 11-17.
2. Зокирхонова Ш.А. Роль питания в первичной профилактике кариеса зубов у детей дошкольного возраста // Вестн. ТМА. – 2012. – №4. – С. 106-110.
3. Кабулбеков А.А., Рузуддинова К.Н., Негаметзянов Н.Г. и др. Региональные особенности профилактики кариеса у детей // Stomatologiya. – 2005. – №3-4. – С. 153.
4. Камиллов Х. П., Зокирхонова Ш. А. Влияние состава питания на состояние гигиены полости рта у детей дошкольного возраста, страдающих кариесом зубов // Мед. журн. Узбекистана. – 2014. – №4. – С. 11-14.
5. Кисельникова Л.П., Дирксен М.С., Федулова Т.В. Динамика поражаемости кариесом временных зубов у детей дошкольного возраста г. Москвы // Стоматология для всех. – 2011. – №3. – С. 58-61.
6. Королев А.А. Питание при кариесе зубов: Учеб. пособие. – Гигиена питания. – 3-е изд. – М.: Медицина, 2011 – С. 300-302.
7. Кучма А.В. Гигиеническое обучение и воспитание детей и подростков. – М., 2010. – С. 205-210.
8. Курякина Н.В. Терапевтическая стоматология детского возраста. – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Издательство НГМА, 2001 – 226 с.
9. Пахомов Г.Н. Первичная профилактика в стоматологии. – М., 1982. – С. 41-60.
10. Халилов И.Х., Йулдашханова О.С., Рахмонов Х.Ш., Болалар терапевтик стоматологияси ва стоматологик касал-

ликлар профилактикаси. – Янгийул, 2006. – 35-38 б.

11. Шайхова Г.И. Кариеснинг профилактикаси ва овқатланиш // Овқатланиш гигиенаси. – Тошкент: Янги аср авлоди, 2011. – 284-286 б.

12. Шайхова Г.И., Одилова Б.Т. Что такое здоровое питание и как нам к нему вернуться // Орг. и упр. здравоохран. – 2019. – №7. – С. 42-48.

13. Шайхова Г.И., Одилова Б.Т. Соғлом овқатланиш нимадан иборат ва биз унга қандай қайтишимиз мумкин // Орг. и упр. здравоохран. – 2019. – №8. – С. 11-15.

14. Шайхова Г.И., Рахимов Б.Б. Совершенствование профилактики ожирения у детей и подростков // Lambert Acad. Publ. – 2017. – С. 6-10.

15. Cury J.A., Del Fiol F.S., Tenuta L.M., Rosalen P.L. Low-fluoride dentifrice and gastrointestinal fluoride absorption after meals // J. Dent. Res. – 2005. – Vol. 84, №12. – P. 1133-1137.

16. Davenport E.S., Litenas C., Barbayiannis P., Williams C.E.S. The effects of diet, breast-feeding and weaning on caries risk for pre-term and low birth weight children // Int. J. Paediatr. Dent. – 2004. – Vol. 14, №4. – P. 251-259.

17. Dye Bruce A., Shenkin J.D., Ogden C.L. et al. The relationship between healthful eating practices and dental caries in children aged 2-5 years in the United States, 1988-1994 // J. Amer. Dent. Ass. – 2004. – Vol. 1. – P. 55-66.

18. Ingram G.S., Agalamanyi E.A., Higham S.M. Caries and fluoride processes // J. Dent. – 2005. – Vol. 33, №3. – P. 187-191.

19. Montero M., Rojas-Sanchez F., Socorro M. Dental caries and fluorosis in children consuming water with different fluoride concentrations in Maiquetia, Vargas State, Venezuela // Invest. Clin. – 2007. – Vol. 48, №1. – P. 5-19.

20. Pereslegina I.G., Kuz'mina E.M., Kolesnik A.G. Monitoring of fluoride levels in children receiving fluorin milk for a long time and time course of their permanent teeth // Stomatologiya (Mosk). – 2002. – Vol. 81, №2. – P. 55-63.

21. Richard K.Y. Arlene M.S., Burton L.E. Early childhood caries screening tools. A comparison of four approaches // J. Amer. Dent. Ass. – 2012. – Vol. 6. – P. 756-763.

22. Terekhova T.N. A trial of performing dental caries prevention in preschoolers with fluoridated salt // Stomatologiya (Mosk). – 2000. – Vol. 79, №2. – P. 37-39.

23. Twetman S. Caries prevention with fluoride toothpaste in children: an update // Europ. Arch. Paediatr. Dent. – 2009. – Vol. 10, №3. – P. 162-167.

24. Whelton H.P., Ketley C.E., McSweeney F., O'Mullan D. M. A review of fluorosis in the European Union: prevalence, risk factor and aesthetic issues // Comm. Dent. Oral Epidemiol. – 2004. – Vol. 32. – P. 9-18.

25. Zokirhonova Sh.A. The prevalence and intensity of caries of primary teeth in preschool children of Tashkent city // Topical issues of theoretical and practical medicine: Materials of conference. – Tashkent, 2013. – P. 170-173.

26. Zokirhonova Sh. A. Medical and biological assessment of the fluoride content of bottled water // Europ. Sci. Rev. – 2016. – №3-4. – P. 91-94.

27. Zupko C.M. Fluoride use: a quick guide for dental offices // J. Mich. Dent. Assoc. – 2004. – Vol. 86, №1.

РОЛЬ ПИТАНИЯ ПРИ КАРИЕСЕ ЗУБОВ

Шайхова Г.И., Зокирхонова Ш.А., Нортаева Н.А.

Приводятся данные о питании при кариесе зубов: значение продуктов питания и пищевых веществ – белков, жиров, углеводов, минеральных веществ и витаминов, а также о профилактике при кариесе зубов.

Ключевые слова: кариес, причины, белки, жиры, углеводы, минеральные вещества и витамины, правильное питание, профилактика.

ПОВЫШЕНИЕ РОЛИ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР В ИЗУЧЕНИИ, ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Эшбаева К.У., Рустамова Х.Е., Стожарова Н.К., Абдурашитова Ш.А.

ОВҚАТ ҲАЗМ ҚИЛИШ ТИЗИМИ КАСАЛЛИКЛАРИНИ ЎРГАНИШ, ДАВОЛАШ ВА ОЛДИНИ ОЛИШДА ҲАМШИРАЛАРНИНГ РОЛИНИ ОШИРИШ

Эшбаева К.У., Рустамова Х.Е., Стожарова Н.К., Абдурашитова Ш.А.

IMPROVING THE ROLE OF MEDICAL NURSES IN THE STUDY, TREATMENT AND PREVENTION OF DIGESTIVE DISEASES

Eshbaeva K.U., Rustamova X.E., Stojarova N.K., Abdurashidova Sh.A.

Ташкентская медицинская академия

Кўпгина мамлакатларда аҳолининг кенг тарқалган касалликларидан бири бу овқат ҳазм қилиш тизими касалликларидир. Ўзбекистонда овқат ҳазм қилиш тизими касалликлари (ОХҚТК) аҳолининг умумий ва бир-ламчи касаллиги сабаблари таркибида учинчи ўринни эгаллайди. Овқатланиш бузилиши ва ошқозон-ичак тракти касалликлари билан касалланган беморларнинг профилактикаси ва даволашда ҳамшираларнинг иштироки жуда кўп назарий ва амалий қўлланмаларга эга, натижада нафақат аҳолига тиббий ёрдам сифати ошади, ҳамширалик амалиёти яхшиланади, балки ҳамширалик касбининг ўрни ҳам ошади. юқумли бўлмаган касалликларга қарши кураш.

Калит сўзлари: касалланиш, овқат ҳазм қилиш органлари, тиббиёт ҳамширалари, тиббий ёрдам, илмий тадқиқотлар.

One of the most common diseases of the population in many countries are diseases of the digestive system. In Uzbekistan, diseases of the digestive system (BOP) occupy the third ranking place in the structure of the causes of the general and primary morbidity of the population. The participation of nurses in the treatment of prophylaxis and the study of the needs of patients with eating disorders and diseases of the gastrointestinal tract has a very high theoretical, theoretical spectrum and practical application, the result of which will be not only an increase in the quality of medical care for the population, improvement of nursing practice, but also an increase in the role of the nursing profession in the fight against noncommunicable diseases.

Key words: incidence, digestive organs, nurses, medical care, scientific research.

Здоровье человека как на индивидуальном, так и на общественном уровне имеет двойственную основу биологического и социального характера, следовательно, его заболевания определяются не только биологическими, но и в большой степени социальными факторами [10]. Изменение основ жизни человечества на протяжении XX столетия и продолжающееся в настоящее время, связанное с внедрением антибиотиков, вакцинации, современных мер лечения и профилактики, стресса, переменами в образе жизни и другими факторами, привело к изменению структуры заболеваемости, инвалидности и смертности населения во многих странах мира. В настоящее время ведущие позиции в структуре показателей общественного здоровья занимает неинфекционная патология. В мире неинфекционные заболевания (НИЗ) ежегодно становятся причиной смерти более 38 млн человек (68% в структуре общей смертности населения Земли).

Рассматривая статистику смертности от НИЗ в различных странах, представленную в сборниках ВОЗ на 2012 г. в стандартизованных коэффициентах на 100 тыс. населения, можно отметить, что наиболее высока она в Туркменистане – 1025,0; в Государстве Гайана – 1024,0; в Монголии – 967,0, в Казахстане – 950,0; в Кыргызстане – 835,0; в России – 790,0 и т. д. В Республике Узбекистан этот показатель составил 811,0 на 100 тыс. населения [11]. По прогнозам, при отсутствии эффективных мер по

профилактике НИЗ количество смертей от них к 2060 г. возрастет в два раза [6].

В связи с тем, что НИЗ наносят глобальный социально-экономический и демографический ущерб, на очередной 136-й сессии Исполнительного Комитета Всемирной организации здравоохранения в Женеве (2015) было отмечено растущее социально-экономическое и демографическое бремя НИЗ. Также отмечено, что НИЗ представляют глобальный вызов системам здравоохранения всех стран, что требует разработки и внедрения адекватной эффективной политики их профилактики [12].

Наиболее распространенные заболевания во многих странах мира – болезни органов дыхания, болезни органов кровообращения, онкопатология, а также болезни органов пищеварения (БОП). Их возникновение и прогрессирование во многом обусловлено образом жизни современного человека (стресс, нерациональное питание, увеличение в рационе питания доли некачественных продуктов, гиподинамия, вредные привычки) и загрязнением окружающей среды [4].

Так, например, от язвенной болезни ЖКТ страдают около 14% населения планеты. По данным эпидемиологических исследований, гастроэзофагеальная рефлюксия (ГЭРБ), одним из основных симптомов которой является изжога, в странах Западной Европы и США встречается с частотой от 40 до 81% [2]. В Узбекистане БОП занимают треть

ранговое место в структуре причин общей и первичной заболеваемости населения [1]. По данным Ш.А. Умаровой и соавт. (2019), от 15 до 23% населения республики страдают от функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. При этом 43,8% составляют дети и подростки [9].

При достаточно неблагоприятной динамике показателей распространенности НИЗ, в том числе и от болезней органов пищеварения, требуется активизация лечебно-профилактической работы, огромную роль в которой играет взаимодействие врачебного и сестринского персонала. Особое место в решении этой задачи отводится повышению роли средних медицинских работников, ввиду того что их численность в 2-4 раза превышает численность врачей, и они представляют собой наиболее многочисленную часть сотрудников здравоохранения во всех странах мира, обеспечивающих медицинское обслуживание населения, в том числе и на наиболее отдаленных и труднодоступных территориях. Кроме того, изменение подхода к развитию сестринского дела во многих странах в конце XX-начале XXI вв. дало позитивные результаты в области повышения качества сестринского дела [5]. Практически повсеместно, в том числе и в Республике Узбекистан, сложилась и развивается трехуровневая система подготовки сестринских кадров. Введена номенклатура должностей в соответствии с уровнем образования сестринского персонала. Изменился подход к подготовке и переподготовке специалистов данного уровня, что положительно сказывается на квалификации средних медицинских работников [8]. Освобождение среднего медперсонала от несвойственных функций по уходу за больным, расширение их должностных обязанностей в сторону повышения сложности и ответственности труда при введении адекватной системы заработной платы повысили мотивацию медицинских сестер, направленную на повышение профессионализма и личностного роста. В таких условиях медицинские сестры становятся реальным потенциалом для повышения количественных и качественных показателей служб здравоохранения.

Необходимо подчеркнуть, что медицинские сестры и другие работники среднего звена здравоохранения не стремятся конкурировать с врачами, однако уровень современной подготовки медицинских сестер делает их полноправными участниками лечебно-профилактического процесса. В определенной степени развитию творческого потенциала средних медицинских работников мешают такие явления как заниженная самооценка своих возможностей, отсутствие мотивации на дальнейший личностный и профессиональный рост, нежелание врачей делегировать часть полномочий и прочие факторы. Кроме того, в некоторых странах трудно осуществляется переход к новым стандартам деятельности: протоколы оказания неотложной помощи по строгому алгоритму, уход за длительно болеющими пациентами или коммуникативными проблемами с пациентами и их родственниками, особенно среди медицинских сестер старших возраст-

ных групп. Во многих случаях доброжелательное отношение к пациенту стимулируется только доплатами и подарками со стороны самих пациентов и их родственников [5].

Однако реалии современного здравоохранения таковы, что взаимодействие между медсестрами, врачами и пациентами постоянно развивается. Во-первых, медицинские сестры призваны заниматься формированием здорового образа жизни среди населения, точно так же, как и лечением [3]. Во-вторых, медицинские сестры осуществляют непосредственный и постоянный уход за больными и инвалидами [13]. В-третьих, медицинские сестры оказывают консультативную помощь членам семьи пациента по различным вопросам, касающимся диеты, ухода за пациентом. В-четвертых, при непосредственном участии медицинской сестры пациенты начинают принимать активное участие в вопросах, связанных с их собственным здоровьем и благополучием. Постулат Флоренс Найтингейл, гласящий, что состояние больного можно улучшить, воздействуя на его окружение, получает свое ежедневное подтверждение в инициативе медсестер, обеспечивающих и пропагандирующих свежий воздух, тепло, свет, питание, гигиену, физический и психологический комфорт. От медсестры ожидается, что она будет определять основные потребности пациента и, если он не способен сделать это сам, будет удовлетворять их до тех пор, пока помощь не станет излишней.

Еще одним направлением в повышении роли медицинских сестер в борьбе с НИЗ являются научные исследования. Анализ зарубежного опыта подтверждает качественные изменения в системе оказания медицинской помощи населению в связи с внедрением в практику лечебных учреждений результатов сестринских исследований (повышение удовлетворенности пациентов, сокращение сроков пребывания в стационаре, уменьшение числа осложнений и т.д.). Развитие исследований в сестринском деле связано в большинстве стран с академической подготовкой медсестер [14]. По мнению Г.М. Перфильевой и соавт. (2019), сестринские исследования направлены на решение насущных клинических проблем: выявление связи между феноменом (боль, страх, стресс, утомляемость, нарушение сна, развитие пролежней и т.п.) и другими факторами, связанными с феноменами (качество ухода, обезболивание, психологическая помощь и т.д.). Научный подход к интерпретации собственного опыта позволяет делать обобщенные выводы, то есть использовать результаты исследования, полученные на сравнительно небольшой группе людей, на все общество или группу. Все проводимые сестринские исследования можно разделить на фундаментальные (теоретические) и практические. Фундаментальные исследования направлены на развитие теоретических основ сестринского дела. Практические исследования проводятся для решения актуальных проблем сестринской практики. Целью таких исследований является научное обоснование сестринских вме-

шательств (действий медсестры), способствующих разрешению проблем пациента [7].

Большинство научных исследований, проводимых в сестринском деле, можно отнести к категории практических, хотя за рубежом отмечается возрастающий интерес медсестёр-исследователей к фундаментальным исследованиям, позволяющим обосновать феномен сестринского дела, его суть и принципиальное отличие от других профессий. В «Европейском сборнике примеров передовой сестринской и акушерской практики в поддержку реализации политики Здоровье – 2020» (2015) содержится ряд примеров научных исследований в области работы медицинских сестер с пациентами различного возраста и различными диагнозами, которые иллюстрируют инновационные методы, применяемые в ответ на современные требования к обеспечению здоровья населения в европейском регионе ВОЗ. Эти исследования демонстрируют положительный медицинский, социальный и экономический эффект от сестринских вмешательств [5].

Так, например, осуществление тремя медицинскими сестрами исследования в отделениях гериатрической помощи в Бельгии, показали, что в восьми подобных отделениях недостаточно внимания уделяется выявлению пациентов пожилого возраста с расстройствами питания или входящих в группу риска нарушения питания [14]. Приобретенные медицинскими сестрами в ходе исследования навыки включали скрининг и оценку вновь поступивших в стационар пациентов с использованием мини-шкалы алиментарной оценки, а также постоянное наблюдение и оценку каждого пациента с целью контроля его пищевого статуса, что позволило разработать и внедрить протокол сестринского вмешательства. В свою очередь повышение уровня осведомленности о распространенности и частоте нарушения питания в отделениях привело к улучшению алиментарной помощи и систематической оценке вмешательств.

Исследования, проведенные медицинскими сестрами и акушерками совместно с Министерством социального обеспечения и здравоохранения Финляндии в 2009-2010 гг., оценили потребность в медицинских осмотрах с внедрением более ранней поддержки и более значимым расширением прав и возможностей семей и укреплением многопрофильного сотрудничества [11]. По данным общенационального опроса участковых медицинских сестер, акушерок и врачей, расширенные медицинские осмотры (более 400 тыс. за год) помогли медицинским службам страны раньше выявить семьи с детьми, имеющими нарушения здоровья и требующими первоочередной целевой медицинской и социальной поддержки. Основанное на диалоге взаимодействие помогло родителям и медицинскому персоналу открыть для себя новые точки зрения на укрепление здоровья детей для блага всей семьи.

Таким образом, участие медицинских сестер в лечении, профилактике и изучении потребностей пациентов с пищевыми расстройствами и болезнями желудочно-кишечного тракта имеет весьма вы-

сокий спектр теоретического и практического применения, результатом которого будет не только улучшение качества медицинской помощи населению, совершенствование сестринской практики, но и повышение роли сестринской профессии в борьбе с инфекционными заболеваниями.

Литература

1. Бабаджанов А.С., Рустамова Х.Е., Стожарова Н.К., Эшбаева К.У. Ретроспективный анализ заболеваемости населения Узбекистана // Вестн. ТМА. – 2011. – №3. – С. 97-100.
2. Беляева Ю.Н. Болезни органов пищеварения как медико-социальная проблема // Бюл. мед. интернет-конф. – 2013. – С. 125-129.
3. Богданова Е.Е. Потенциал сестринского дела и современные стандарты подготовки медиков среднего звена // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – №5. – Электронный ресурс.- Код доступа.- URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=538> (дата обращения: 01.12.2019).
4. Гуров А.Н., Катунцева Н.А., Белоусова Е.А. Анализ заболеваемости, частоты госпитализаций и уровня летальности при патологии органов пищеварения в Московской области // Альманах клин. медицины. – 2015. – №40. – С. 58-62.
5. Европейский сборник примеров передовой сестринской акушерской практики в поддержку реализации политики Здоровье – 2020. – ВОЗ, 2015. – 107 с.
6. Масленникова Г.Я., Бойцов С.А., Оганов Р.Г. и др. Неинфекционные заболевания как глобальная проблема здравоохранения, роль ВОЗ в ее решении // Проф. медицина. – 2015. – Т. 18, №1. – С. 9-13.
7. Перфильева Г.М., Маркова Ю.Н. Научные исследования в сестринском деле // Материалы 4-й Российской онкологической конференции. - Электронный ресурс.- Код доступа <https://rosoncweb.ru/library/congress/ru/04/50.php>
8. Тахтарова Ю.Н. Совершенствование организации деятельности среднего медицинского персонала (структурно-функциональный аспект): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 20 с.
9. Умарова Ш.З., Султанбаева Н.М., Норов А.З. Анализ статистики гастроэнтерологических больных в Республике Узбекистан // Молодой ученый. – 2019. – №3. – С. 100-105.
10. Шульдяков В.А., Тюльтеяева Л.А., Денисова Т.П. и др. Популяционные аспекты формирования гастроэнтерологической патологии у людей разного возраста // Саратовский науч.-мед. журн. – 2011. – Т. 7, №4. – С. 783-786.
11. Hakulinen-Viitanen T, Nietanen-Peltola M, Bloigu A, Pelkonen M. Äitiys- ja lastenneuvolatoiminta sekä kouluterveydenhuolto. Valtakunnallinenseuranta 2012. Raportti 12/2014. Terveystien ja hyvinvoinninlaitos.-http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/index/html
12. Proposed work plan for the global coordination mechanism on the prevention and control of non-communicable diseases covering the period 2016—2017. EB136/11.Add.1 http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB136/B136_11Add1-ru.pdf
13. Turkina N.V., Petrova A.I. Koshcheyeva N.A, Koroleva I.P. On organization of nursing studies at the present stage // Мед. сестра. – 2010. – №1. С. 15-18.
14. Vellas B., Guigoz Y., Garry P. et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients // Nutrition. – 1999. – Vol. 15, №2. – P. 116-122.

ПОВЫШЕНИЕ РОЛИ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР В ИЗУЧЕНИИ, ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Эшбаева К.У., Рустамова Х.Е., Стожарова Н.К., Абдурашитова Ш.А.

Одними из наиболее распространенных заболеваний населения во многих странах являются болезни органов пищеварения. В Узбекистане они занимают третье ранговое место в структуре причин общей и первичной заболеваемости населения. Участие медицинских сестер в лечении, профилактике и изучении

потребностей пациентов с пищевыми расстройствами и болезнями желудочно-кишечного тракта имеет весьма высокий спектр теоретического и практического применения, результатом которого будет не только улучшение качества медицинской помощи населению, совершенствование сестринской практики, но и повышение роли сестринской профессии в борьбе с неинфекционными заболеваниями.

Ключевые слова: заболеваемость, органы пищеварения, медицинские сестры, медицинская помощь, научные исследования.



ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПРЕПАРАТА КОЛХАМИНОЛА (К-19) НА ПЕРЕВИВНЫХ ОПУХОЛЯХ КРЫС

Абдирова А.Ч., Еникеева З.М., Ибрагимов А.А., Агзамова Н.А., Тилляшайхов М.Н.

ЯНГИ КОЛХАМИНОЛ (К-19) ДОРИ ВОСИТАСИНИ ЎСМАГА ҚАРШИ ФАОЛЛИГИНИ КАЛАМУШНИНГ ЎСМА ШТАММИДА ЎРГАНИШ

Абдирова А.Ч., Еникеева З.М., Ибрагимов А.А., Агзамова Н.А., Тилляшайхов М.Н.

STUDYING OF ANTINEOPLASTIC ACTIVITY OF NEW PREPARATION COLCHAMINOLE (K-19) ON SUBINOCULATION TUMOURS OF RATS

Abdirova A.Ch., Enikeeva Z.M., Ibragimov A.A., Akzamova N.A. Tillyachaihov M.N.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии

Мақсад: К-19 янги дори воситасини ўсмага қарши фаоллигини каламушнинг Саркома 45(С-45) ва Карциносаркома Уокера (КСУ) ўсма штамларида таққослаш. **Материаллар ва усуллар:** тажрибалар 78 та зотсиз каламушга юқтирилган. С-45 ва КСУ ўсма штаммида текширув олиб борилди. Ўсма юқтирилган каламушларга 3-7 - кунлари колхаминол (К 19), колхамин, колхицин, циклофосфан. Таксол ва этопозид дори воситалари юборилиб, бир-бирига таққосланди. Юборилган барча дори воситаси 8 ва 10 маротаба терапевтик дозада ёнбошга юборилди. **Натижалар:** олинган натижаларга кўра, ўсимтани ўсишининг олдини олиш учун КСУ штаммида К-19 препарати 98/99-98/98%, колхицинда – 32/47%, колхаминда 35/46%, таксолда 94/92%, этопозидда 15/34%. С-45 штаммида препарат К-19 да 90/88, колхаминда -34/40%, циклофосфанда 51/75% ни кўрсатди. **Хулоса:** каламушлардаги ўсма штамларида ўсимта ўсишига қарши фаоллик колхицин, колхамин, циклофосфан, таксол ва этопозидга нисбатан К-19 препаратини фаоллиги юқори натижа ни кўрсатди. К-19 препаратининг юқори фаоллик натижалари унинг комплекс механизм таъсири эканлиги, салбий оқибатларини пастлиги КОЕС индукциясига боғлиқлигидир.

Калит сўзлар: каламушлар ўсма штамми саркома 45, карциносаркома Уокера, колхицин, колхамин, дерибат колхамин К-19, фаоллиги, циклофосфан, таксол, этопозид.

Objective: Comparison of antineoplastic activity of new preparation K-19 on rats with tumoral strains the Sarcoma 45 (S-45) and Walker Carcinosarcoma (W-Cs). **Material and methods:** Studying is executed on 78 not purebred rats with intertwined tumors S-45 and W-Cs. K-19 entered to rats for 3-7th day after subinoculation tumors 8-fold or 10-fold is multiple intraperitoneal introduction, in comparison with colchamine, colchicine, cyclophosphan, taxol and etoposide, all preparations were entered in therapeutic doses. An estimation of results spent by standard criteria: tumor growth inhibition (TGI), weight of a body and a spleen of animals. Authentic considered distinctions at $p < 0,05$.

Results: From the received results follows, that on tumor W-Cs the preparation K-19 suppressed growth of tumors' on 98/99-98/96 %, colchicine on 32/47 %, colchamine on 35/46%, taxol on 94/92% and etoposide on 15/34%. On S-45 preparation K-19 suppressed growth of tumor on 90/88 %, colchamine on 34/40 % and cyclophosphan on 51/75%.

Conclusion: Studying of preparation K-19 on rats with tumors has revealed its more expressed activity in comparison with initial colchicine, colchamine, cyclophosphan, taxol and etoposide.

High activity K-19 speaks its complex mechanism of action damaging tumors, and smaller level of by-effects - ability to induction colony-forming unit on spleen (CFUs).

Key words: subinoculation tumors of rats the Sarcoma 45, Walker Carcinosarcoma, colchicine, colchamine, a derivative colchamine K-19, activity, cyclophosphan, taxol, etoposide.

На основе трополоновых алкалоидов колхицина и колхамина [1], а также таких природных соединений, широко применяемых в практической онкологии, как алкалоиды винка, лактон подофиллотоксина, таксоиды (паклитаксела), разрабатываются новые производные полусинтетические навельбин, доцетаксел, этопозид [7], обладающие свойством подавлять тубулиновые микротрубочки, а также имеющие лучший профиль токсичности и обладающие более высокими терапевтическим эффектом [1,8,9].

В РСНПМЦОиР МЗ РУз ведется также разработка новых противоопухолевых препаратов, полученных в

результате модификации колхицина и его природного аналога колхамина [2]. Результаты скрининга, проведенного на панели опухолей человека в Национальном институте рака США (NCI) *in vitro*, показали высокую цитотоксическую активность большого ряда новых производных трополоновых алкалоидов. Из них на основании отбора *in vivo* на животных с опухолями выбрано 15 веществ, у которых изучен механизм их цитотоксического действия [2]. Среди проверенных в NCI веществ наиболее высокая активность оказалась у препарата К-19, названного нами колхаминол [3-5].

Цель исследования

Сравнительное изучение противоопухолевой активности производного колхамина К-19 на животных с опухолевыми штаммами саркома 45 и карциносаркома Уокера (КСУ) и препаратов аналогичного тубулининтерактивного действия колхицина и колхамина, таксола и этопозиды, а также препарата алкилирующего действия циклофосфана.

Следует отметить, что при разработке нового противоопухолевого препарата необходимо сравнение его с известными противоопухолевыми препаратами, как правило, близкого класса, однако у К-19 выявлено его алкилирующее действие [2].

Материал и методы

Объектом исследования был синтезированный в РСНПМЦОиР МЗ РУз из колхамина препарат К-19, который крысам внутрибрюшинно вводили ежедневно в течение 8-10 дней в разовой дозе 12 мг/кг. Препаратами сравнения служили колхицин, колхамин, циклофосфамид (циклофосфан, АО «Киевмедпрепарат» Украина), а также таксол (INTTAXEL, Dabur, Индия) и этопозид (Etoposide phosphate, Bristol-Myers Squibb).

В работе использовано 78 беспородных крыс обоего пола разведения вивария СЭС МЗ РУз массой 80-110 г. Животных содержали по 4-6 особей при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. В каждом эксперименте использовано по 6-7 особей в опытных и по 10 крыс в контрольных группах.

Дозы К-19 составляли 19-12 мг/кг, таксола 5,5 мг/кг, для этопозиды была установлена МПД₁₀ 7 мг/кг, колхицин применяли в дозе 0,3 мг/кг, колхамин – 1,4 мг/кг, циклофосфан – 10 мг/кг. В работе использованы экспериментальные опухоли карциносаркома Уокера и саркома 45, полученные из Банка РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина. Опухоли прививали согласно общепринятым методикам подкожно взвесью опухолевых клеток по 30-60 мг в 0,3-0,5 мл питательной среды на крысу [6]. Лечение животных начинали через 3-7 дней после имплантации опухоли, препараты вводили внутрибрюшинно ежедневно в

течение 8 или 10 суток в указанных выше дозах в объеме 0,4 мл на крысу массой 100 г. Животные контрольных групп в дни введения препаратов получали адекватный объем физиологического раствора. Животных забивали на 7-й день после последнего введения препарата. При оценке противоопухолевого эффекта учитывали массу и объем опухоли. Для изучения динамики опухолевого роста у животных леченых и контрольных групп измеряли опухоли в 3-х проекциях в начале опыта и затем каждые 5 дней. Торможение роста опухоли вычисляли по формулам [6] по объему (V) и массе (M) извлеченной опухоли. До введения и в конце опыта определяли массу животных, о переносимости лечения судили по гибели животных, определяли массу селезенки.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica, версия 6.0. За уровень статистической значимости принимали $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

У животных со штаммом карциносаркомы 256 Уокера было проведено сравнительное изучение противоопухолевой активности препарата К-19 в дозе 12 мг/кг, колхамина, из которого он был синтезирован, и колхицина – природного аналога колхамина. Препараты начинали вводить через 6 дней после перевивки (табл. 1) вводили десятикратно внутрибрюшинно.

Как показали полученные результаты, препарат К-19 в разовой дозе 12 мг/кг подавлял рост опухолей КСУ на 98/99%. Препараты сравнения колхамин и колхицин в терапевтических дозах на опухоли КСУ оказывали незначительный противоопухолевый эффект, равный соответственно 35/46 и 32/47%.

Если масса животных контрольной группы уменьшалась на 24%, то в опытной группе с применением К-19 снижение массы было незначительным (на 0,03%), а масса селезенки была на уровне таковой в контрольной группе. Колхамин и колхицин не снижали массу тела, но существенно уменьшали массу селезенки на 30-34%.

Таким образом, препарат К-19 в разовой дозе 12 мг/кг на опухоли КСУ проявил высокий противоопухолевый эффект, равный 98/99%, при этом препарат не снижал массу животного и селезенки.

Таблица 1

Противоопухолевая активность соединений на штамме КСУ (лечение с 6-го дня после перевивки опухоли; 10 введений веществ)

Препарат	Разовая доза, мг/кг	Уменьшение (-) или увеличение (+) массы крыс, %	Объем опухоли, см ³	Масса опухоли, г	% ТРО по объему/массе	Масса селезенки, г и % изменения к контролю
К-19	12	-0,03	0,063±0,065*	0,46±0,065*	98/99	0,60±0,13
Колхамин	1,4	+8,33*	2,64±0,54*	20,52±3,94*	35/46	0,41±0,11* -30,50%
Колхицин	0,3	+0,17*	2,73±0,67*	20,13±2,97*	32/47	0,39±0,11* -33,90%
Контроль	0	-24	4,03±0,94	38,00±4,79	-	0,59±0,17

Примечание. * – $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем.

Лечение животных с перевитым штаммом саркомы 45 начинали через 7 дней после перевивки (табл. 2).

Противоопухолевое действие К-19 в дозе 12 мг/кг сравнивали с эффектом колхамина и циклофосфамида.

Таблица 2

Противоопухолевая активность К-19 на штамме саркомы-45 (лечение с 7-го дня после перевивки опухоли; 10 введений веществ)

Препарат	Разовая доза, мг/кг	Уменьшение (-) или увеличение (+) массы тела, %	Объем опухоли, см ³	Масса опухоли, г	% ТРО по объему/массе	Масса селезенки, мг и % изменения к контролю
К-19	12	+9,33	0,28±0,08*	0,775±0,125*	90/88	598±79* -10,67%
Колхамин	1,4	+12,47*	1,55±0,37*	2,93±0,985*	34/40	507±84* -24,40%
Циклофосфамид	10	+15,75	1,14±0,137*	1,98±0,343*	51/75	335±56* -50%
Контроль	0	0	2,34±0,51	7,75±1,33	-	670±90,5

Примечание. То же, что и к табл. 1.

На крысах со штаммом С-45 препарат К-19 в разовой дозе 12 мг/кг подавлял рост опухолей С-45 на 90/88%. Препарат сравнения колхамин оказал невысокий противоопухолевый эффект, равный 34/40%, у циклофосфамида был более выраженный эффект, равный 51/75%.

У животных всех опытных групп наблюдалось увеличение массы, однако все препараты снижали массу селезенки, которая была менее снижена в группе с препаратом К-19 (на 10,67%), колхамин уменьшил массу селезенки на 24,4%, циклофосфамид более существенно снижал массу селезенки на 50%.

Таким образом, препарат К-19 в разовой дозе 12 мг/кг на штамме С-45 проявил высокий противоопухолевый эффект в 90/88%, при этом препарат не

способствовал снижению массы тела, однако масса селезенки была снижена на 10,67%.

Также на опухоли КСУ действие препарата К-19 сравнивалось с эффективностью известных противоопухолевых препаратов аналогичного механизма действия таксоллом и этопозидом в дозах 12 (К-19), 7 (этопозид) и 5,5 (таксол) мг/кг. Препараты начинали вводить через 3 дня после перевивки 8-кратно внутрибрюшинно. Гибель животных отмечалась в группах с этопозидом (33%) и таксоллом (50%).

В данном опыте (табл. 3) препарат К-19 в дозе 12 мг/кг подавлял рост опухолей КСУ на 98/96%, у этопозидом была низкая активность – 15/34%, а у таксолла – 94/92%.

Таблица 3

Противоопухолевая активность препаратов К-19, этопозидом и таксолла на штамме КСУ (лечение с 3-го дня перевивки опухоли: 8 введений веществ)

Препарат	Гибель, %	Разовая доза, мг/кг	Уменьшение (-) или увеличение (+) массы тела крысы, %	Объем опухоли, см ³	Масса опухоли, г	% ТРО по объему/массе	Масса селезенки, г и % изменения к контролю
К-19	0	12	0	0,3±0,08*	0,5±0,08*	98/96	0,4±0,05 -33%
Этопозид	33	7	+10,9	10,6±2,28*	8,9±1,4*	15/34	1,0±0,03 +150%
Таксол	50	5,5	-7,8	0,8±0,56	1,1±0,7	94/92	0,4±0,1 -33%
Контроль	0	0	+4,5	13,0±2,4	13,0±0,8		0,6±0,08

*Примечание. * – p≤0,05 по сравнению с контролем. В контрольных группах n=4, в контрольных n=4.*

У животных контрольной группы снижения массы не зарегистрировано, в опытных группах уменьшение массы наблюдалось в группе с применением таксолла. Масса селезенки животных опытных групп с К-19 и таксоллом была ниже, чем в контроле на 33%, в группе с этопозидом – выше уровня контроля на 150%.

Таким образом, изучение противоопухолевой активности нового препарата К-19 на 2-х опухолевых штаммах крыс показало его высокий эффект, на КСУ более выраженный, чем на саркоме 45.

Сравнение действия К-19 как с его аналогами (колхицином и колхаминном), так и с противоопухолевыми препаратами аналогичного тубулининтерактивно-

го механизма действия таксоллом и этопозидом, а также циклофосфаном показало, что эффективность К-19 выше, чем у препаратов сравнения, кроме того, К-19 вызывал меньшее количество побочных эффектов.

Как правило, получаемые нами производные трополоновых алкалоидов вызывают индукцию КОЕс, которая ведет к снижению уровня побочных эффектов [4]. Изучение влияния К-19 на индукцию КОЕс показано, что в дозах 40 и 1 мг/кг он способствовал увеличению КОЕс до 6-8 ед., масса селезенки была больше, чем у облученного контроля соответственно на 135 и 141%. Масса тимуса в обоих случаях была на 56 и 120% больше, чем в контроле [4].

Заклучение

Изучение нового препарата К-19 на животных с опухолями саркома 45 и КСУ выявило его более выраженную активность в сравнении с исходным колхамином, колхицином, циклофосфаном, а также в сравнении с этопозидом, эффект которого был на 30-60% ниже, у таксола эффект был на 4% меньше. Высокая активность К-19 объясняется его митотической и алкилирующей активностью, способностью к межнуклеосомной деградациии и фрагментации ДНК посредством ингибирования топоизомераз I и II, кроме того он обладает способностью преодоления МЛУ, причем выше, чем этопозид и доксирубицин [4], то есть К-19 обладает целым рядом повреждающих опухоли свойств. При этом его способность к выбросу КОЕс защищает организм от последствий его цитотоксического действия, что, как правило, приводит к снижению уровня побочных эффектов.

Литература

1. Балицкий К.П., Воронина А.А. Лекарственные растения в терапии злокачественных опухолей. – Ростов, 1976. – С. 66-136.
2. Еникеева З.М., Ибрагимов А.А. Новый класс цитостатиков со стимуляцией колониеобразующих единиц на селезенке (КОЕс). – Ташкент: Fan va texnologiya, 2016. – 173 с.
3. Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Юсупова А.А. и др. Изучение противоопухолевой активности колхоламина – нового производного колхамина – на мышах с перевивными опухолями АКАТОН и Саркома 180 в позднем периоде после перевивки // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2014. – №4. – С. 9-12.
4. Еникеева З.М., Фузаилова Т.М., Агзамова Н.А. и др. Изучение действия К-19 на опухолевом штамме Саркома 180 в сравнении с рядом препаратов // Петровские чтения: Тез. 10-й конф. по фундаментальной онкологии. – СПб, 2014. – С. 30.
5. Еникеева З.М., Фузаилова Т.М., Агзамова Н.А. и др. Сравнение эффективности новых производных трополоновых алкалоидов с действием цисплатина на опухолевом штамме Саркома 180 в позднем периоде после перевивки // Петровские чтения: Тез. 10-й конф. по фундаментальной онкологии. – СПб, 2014. – С. 31.
6. Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ; Сост. Е.М. Трещалина и др. // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ; Под общ. ред. А.Н. Миронова. – М., 2012. – С. 640-654.
7. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний; Под ред. Н.И. Переводчиковой. – М., 2013. 511 с.
8. Bombardelli E. Colchicine-skeleton Compounds, Their Use as Medicaments and Compositions Containing Them // US Pat. – 2000. – 6.080.739.
9. Shi Q., Chen K., Morris-Natschke S.L., Lee K.-H. Recent Progress in the Development of Tubulin Inhibitors As Antimitotic Antitumor Agents // Curr. Pharmac. Des. – 1998. – №4. – P. 219-248.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПРЕПАРАТА КОЛХАМИНОЛА (К-19) НА ПЕРЕВИВНЫХ ОПУХОЛЯХ КРЫС

Абдирова А.Ч., Еникеева З.М., Ибрагимов А.А., Агзамова Н.А., Тилляшайхов М.Н.

Цель: сравнение противоопухолевой активности нового препарата К-19 на крысах с опухолевыми штаммами саркома 45 (С-45) и карциносаркома Уокера (КСУ). **Материал и методы:** эксперимент выполнялся на 78 беспородных крысах с перевиваемыми опухолями С-45 и КСУ. К-19 крысам вводили на 3-7-й день после перевивки опухоли 8-10-кратно внутрибрюшинно, действие препарата сравнивали с таковым колхамина, колхицина, циклофосфана, таксола и этопозиды, которые вводились в терапевтических дозах. Результаты оценивали по стандартным критериям: торможение роста опухоли, масса животного и масса селезенки. **Результаты:** на опухоли КСУ препарат колхоламин (подавлял рост опухолей на 98/99-98/96%, колхицин – на 32/47%, колхамин – на 35/46%, таксол – на 94/92%, этопозид – на 15/34%. На опухоли саркома-45 препарат К-19 подавлял рост опухолей на 90/88%, колхамин – на 34/40%, циклофосфан – на 51/75%. **Выводы:** препарат К-19 на крысах с опухолями оказался более активным по сравнению с исходными колхицином, колхамином, циклофосфаном, таксолом и этопозидом. Высокая активность К-19 объясняется его повреждающим опухоли комплексным механизмом действия, а меньший уровень побочных эффектов – способностью к индукции КОЕс.

Ключевые слова: перевиваемые опухоли крыс саркома 45, карциносаркома Уокера, колхицин, колхамин, дериват колхамина К-19, активность, циклофосфан, таксол, этопозид.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ КОЛХАМИНОЛА (К-19) И ТАКСОЛА И ЭТОПОЗИДА

Абдирова А.Ч., Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Ибрагимов А.А., Тилляшайхов М.Н.

(К-19) КОЛХАМИНОЛНИ ТОКСИКЛИГИ ВА ЁСМАГА ҚАРШИ ФАОЛЛИГИНИ ТАКСОЛ ВА ЭТОПОЗГА НИСБАТАН СОЛИШТИРИЛГАНЛИГИ

Абдирова А.Ч., Еникеева З.М., Агзамова Н.А. Ибрагимов А.А., Тилляшайхов М.Н.

TOXICITY AND ANTINEOPLASTIC ACTIVITY COLCHAMINOLE (K-19) IN COMPARISON WITH TAXOL AND ETOPOSIDE

Abdirova A.C., Enikeeva Z.M., Agzamova N.A., Ibragimov A.A., Tilljashajhov M. N.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии

Мақсад: колхаминни хосиласи бўлган янги К-19 препаратини *in vivo* да ўсмага қарши фаоллиги ва «юқори» токсиклигини солиштириб баҳолаш. **Материаллар ва усуллар:** К-19 препаратини 40, 35 ва 30 мг/кг дозада 10 кун давомида қорин бўшлиғига ўсма юқтирилгандан 2-3 кундан сўнг юборилди, препаратни таксол ва этопоз билан терапевтик схемада таққосланди. Олинган натижалар стандарт критерия асосида баҳоланди: LD_{50} (МПД) ва LD_{50} УУТ ва ЯДУ. **Натижалар:** К-19 сичқонларда (МПД=210 мг/кг, LD_{50} =350 мг/кг) кам токсикликка эга бўлиб, ЭТА АКАТОН, АКАТОЛ ва Саркома S180 ўсма штамларида УУТ=91-100% юқори фаолликни кўрсатди, шунингдек, АКАТОН штаммида ($p<0,05$) К-19 таксол ва этопозидга нисбатан солиштирилганда ўсма ўсишни тўхташи 5-10%га ва яшаш давомийлиги 40-140%га ошган. **Хулоса:** колхаминни хосиласи бўлган янги К-19 препарат кам токсиклиги ва ўсмага қарши фаоллиги юқори бўлиши билан ажралиб туриши, клиник даволашда тери ўсмасида, шунингдек, бошқа турдаги ўсмаларга қўллаш имконига эгадир.

Калит сўзлар: сичқонларнинг трансплантация қилинадиган ўсмалари, колхамин, К-19 нинг янги ҳосиласи, таксол, этопозид.

Objective: A comparative estimation of "acute" toxicity and antineoplastic activity *in vivo* new derivative colchamineK-19. **Material and methods:** Studying is executed on 347 mice of line Balb/c of both sexes and SHK healthy and with intertwined tumors AKATOL, AKATON and Sarcoma S180. K-19 for 2-3 days after subinoculation tumors entered to mice intraperitoneal daily 10-was multiple in single doses 40, 35 and 30 mg/kg, comparison preparations taxol and etoposide in known therapeutic doses. An estimation of results spent by standard criteria: LD_{50} (MPD) and LD_{50} TGI and life span increase (LSI). Authenticconsidereddifferencesat $p<0.05$. **Results:** K-19 it has appeared low-toxicfor mice (MPD=210 mg/kg, LD_{50} =350 mg/kg) and highly active on 3 tumors AKATON, AKATON and Sarcoma S180, TGI =91-100%, including on life expectancy increase on strain AKATON with LSI=258% ($p < 0.05$). In comparison with taxol and etoposide, K-19 it has appeared on 5-10% more effectively on TGI and on 40-140 % on LSI. **Conclusion:** New derivative colchamineK-19 differ lower toxicity compared with taxol and etoposide and high antineoplastic activity that allows considering its perspective for advancement in clinic. It can be useful as to treatment of solid tumors at parenteral introduction, and a skin cancer at external application.

Key words: transplantable tumors of mice, colchamine, a new derivative of K-19, taxol, etoposide.

Широко применяемые в клинической онкологии природные соединения с тубулинтерактивным действием и их дериваты (алкалоиды винка винкристин, винбластин, навельбин) [4], колхамин, который более 50 лет использовался для лечения рака кожи [1], этопозид, полученный на основе подофиллотоксина, и таксоиды показали выраженный противоопухолевый эффект [4]. В недавнем прошлом и в настоящее время большое внимание уделяется разработке новых производных природных соединений, которые имеют лучший профиль токсичности и более высокий терапевтический эффект. К таким соединениям относятся новые производные колхицина [2,6,8].

Среди большого количества новых потенциальных противоопухолевых препаратов, полученных в результате модификации трополоновых алкалоидов колхицина и колхамина в РСНПМЦОиР [2], и по результатам прескрининга, проведенного на панели опухолей человека в Национальном институте рака

США (NCI), новое производное колхамина К-19 показало высокую цитотоксическую активность. Это соединение нуждалось в оценке противоопухолевой активности *in vivo*, его активность сравнивалась в эксперименте с активностью известных тубулинтерактивных препаратов таксола и этопозид.

Цель исследования

Оценка противоопухолевого эффекта К-19 на ревиваемых опухолях мышей и сравнение его с эффектом таксола и этопозид.

Материал и методы

Объектом исследования был препарат К-19, синтезированный из колхамина в РСНПМЦОиР МЗ РУз и изученный при внутрибрюшинном введении мышам ежедневно в течение 10 дней в разовых дозах 30-35-40 мг/кг (суммарная доза соответственно 300-350-400 мг/кг). Препаратами сравнения служили таксол и этопозид, токсичность и MPD_{10} которых определены экспериментально. Изучен также таксол (INTTAXEL, Dabur, Индия), который вводили

мышам в дозе 12 мг/кг (суммарная доза 120 мг/кг) 10-кратно параллельно с введением изучаемых веществ. Третьим изучаемым препаратом был этопозид (Etoposide phosphate, Bristol-Myers Squibb), который вводили мышам в дозе 15 мг/кг (суммарная доза 150 мг/кг) 10-кратно параллельно с введением изучаемых веществ.

Было использовано 347 мышей обоего пола линии Balb/c и беспородных разведения вивария опытно-экспериментального завода «Нихол» РОНЦ МЗ РУз массой 8-23 г. Животных содержали по 4-6 особей при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. В каждом эксперименте использовали по 6-7 особей в опытных группах и по 10 мышей в контрольных. Каждый опыт воспроизведен.

Острую токсичность К-19 определяли по стандартному методу Литчфилда – Уилкоксона. Противоопухолевую активность изучали на аденокарциномах толстой и тонкой кишки (штаммы АКАТОЛ и АКАТОН), саркоме S 180. Опухолевые штаммы получены из Банка РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина и пассированы на мышах-донорах согласно протоколу для каждого штамма. Перевивку опухолей проводили согласно общепринятым методикам: опухоли прививали подкожно взвесью опухолевых клеток по 30-60 мг в 0,3-0,5 мл питательной среды на мышь [3].

Лечение животных начинали через 3-4 дня после имплантации опухоли [3]. Новые препараты, а также таксол и этопозид вводили внутрибрюшинно ежедневно в течение 10 суток в указанных выше дозах. Животные контрольных групп в дни введения препаратов получали адекватный объем физиологического раствора. Не ранее чем через 7-9 дней после последнего введения препарата мышей умерщвляли, используя гуманные методы работы с лабораторными животными. До введения и в конце опыта определяли массу животных. Для изучения динамики опухолевого роста у мышей леченых и контрольных групп измеряли объем опухолей в 3-х проекциях в начале опыта и затем каждые 5 дней вплоть до умерщвления. Торможение роста опухоли (ТРО) вычисляли по формулам [3] по объему (V) и массе (M) извлеченной опухоли. При изучении влияния препарата на продолжительность жизни животных со штаммом АКАТОН об эффективности проведенной терапии судили по увеличению продолжительности жизни (УПЖ) по формулам [3]. О переносимости лечения судили по гибели мышей, для косвенной оценки возможной гематотоксичности у павших и умерщвленных мышей определяли массу селезенки.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке по методу Стьюдента – Фишера применительно к экспериментальным исследованиям (Лакин Г.Ф., 1973) в модификации М.Д. Машковского. Достоверными считали результаты, удовлетворяющие $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Результаты изучения «острой» токсичности нового соединения, а также таксола и этопозид, при внутрибрюшинном применении на беспородных мышах

представлены в таблице 1. Для таксола в литературе была найдена МПД, равная 12,5 мг/кг [8], которую мы повторили и уточнили для мышей линии BALB и беспородных (12 мг/кг). Для этопозид нами была установлена LD_{50} (150 мг/кг) и его MPD_{10} (15 мг/кг), с которыми мы проводили эксперименты.

Таблица 1
Токсические дозы К-19, колхамина и колхицина для мышей

Вещество	Токсические дозы, мг/кг				
	ЛД16	ЛД50	ЛД84	ЛД5	МПД10
К-19	270	350	490	210	40
Колхамин	38	56,0	73	30,0	2,0
Колхицин	2,7	3,9	5,1	2,0	0,4
Таксол					12,5
Этопозид		150			15

Из таблицы 1 видно, что новое вещество К-19 относится к малотоксичным веществам (IV класса токсичности) [5], оно в 6-7 раз менее токсично, чем колхамин, а также менее токсичен по МПД, чем таксол и этопозид.

В опыте с лечением опухоли АКАТОЛ (табл. 2) новый препарат К-19 в разовой дозе 35 мг/кг был более эффективным, чем таксол и этопозид. Наблюдалось полное торможение роста опухолей, гибели мышей не было, несколько (на 5,7%) снизилась масса животных, более значительно уменьшалась масса селезенки (на 22,2%). Препараты сравнения показали следующие результаты: таксол в дозе 12 мг/кг оказал активность в 95/76% (по объему и массе), отмечалось 33,3% регресса опухолей. Этопозид проявил активность в 97/89%, при 66,7% регресса опухолей. Таксол и этопозид хуже переносились животными, что проявлялось гибелью одного (в случае этопозид) и 2-х (в случае таксола) мышей в группах, уменьшением массы селезенки на 36-44% в сравнении с контролем и снижением массы тела при воздействии этопозид на 13%.

При лечении мышей со штаммом АКАТОН препарат К-19 применялся в разовой дозе 30 мг/кг (суммарная доза 300 мг/кг). К-19 подавлял рост опухолей на 91/77% (по объему и массе), причем 33,3% опухолей подверглись регрессу. Если в контрольной группе падение массы животного было равно 16,5%, то в опытной группе с препаратом К-19 животные прибавили в массе на 2,5%, но К-19 вызывал снижение массы селезенки на 13,33%. Под действием таксола и этопозид в период с 11-го по 18-й день пало по двое животных из опытных групп. Таксол в дозе 12,5 мг/кг оказался активным в 75/50% (по объему и массе), отмечено 17% регресса опухолей.

Этопозид в дозе 15 мг/кг проявил максимальную из всех примененных препаратов активность в 99/97%, причем 66,6% опухолей регрессировало. Таксол более резко, чем в других группах снижал массу животных (на 29,7%), селезенка стала меньше чем в контроле на 28,33%, этопозид, как и препарат К-19, способствовал увеличению массы животных (на 11,53%) после проведенного лечения, однако наиболее резко в этой группе уменьшалась масса селезенки (табл. 3).

Таблица 2
Противоопухолевая активность препарата К-19, таксола и этопозид на штамме АКАТОЛ

Препарат (разовая доза, мг/кг)	% уменьшения (-) или увеличения (+) массы мышей	Объем опухоли, см ³	Масса опухоли, г	% ТРО по объему/массе	% регресса	Масса селезенки, г и % изменения к контролю
К-19 (35)	-5,74	0	0,01±0,001*	100/100	100	0,28±0,06 -22,2%
Таксол (12)	-13,15	0,76±0,078*	0,85±0,16*	95/76	33,3	0,23±0,05 -36,1%
Этопозид (15)	+7,51	0,35±0,042*	0,3±0,01*	97/89	66,7	0,20±0,04* -44,4%
Контроль	+21,79	3,16±0,28	2,76±2,3	-		0,36±0,10

Примечание. * – $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 3
Противоопухолевая активность препарата К-19, таксола и этопозид на штамме АКАТОН

Препарат (разовая доза, мг/кг)	% уменьшения (-) или увеличения (+) массы тела мышей	Объем опухоли, см ³	Масса опухоли, г	% ТРО по объему/массе	% регресса	Масса селезенки, г и % изменения к контролю
К-19 (30)	+2,5	0,46±0,022*	0,46±0,09*	91/77	33,3	0,52±0,17* -13,3%
Таксол (12,5)	-29,7	1,31±0,032*	0,99±0,19*	75/50	17	0,43±0,09* -28,3%
Этопозид (15)	+11,5	0,006±0,0012*	0,067±0,005*	99/97	66,6	0,30±0,07* -50%
Контроль	-16,5	5,24±0,71	1,96±0,34			0,60±0,12*

Примечание. То же, что и к табл. 2.

На мышях с саркомой 180 (табл. 4) препарат К-19, примененный в разовой дозе 40 мг/кг (суммарная доза 400 мг/кг), вызвал торможение роста опухоли на 100/92%, при этом наблюдалось 67% регресса опухолей. К-19 способствовал значительному

увеличению массы животных (на 41%), массы селезенки на 68% по сравнению с контролем. Препараты сравнения показали следующие результаты: таксол в дозе 12 мг/кг оказал активность в 95/85%, регресс опухолей наблюдался у 50% животных.

Таблица 4
Противоопухолевая активность препаратов на штамме саркома 180

Препарат (разовая доза, мг/кг)	% уменьшения (-) или увеличения (+) массы тела мышей	Объем опухоли, см ³	Масса опухоли, г	% ТРО по объему/массе	% регресса	Масса селезенки, г и % изменения к контролю
К-19 (40)	+41	0,002±0,001*	0,127±0,04*	100/92	66,6	0,470±0,13 +68%
Таксол (12)	-4,10	0,046±0,006*	0,235±0,034*	95/85	50	0,288±0,12 +2,9%
Этопозид (15)	+6,53	0,083±0,011*	0,203±0,053*	91/88	50	0,280±0,03 0%
Контроль	-10,28	0,919±0,24*	1,566±0,41			0,280±0,04

Примечание. То же, что и к табл. 2.

Этопозид проявил активность в 91/88%, причем 50% опухолей регрессировало. Таксол и этопозид хуже переносятся животными, что проявлялось в гибели одного животного в каждой группе, однако не наблюдалось снижения массы селезенки и резкого снижения массы мышечной.

Была проведена оценка противоопухолевого эффекта К-19 по увеличению продолжительности жизни (УПЖ) на мышцах с опухолью АКАТОН, а также определено количество полного регресса опухолей через 90 дней после окончания курса терапии.

Животным со 2-го по 11-й день после перевивки опухолей вводили препараты в дозах, указанных в таблице 5. Каждые 5 дней замеряли объемы опухолей и время гибели животных, наблюдения вели в течение 90 дней после окончания введения препаратов. Через 102 дня у оставшихся животных определяли отсутствие опухоли при патологоанатомическом вскрытии. В контрольной группе (табл. 5.) все

животные пали к 29-му дню, СПЖ составила 23,16 дня. В группе с применением К-19 по одному животному пало на 52-й и 56-й дни, к 102-му дню 4 животных были живы, опухоли у них отсутствовали. СПЖ составила 86 дней, процент УПЖ был равен 258,38, количество регрессировавших опухолей через 90 дней наблюдения составило 66,67%.

В группе с применением таксола по одному животному пало на 22-й, 24-й и 90-й дни, 3 животных были живы и без опухолей, СПЖ составила 73,67 дней, % УПЖ равен 218,08, количество регрессировавших опухолей равнялось 50%. В группе с применением этопозидом к 102-му дню 2 животных были живы, СПЖ составила 46,83 дня, % УПЖ равен 102,22, количество регрессировавших опухолей – 33,34%. Таким образом, наиболее действенным по % УПЖ и количеству регрессировавших опухолей был препарат К-19.

Таблица 5

Влияние препаратов на продолжительность жизни животных с опухолью АКАТОН

Препарат	Доза, мг/кг	Кол-во животных в группе	Дни падежа и >кол-во выживших после 90 дней	СПЖ, день	УПЖ, %	Т/С, %
Контроль		6	16-1 22-1 24-3 29-1	23,16	-	
К-19	40	6	52-1 56-1 >102-4	86,00	258,38	371,33
Таксол	12	6	22-1 24-1 90-1 >102-3	73,67	218,08	318,09
Этопозид	15	6	14-1 18-1 21-1 24-1 >102-2	46,83	102,22	218,28

Заключение

При разработке нового противоопухолевого препарата необходимо провести его сравнение с известными противоопухолевыми препаратами, как правило, близкого класса, в данном случае с тубулининтерактивными препаратами таксолом и этопозидом, с которыми сравнивается К-19 [7]. Исследования механизма действия К-19 показало, что этот препарат обладает рядом повреждающих опухоли свойств, в частности митотической активностью. У К-19 митотическая активность, обусловленная воздействием на тубулины, выше, чем у исходного колхамина [3]. Препарату присуща в высокой степени алкилирующая активность: К-19 ингибируют синтез ДНК и РНК опухоли АКАТОЛ соответственно на 83,7 и 66,5%. К-19 способствует межнуклеосомной деградации и фрагментации ДНК в виде шлейфа или «лесенки» при электрофорезе ДНК, ингибирует топоизомеразы I и II. Такая фрагментация ДНК связана с протеолитическим расщеплением специфического белка топоизомеразы II. Полученные ре-

зультаты совпадают с данными о межнуклеосомной деградации ДНК и активности топоизомераз, а также об индукции препаратом апоптоза [3]. Все эти данные обуславливают высокий противоопухолевый эффект К-19, полученный в экспериментах на животных.

Имеется еще ряд особенностей воздействия К-19. Чем более подавляется новыми препаратами активность топоизомераз и стимулируется р53 – индуктор апоптоза, тем выше вызываемая им способность преодоления лекарственной устойчивости, причем выше, чем у этопозидом и доксирубицином. При этом способность к стимуляции КОЕс, которая обеспечивает образование гемопозитических и иммунных клеток, может защищать организм от его интенсивного цитотоксического действия [3].

В опытах на мышцах с 3-мя штаммами солидных перевиваемых опухолей новый препарат К-19 проявил лучшие показатели «острой» токсичности (МПД=40 мг/кг, ЛД₅₀=350 мг/кг) и противоопухолевой активности при 10-кратном внутрибрюшинном

введении в разовых дозах 40, 35 и 30 мг/кг с ТРО=91-100% ($p<0,05$), чем таксол и этопозид, а также в опыте по увеличению продолжительности жизни на штамме АКАТОН. В сравнении с таксолом и этопозидом К-19 на 5-10% эффективнее по ТРО и более значительно по УПЖ, а уровень побочных эффектов ниже, чем у препаратов сравнения.

Выявленные свойства нового производного колхамина К-19 позволяют считать его перспективным для продвижения в клинику. Он может быть полезен как для лечения солидных опухолей при парентеральном введении, так и рака кожи при наружном применении.

Литература

1. Балицкий К.П., Воронина А.А. Лекарственные растения в терапии злокачественных опухолей. – Ростов, 1976. – С. 66-136.
2. Еникеева З.М., Ибрагимов А.А. Новый класс цитостатиков со стимуляцией колониеобразующих единиц на селезенке (КОЕс). – Ташкент: Fan va texnologiya, 2016. – 173 с.
3. Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ; Составители Е.М. Трещалина и др.// Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ; Под общ. ред. А.Н. Миронова. – М., 2012. – С. 640-654.
4. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний; Под ред. Н.И. Переводчиковой. – М., 2013. – 511 с.
5. Сидоров К.К. Токсикология новых промышленных химических веществ. – М.: Медицина, 1973. – Вып. 3. – 47 с.
6. Bombardelli E. Colchicine-skeleton Compounds, Their Use as Medicaments and Compositions Containing Them // US Pat. 6.080.739, 2000.
7. Ridel J., Jatrot M., Picot M. et al. Therapeutic response to taxol of six human tumors xenografted into nude mice // Cancer Chemother. Pharmacol. – 1986. – Vol. 17, №2. – P. 137-142.
8. Shi Q., Chen K., Morris-Natschke S.L., Lee K.-H. Recent Progress in the Development of Tubulin Inhibitors as Antimitotic Antitumor Agents // Curr. Pharmac. Des. – 1998. – №4. – P. 219-248.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ КОЛХАМИНОЛА (К-19) И ТАКСОЛА И ЭТОПОЗИДА

Абдирова А.Ч., Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Ибрагимов А.А., Тилляшайхов М.Н.

Цель: сравнительная оценка «острой» токсичности и противоопухолевой активности *in vivo* нового производного колхамина К-19. **Материал и методы:** К-19 на 2-3-й дни после перевивки опухоли вводили мышам внутривентриально ежедневно 10-кратно в разовых дозах 40, 35 и 30 мг/кг, препараты сравнения таксол и этопозид – в известных терапевтических дозах. Результаты оценивали по стандартным критериям: LD_{50} (МПД) и LD_{50} ТРО и УПЖ. Результаты: К-19 оказался малотоксичным для мышей ($МПД=210$ мг/кг, $LD_{50}=350$ мг/кг) и высоко активным на 3-х опухолях АКАТОНе, АКАТОЛе и Саркоме S180, ТРО=91-100%, в том числе и по увеличению продолжительности жизни на штамме АКАТОН с УПЖ=258% ($p<0,05$). По сравнению с таксолом и этопозидом К-19 оказался на 5-10% эффективнее по ТРО и на 40-140% по УПЖ. **Выводы:** новое производное колхамина К-19 отличается более низкой токсичностью, чем таксол и этопозид и высокой противоопухолевой активностью, что позволяет считать его перспективным для продвижения в клинику. Он может быть полезен как для лечения солидных опухолей при парентеральном введении, так и рака кожи при наружном применении.

Ключевые слова: перевиваемые опухоли мышей, колхамин, новое производное К-19, таксол, этопозид.



ПРОЯВЛЕНИЯ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Ахмедова С.М., Миршарапов У.М., Усманов Р.Ж., Содикова З.Ш., Абдукодирова Н.Х.

ТАЖРИБАВИЙ ҚАНДЛИ ДИАБЕТДА ҚОН -ТОМИР АСОРАТЛАРИНИ ЮЗАГА КЕЛИШИ

Ахмедова С.М., Миршарапов У.М., Усманов Р.Ж., Содикова З.Ш., Абдукодирова Н.Х.

MANIFESTATIONS OF VASCULAR COMPLICATIONS IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Akhmedova S.M., Mirsharapov U.M., Usmanov R.J., Sodikova Z.Gh., Abdukodirova N.X.

Ташкентская медицинская академия

Мақсад: ошқозон ости беши ва каламушнинг орқа оёқларининг қон-томирларини тажрибавий қандли диабетда морфологик ўзгаришини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** 4-6 ойлик 90 та оқ каламушлар текширилди. Ошқозон ости беши ва каламушнинг орқа оёқларининг тажрибавий қандли диабет таъсирида морфологик ўзгаришлари текширилди. Қандли диабет модели каламушларга интраперитонеал стрептозотоцин (60 мг/тана вазнига) юбориш орқали эришилди. **Натижалар:** назорат ва тажриба гуруҳидаги каламушларнинг оғирлиги солиштирилганда тажриба гуруҳидаги каламушларнинг оғирлиги ўсишдан орқада қолиши аниқланди. Тажрибанинг ҳамма даврида ошқозон ости безининг оролчаларида сезиларли лимфоцитар инфильтрация кузатилди. Қон-томирларинг морфологик текшируви натижада тажриба гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан қон-томирларнинг деворида ўзгаришлар аниқланди. Қон-томирлар деворидаги деструктив ўзгаришлар тажрибанинг илк кунлариданоқ аниқланди. **Хулоса:** олинган натижаларнинг хулосаси қандли дабет натижада ошқозон ости безида ва қон- томирларда морфологик ўзгариши юзага келиши аниқланди.

Калит сўзлар: қандли диабет, стрептозотоцин, ошқозон ости беши, қон- томирлар.

Objective: The morphological and functional disorders of the pancreas and blood vessels of the lower limb of rats with experimental diabetes mellitus. **Material and methods:** The object of the study were 90 white rats at the age of 4-6 months. The morphological changes of the pancreas and the walls of blood vessels of the lower limb in experimental diabetes mellitus. Model of experimental diabetes reproduced by single intraperitoneal administration of streptozotocin Wistar rats at a dose of 60 mg/kg. **Results:** Comparison of the mass of bodies of rat control and experimental group showed that during the experiment, the experimental group of rats had plenty in development compared to the control group by 1.7 times. In all the experiments in terms of pancreatic islets was observed moderate lymphocytic infiltration. Morphological examination of the vessels in different time postnatal ontogenesis demonstrated that compared with the control group in the form of changes in the delay of progression and formation of individual components vascular wall. Destructive changes in the arterial wall marked us all experimental animals from the early days after the experiment. **Conclusion:** The results indicate that the type 1 diabetes the pancreas causes changes and limbs.

Key words: diabetes, streptozotocin, pancreas, blood vessels.

Сахарный диабет (СД), который в настоящее время имеет масштабы неинфекционной эпидемии, представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Это обусловлено тяжестью его течения, большим количеством осложнений [1,2,5]. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире насчитываются более 220 млн больных СД [1], 10-20% из них – больные СД 1-го типа [4]. В 2005 года СД стал причиной смерти 1,1 млн человек по всему миру [3], а в период с 2005 по 2030 гг. эксперты ВОЗ ожидают значительное увеличение этого показателя.

Диабетические ангиопатии – основное проявление сахарного диабета. Они представляют собой генерализованное поражение артериол, капилляров и венул, которое определяет клиническое течение и прогноз заболевания и являются самой частой причиной смерти.

В мире ежегодно выполняется свыше 2,7-4,5 млн высоких ампутаций по поводу диабетических поражений нижних конечностей. Микрососудистые осложнения, характерные для сахарного диабета, реализуются путем развития эндотелиальной дисфункции. Понимание механизмов неблагоприятных изменений, возникающих в организме при сахарном

диабете, является актуальной проблемой современной медицины. Для разработки способов коррекции, которые могли бы нивелировать последствия осложнений СД, надо знать, какие механизмы нарушаются при этом.

Цель исследования

Изучение морфофункциональных нарушений сосудов нижней конечности крыс при экспериментальном сахарном диабете (ЭСД).

Материал и методы

Объектом исследования служили 90 белых крыс-самцов линии Wistar с начальной массой $180 \pm 2,64$ г в возрасте 4-6 месяцев. Модель экспериментального сахарного диабета воспроизводили однократным интраперитонеальным введением стрептозотоцина в 0,1 М цитратном буфере pH 4,5 в дозе 60 мг/кг. Определение глюкозы крови из хвостовой вены проводили глюкозооксидазным методом. От непосредственного действия стрептозотоцина погибло 3 животных. Не чувствительными оказалось 2 крысы. Для дальнейшего исследования использовали только крыс с повышенным уровнем глюкозы (>11 ммоль/л). Животных забивали через

5, 15, 30, 60 и 90 дней после начала эксперимента. Для изучения поджелудочной железы и сосудов задних конечностей как у интактных животных, так у крыс с ЭСД применялись окрашивание гистологических препаратов гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону и Вейгерту. Использовалась также рентгеновазография сосудов. Математическую обработку данных осуществляли с помощью прикладных программ Microsoft Excel 2010 в разделе описательной статистики, определения стандартных отклонений и сравнения выборок с определением средней арифметической M , средней ошибки относительных величин m и коэффициента достоверности разности t .

Результаты и обсуждение

В начале эксперимента достоверных различий в массе животных экспериментальной и контрольной групп не было. В течение эксперимента масса крыс экспериментальной группы была меньше, чем в контрольной группе в 1,7 раза. При этом темп увеличения массы крыс контрольной группы составлял 50%, у крысят экспериментальной группы – 21%.

Развитие экспериментального сахарного диабета у подопытных животных сопровождалось стойкой гипергликемией. Уровень глюкозы в крови крыс с СД повышался до $19,4 \pm 4,3$ ммоль/л по сравнению с $5,2 \pm 1,1$ ммоль/л в группе контроля. Уровень глюкозы в крови у крыс с ЭСД на 5-й день после ведения стрептозотоцина достоверно превосходил контроль в 3,2 раза. В течение последующих дней уровень сахара в крови крыс экспериментальной группы также оставалось стабильно высоким – 15,9 ммоль/л, практически не меняясь ($\pm 0,38$ ммоль/л) по сравнению с 5-м днем исследования. При этом максимального значения уровень гликемии натошак достиг к 30-му дню исследования, составив 19,4 ммоль/л.

При микроскопическом исследовании поджелудочной железы крыс экспериментальных крыс установлены дегенеративные и деструктивные изменения ее ткани, особенно эндокринной части – островков Лангерганса. Уже на 5-й день ЭСД наблюдался отек междольковой соединительной ткани. На 60-й день эксперимента отмечались некротические изменения β -клеток, которые усилились к 90-му дню эксперимента.

Во всех сроках эксперимента в панкреатических островках отмечалась умеренная лимфоцитарная инфильтрация. Капилляры островков были резко полнокровны, эндокриноциты, расположенные в центральных зонах, некротизированы, а расположенные в периферических отделах островки гипертрофированы. Объемная доля островков по сравнению с крысами контрольной группы была уменьшена на 25%. Инсулин-позитивные клетки располагались поодиночке или в виде мелких скоплений в центральных отделах островков вокруг полнокровных капилляров. По сравнению с контролем происходило значительное уменьшение площади, занимаемой в эндокриноцитами, во всех зонах поджелудочной железы

Данные рентгеновазографии показали, что у всех животных экспериментальной группы в те-

чение 5 суток после экспериментального моделирования сахарного диабета заметно расширились внутримышечные артериальные сосуды в мышцах голени и кожи. Так, в ранние сроки (5-15 дн.) наблюдения прогрессируют воспалительно-деструктивные изменения в сочетании с невыраженными атрофическими процессами.

Морфологическое исследование сосудов в различные сроки постнатального онтогенеза выявило изменения в виде задержки развития и формирования отдельных компонентов стенки сосудов. Деструктивные изменения в стенке артерий у всех подопытных животных отмечались с первых дней эксперимента. Они характеризовались истончением стенки и расширением просвета сосуда, редким расположением ядер эндотелия, десквамацией отдельных эндотелиальных клеток в просвет сосуда. Мышечный слой растянут, состоит на 1-го ряда клеток. Отмечается также фрагментация внутренней эластичной мембраны. На 30-й день эксперимента в стенках микрососудах преобладают склеротические и деструктивные изменения. Стенка артериол утолщена в результате увеличения базальной мембраны и широкой окружающей соединительной ткани. В средней оболочке внутримышечных сосудов выявляется сеть тонких волоконцев, соединяющих внутреннюю и наружную эластические мембраны. Фрагменты эластических мембран пополняются новыми эластическими элементами. Сами мембраны несколько утолщаются. Стенка венул также утолщена и деформирована из-за гиперхромазии эндотелиальных клеток и базальной мембраны.

На 60-й день постнатального онтогенеза морфологические изменения в стенках сосудов приобретают хроническое течение и проявляются склеротическими и дегенеративными изменениями. Эндотелиальный слой интимы представлен уплотненными клетками, в других отмечается наслоение и значительное выбухание в сторону просвета сосуда. Базальная мембрана извилиста, неравномерно утолщена и интенсивно окрашена эозином, местами тонкая и сливается с волокнистыми структурами межклеточной соединительной ткани. В поздних сроках эксперимента на стопе конечности наблюдается выпадение шерсти и десквамация эпидермиса. На 90-й день после начала эксперимента появлялись трофические язвы различных размеров в области пятки или на тыльной поверхности стопы и пальцах.

Гистологическими и гистохимическими исследованиями у всех подопытных животных с первых дней после ЭСД выявлены деструктивные изменения в стенках внутримышечных сосудов. Сосуды кровенаполнены, их стенки истончены, просвет расширен. Многие клетки эндотелия набухшие, ядра клеток редко расположены, некоторые из них десквамированы в просвет сосуда. Мышечный слой сосудов растянут, состоит из 1-2-х рядов клеток. Внутренняя эластическая мембрана истончена, местами фрагментирована. У животных в первые дни эксперимента деструктивные изменения стенок внутримышечных сосудов менее выражены. ШИК-реакция у

животных экспериментальной группы положительная, причем у 30- и 90-дневных животных резко положительная.

В последующие сроки (до 30-60 дн.) наблюдаемые сосудистые и тканевые изменения прогрессируют. Увеличивается количество спастически суженных сосудов. Часто встречаются мало- и бессосудистые зоны, слепо заканчивающиеся капилляры, особенно на участках, подверженных атрофическим изменениям. Однако нужно отметить, что в венозном русле застойные явления заметно выражены. Подобная картина гемодинамических нарушений приводит к выраженным морфологическим изменениям тканевых структур.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что сахарный диабет 1-го типа приводит к изменениям сосудов и мышц конечностей. В ранние сроки развития сахарного диабета отмечаются функциональные изменения, а в последующих сроках эксперимента структурные изменения связаны с нарушениями тканевого метаболизма.

Литература

1. Блинова Е.В. и др. Морфофункциональная характеристика миокарда при экспериментальном повреждении сердца на фоне сахарного диабета и действия цитопротекторов // Вестн. новых мед. технологий. – 2013. – Т. 20, №4. – С. 78-82.
2. Миршарапов У.М., Примова Г.А., Сагдуллаева М. и др. Морфология сосудов нижней конечности в условиях ишемии и на фоне экспериментального диабета // Вестн. ТМА. – 2014. – №2. – С. 34-37.
3. Миршарапов У.М., Садикова С.Ш. Морфология сосудов нижней конечности при аллоксановом диабете // Морфология. – 2012. – №3. – С. 105.
4. Павличенко С.Н., Кудрявцева Э.В., Арзамасцева Н.Е., Арзамасцев Е.В. Особенности фармакологического и токсического действия адrenoблокаторов при эксперимен-

тальном стрептозотоциновом сахарном диабете // Кардиол. вестн. – 2010. – №2. – С. 31-36.

5. Tack C.J., van Gurp P.J., Holmes C., Goldstein, D.S. Local sympathetic denervation in painful diabetic neuropathy // Diabetes. – 2002. – Vol. 51, №12. – P. 3545-3553.

ПРОЯВЛЕНИЯ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Ахмедова С.М., Миршарапов У.М., Усманов Р.Ж., Содинова З.Ш., Абдукодирова Н.Х.

Цель: изучение морфофункциональных нарушений сосудов нижней конечности крыс при экспериментальном сахарном диабете **Материал и методы:** эксперимент проведен на 90 белых крысах в возрасте 4-6 месяцев. Модель экспериментального сахарного диабета воспроизводили однократным интраперитонеальным введением стрептозотоцина крысам Wistar в дозе 60 мг/кг. **Результаты:** во всех сроках эксперимента в панкреатических островках отмечалась умеренная лимфоцитарная инфильтрация. Морфологические исследования сосудов в различные сроки постнатального онтогенеза выявили изменения в виде задержки развития и формирования отдельных компонентов стенки сосудов. Деструктивные изменения в стенке артерий отмечались у всех подопытных животных с первых дней после эксперимента. **Выводы:** полученные результаты свидетельствуют о том, что сахарный диабет 1-го типа приводит к изменениям поджелудочной железы и сосудов конечностей.

Ключевые слова: сахарный диабет, стрептозотцин, поджелудочная железа, сосуды.



РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРФОРАЦИЙ ЖЕЛУДКА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Абдусаматов Б.З., Салимов Ш.Т., Вахидов А.Ш., Умаров К.М., Рустамова М.Ш.

МУДДАТИДАН ОЛДИН ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРДА ОШҚОЗОН ПЕРФОРАЦИЯСИНИ ХИРУРГИК ДАВОЛАШ НАТИЖАЛАРИ

Абдусаматов Б.З., Салимов Ш.Т., Вахидов А.Ш., Умаров К.М., Рустамова М.Ш.

THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PERFORATION OF THE STOMACH IN PREMATURE INFANTS

Abdusamatov B.Z., Salimov Sh.T., Vakhidov A.Sh., Umarov K.M., Rustamova M.Sh.

Ташкентская медицинская академия, Республиканский научно-практический центр малоинвазивной и эндовизуальной хирургии детского возраста

Мақсад: муддатидан олдин туғилган чақалоқларда ошқозон перфорацияси хуругик йўл билан даволашни такомиллаштириш. **Материал ва усуллар:** мақолада 2015-2019 йилларда Республика болалар ва гигиена илмий-амалий марказининг болалар жарроҳлиги бўлимида бўлган муддатидан олдин туғилган чақалоқларнинг ошқозони спонтан перфорацияси ҳолатлари 17 ҳолатда таҳлил қилинади. Меъда перфорациясининг ривожланган перитонитида хирургик тактика шунини кўрсатадики, шошилиш равишида лапароцентез ва қорин бўшлиғи дренажлаш энг мақбул ва кам жароҳатланишдир. Барча беморлар перитонит босқичида болалар жарроҳлиги бўлимига ётқизилган. Янги туғилган чақалоқларнинг ёши 2 дан 40 кунгача (ўртача 8,1 кун). **Натижалар:** кейинги даврда қисқа муддатли интенсив даво қилиниб беморнинг умумий аҳоли қисман барқарорлашгандан сўнг, иккинчи босқич радикал операция бажариш керак. Шу билан бирга агар иложи бўлса қўйидаги хирургик тактикалар таклиф этилади: диагностика лапароскопия-ошқозон перфорациясини тикиш, қорин бўшлиғини санацияси ва дренажлаш. Муаллифларнинг ошқозон перфорациясида лапароскопик усулда бартараф қилиш операцияларининг 70 фоизи муаффақиятли кечган. **Хулоса:** тадқиқот материалларини таҳлил қилинаётганда, ошқозон перфорацияси билан муддатидан олдин туғилган чақалоқнинг вазни ва туғилиш муддати каби прогностик омиллар халокатли натижаларга сезиларли таъсир кўрсатади, яъни тана вазни қанча кўп бўлса, ўз вақтида ташхис қўйилса, хирургик даволашнинг ижобий натижаси ичун имконият кўпроқ бўлади.

Калим сўзлар: ошқозон перфорацияси, вақтидан олдин туғилган чақалоқлар, хирургик даво.

Objective: To optimize the results of surgical treatment of perforations of the stomach in premature infants. **Material and methods:** The work is based on the analysis of the results of the examination and treatment of 17 premature newborn babies with perforation of the stomach, who were in the department of pediatric surgery of the Republican Scientific and Practical Center for Children and Children in 2015-2019. All patients were taken to the department of pediatric surgery at the stage of peritonitis. The age of newborns is from 2 to 40 days (an average of 8.1 days). **Results:** The results of surgical treatment of gastric perforations complicated by peritonitis show that emergency laparocentesis and abdominal drainage are the most optimal and less traumatic surgical treatment tactics. Then, after a short intensive preoperative preparation, relative stabilization of the general condition of the patient by the second stage, it is necessary to perform a radical operation. Moreover, if possible, we offer the following operational tactics: diagnostic laparoscopy - suturing of the perforation of the stomach, debridement and drainage of the abdominal cavity. Laparoscopic suturing of the perforation of the stomach was successful in 70% of laparoscopic operations. **Conclusions:** A significant impact on the lethal outcome of such prognostic factors as body weight and the age of the newborn with perforation of the stomach: the greater the body weight, the diagnosis is timely established, the higher the chances of a favorable outcome of surgical treatment.

Key words: gastric perforation, premature infants, surgical treatment.

В последние годы отмечается отчетливая тенденция к увеличению случаев перфораций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у новорожденных детей, обусловленных некротическим энтероколитом (НЭК) [2,6]. Клиническое течение перфораций ЖКТ у новорожденных очень тяжелое, сопровождается перитонитом, синдромом высокого внутрибрюшного давления и полиорганной недостаточности [2,9]. Перитонит при перфорации желудка и кишечника сопровождается высокой летальностью, которая достигает 65-80% [2,4,7].

Установлено, что лапароцентез и дренирование брюшной полости в качестве предварительного этапа способствует снижению относительного риска развития неблагоприятного исхода на 42,8%, снижению абсолютного риска на 21,4% [4]. Клинический эффект лапароцентеза и дренирования брюшной полости обусловлен устранением высокого внутрибрюшного давления, патофизиологическими проявлениями которого являются нарушение легочной вентиляции вплоть до развития острой дыхательной недостаточности, острая почечная недостаточность, снижение сердечного выброса и снижение ме-

зентерального кровообращения [4,9]. В дополнение к указанному высокое внутрибрюшное давление может привести к ишемии кишечника и передней брюшной стенки, венозному стазу и повышению внутричерепного давления [3-5].

Цель исследования

Оптимизация результатов хирургического лечения перфораций желудка у недоношенных новорожденных.

Материал и методы

Работа основана на анализе результатов обследования и лечения 17 недоношенных новорожденных детей с перфорацией желудка, находившихся в отделении детской хирургии РНПЦМиЭХДВ в 2015-2019 гг. Диагноз был выставлен на основании общеклинических, лабораторных методов исследования, обзорной рентгенографии и УЗИ брюшной полости. Все больные были доставлены в отделение детской хирургии на стадии перитонита. Возраст новорожденных варьировал от 2 до 40 дней (в среднем – 8,1 дня). Из анамнеза у 65% обследованных клинические симптомы перфорации и перитонита начинались в первые 4 суток жизни, у остальных – на второй неделе жизни. Все новорожденные были недоношенными, масса тела при рождении от 970 до 2410 г, 2 (11,7%) из них были глубоко недоношенными, III степень недоношенности была установлена у 4 (23,5%), II степень у 5 (29,4%), I степень у 6 (35,3%). Девочек было 9 (52,9%), мальчиков 8 (47,1%).

При поступлении в отделение хирургии новорожденных общее состояние больных оценивалось как крайне тяжелое. У всех пациентов были выражены признаки эксикоза – токсикоза, дыхательных расстройств и сердечно-сосудистой недостаточности, выраженные признаки поражения ЦНС были установлены у 7 (41,2%). При изучении анамнеза было установлено, что 88,2% новорожденных перенесли хроническую внутриутробную гипоксию, 76,5% – острую асфиксию в родах. Сопутствующие заболевания были представлены респираторным дистресс-синдромом, внутриутробной пневмонией (ВУИ), внутриутробное инфицирование, сепсис был установлен у всех наблюдаемых нами детей.

Результаты и обсуждение

Все недоношенные новорожденные, поступившие в нашу клинику, имели рентгенологические признаки пневмоперитонеума. Специфичность этого рентгенологического признака как показатель критерия к оперативному лечению составила более 90%. Сниженное газонаполнение кишечника и наличие жидкости в брюшной полости как признак скрытой перфорации кишки и развивающегося перитонита установлены у 2 (11,7%) больных. Прикрытие перфорационного отверстия петлями кишечника или пенетрация язвы в переднюю брюшную стенку наблюдались у 2 (11,7%) новорожденных.

Абсолютные клинические показания к оперативному лечению, такие как гиперемия, отек передней брюшной стенки, сильная постоянная боль при пальпации живота и признаки перитонита, имели место у всех обследованных. Лапароцентез и дрени-

рование брюшной полости с использованием местной анестезии с целью декомпрессии в экстренном порядке были выполнены у 15 (88,3%) новорожденных в течение часа после поступления в отделение хирургии. Разрез кожи длиной не более 5 мм производился в левом нижнем квадранте живота. Полость брюшины вскрывали путем прокола брюшной стенки зажимом типа «москит». Воздух и патологическое содержимое эвакуировались через рану и дренажную трубку, помещенную в брюшную полость.

Предоперационная подготовка к радикальному вмешательству включала подбор адекватных параметров вентиляции легких, обеспечивающих нормальный газообмен, коррекцию гемодинамических нарушений, стабилизацию артериального давления, коррекцию электролитных нарушений, кислотно-основного состояния, гиповолемии, восстановление или поддержание диуреза на уровне не менее 1,5-2,0 мл/кг/ч, гемо- и плазмотрансфузию (по показаниям), внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия.

Критериями нормализации состояния являлись восстановление диуреза, появление пульса на периферических артериях, улучшение показателей артериального давления, сатурации (SpO_2 не менее 90-94%). Время дооперационной подготовки составило от 2 до 12 часов с момента поступления ребенка в стационар (в среднем $7,95 \pm 1,22$ ч).

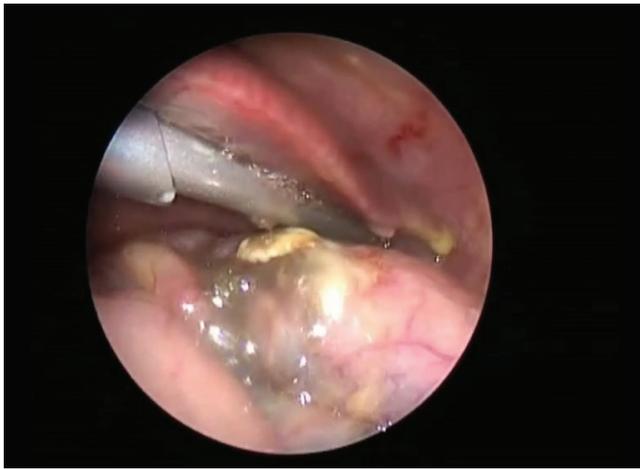
Оперативное лечение при перфорациях желудка заключалось в иссечении некротизированных тканей в пределах здоровых участков, (атипичная резекция стенки желудка) ушивание дефекта двухрядным швом, санация и дренирование брюшной полости, заведение чрезназально двух зондов: одного – в желудок для декомпрессии, другого – в тощую кишку для проведения раннего энтерального кормления.

У 10 (58,8%) новорожденных оперативное лечение начинали с диагностической лапароскопии, которая у 7 (70%) была завершена успешно собственной лечебной лапароскопией. У остальных 3 (30%) вследствие обширности участка некроза стенки желудка и технических трудностей была выполнена конверсия – лапаротомия и традиционное ушивание перфорации.

У 10 (58,8%) новорожденных произведена традиционная операция – лапаротомия, резекция стенки желудка в пределах здоровых тканей с последующим ушиванием дефекта двухрядными швами.

Интраоперационно во время ревизии брюшной полости у 15 (88,3%) больных был установлен разлитой гнойно-фибринозный перитонит, при дальнейшей ревизии на стенке желудка были обнаружены участки истончения в виде «папиросной бумаги», темно-красного или серого цвета, покрытые фибринными пленками (рисунок).

Перфорации желудка у 12 (70,6%) больных локализовались по передней стенке, у 5 (29,4%) – по задней стенке. Размеры перфорации желудка – от 3 до 45 мм. У 15 (88,3%) больных перфорации желудка были единичными, у 2 (11,7%) на стенке желудка было обнаружено 2 перфорации.



Свободные перфорации стенки желудка в брюшную полость, сопровождающиеся пневмоперитонеумом, наблюдались у 15 (88,3%) новорожденных,

прикрытые соседними петлями кишечника без выраженного пневмоперитонеума, были установлены у 2 (11,7%).

В ранний послеоперационный период всем больным проводились следующие обязательные мероприятия: декомпрессия желудка, инфузионная терапия и парентеральное питание, антибактериальная терапия чаще всего включала цефалоспорины 3-4-го поколения и метронидазол, иногда в сочетании с аминогликозидами, также проводилась селективная деконтаминация кишечника, иммуностимулирующая терапия.

Осложнения в послеоперационном периоде наблюдалось у 1 (5,9%) новорожденного – через 2 недели после операции у ребенка стали нарастать явления острой спаечной кишечной непроходимости, вследствие чего были выполнены – релапаротомия, адгезиолизис (табл. 1).

Результаты лечения перфорацией желудка у недоношенных детей, абс. (%)

Таблица 1

Хирургическая тактика	Релапаротомия	Летальный исход	Койко-дни, М±m
Традиционное ушивание перфораций желудка, n=10	1 (10)	6 (60)	16,3±2,1
Лапароскопическое ушивание перфораций желудка, n =7	-	3 (42,8)	13,8±1,5
Всего, %	5,9	52,9	-

Наш небольшой опыт не позволяет достоверно утверждать о преимуществе лапароскопической операции при перфорациях желудка, осложненных перитонитом, но предварительные результаты более обнадеживающие. Так, выживаемость больных, оперированных лапароскопически, несколько выше, чем после традиционных операций (соответственно 57,2 и 40%), а также сокращаются сроки госпитального лечения в условиях стационара (соответственно 13,8±1,5 и 16,3±2,1 койко-дня).

Общая летальность независимо от тактики хирургического лечения перфораций желудка составила 52,9%, умерли 9 больных. У 66,6% новорожденных биологическая смерть была констатирована в течение 1-2 суток после радикальной операции, у

остальных 33,3% смерть наступила на 4-5-е сутки послеоперационного периода.

При патологоанатомическом вскрытии трупов оперированных новорожденных во всех случаях швы, наложенные на дефект стенки желудка, были состоятельными. Основной причиной смерти послужили полиорганная недостаточность и сопутствующая незрелость органов и систем организма новорожденных.

При анализе материала мы обратили внимание на то, что на исход оперативного лечения перфораций желудка влияют и такие прогностические факторы как стадия недоношенности новорожденного – масса тела ребенка при поступлении в отделение детской хирургии и возраст новорожденного на момент установления перитонита (табл. 2).

Влияние некоторых прогностических факторов недоношенных новорожденных с перфорацией желудка на исход лечения

Таблица 2

Показатель	Летальность	Выжившие	p
Масса тела при рождении, г	1645±0,2	1860±0,3	≤0,05
Масса тела при поступлении в отделение хирургии новорожденных, г	1630±0,2	2060±0,2	≤0,05
Возраст на момент установления перфорации, день	11,3± 4,1	6,2±3,2	≤0,05

Сравнение массы тела новорожденных с перфорацией желудка, лечение которых закончилось выздоровлением и летально, выявило следующую зависимость: масса тела новорожденных, лечение которых закончилось летально, была в среднем на 22,3% меньше чем у тех, которые выздоровели (соответственно 1645,8±0,2 г и 2116±0,3 г). Возраст детей на момент установления перфорации желудка, лечение которых закончилось летально и с благоприятным исходом,

также имел достоверное различие – соответственно 11,3±4,1, 6,2±3,2 суток. Таким образом, чем относительно больше масса тела и младше возраст недоношенного новорожденного на момент установления диагноза, тем благоприятнее исход оперативного лечения перфораций желудка у них.

Таким образом, результаты оперативного лечения перфораций желудка, осложнившихся перитонитом, показывают, что более оптимальной и ме-

нее травматичной тактикой хирургического лечения является экстренное выполнение лапароцентеза и дренирования брюшной полости. Затем, после короткой интенсивной предоперационной подготовки, относительной стабилизации общего состояния больного вторым этапом необходимо выполнить радикальную операцию. При этом по возможности предлагаем следующую оперативную тактику: диагностическая лапароскопия – ушивание перфорации желудка, санация и дренирование брюшной полости. Лапароскопическое ушивание перфорации желудка было успешным в 70% лапароскопических операций.

Лапароскопическое ушивание перфорации желудка у недоношенных новорожденных значительно минимизирует травматичность операции и способствует относительному улучшению результатов оперативного лечения. Анализ результатов исследования показал значимое влияние на летальный исход таких прогностических факторов как масса тела и возраст новорожденного с перфорацией желудка: то есть чем больше масса тела, своевременно установлен диагноз, тем больше шансов на благоприятный исход оперативного лечения.

Литература

1. Козлов Ю.А., Ковальков К.А., Чубко Д.М. и др. Стриктуры кишечника у новорожденных после некротизирующего энтероколита (пост некротический энтероколит стриктуры кишечника) // Детская хирургия. – 2016. – Т. 20, №5. – С. 234-239.
2. Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Ковальков К.А. и др. Результаты лечения спонтанной перфорации кишечника у недоношенных детей // Детская хирургия. – 2017. – Т. 21, №6. – С. 284-290.
3. Лахова С.А., Аминова А.И., Ерушова Т.Ю., Гумбатова З.Ф. Некротический энтероколит у недоношенного ребенка с полиэтиологичным генезом заболевания // Вопр. практ. педиатр. – 2018. – №6. – С. 52-57.
4. Подкаменев А.В. Патогенез и лечение язвенно-некротического энтероколита и перфораций желудочно-кишечного тракта у новорожденных: Дис. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2008. – 212 с.
5. De Cou J.M., Abrams R.S., Miller R.S. Abdominal compartment syndrome in children: experience with three cases // J. Pediatr. Surg. – 2000. – Vol. 35, №6. – P. 840-842.
6. Gollin G., Abarbanell A., Baerg J.E. Peritoneal drainage as definitive management of intestinal perforation in extremely low-birth-weight infants // J. Pediatr. Surg. – 2003. – Vol. 38, №12. – P. 1814-1817.

7. Hutson J.M. An epidemic of isolated perforation: how can we stop it? // Pediatr. Surg. Int. – 2004. – Vol. 20, №2. – P. 75-76.

8. Kuremu R.T., Hadley G.P., Wiersma R. Gastro-intestinal tract perforation in neonates // East. Afr. Med. J. – 2003. – Vol. 80, №9. – P. 452-455.

9. Neville H.L., Lally K.P., Cox C.S.J. Emergent abdominal decompression with patch abdominoplasty in the pediatric patient // Pediatr. Surg. – 2000. – Vol. 35, №5. – P. 705-708.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРФОРАЦИЙ ЖЕЛУДКА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Абдусаматов Б.З., Салимов Ш.Т., Вахидов А.Ш., Умаров К.М., Рустамова М.Ш.

Цель: оптимизация результатов хирургического лечения перфораций желудка у недоношенных новорожденных. **Материал и методы:** работа основана на анализе результатов обследования и лечения 17 недоношенных новорожденных детей с перфорацией желудка, находившихся в отделении детской хирургии РНПЦМиЭХДВ в 2015-2019 гг. Все больные были доставлены в отделение детской хирургии на стадии перитонита. Возраст новорожденных – от 2 до 40 дней (в среднем – 8,1 дня). **Результаты:** результаты оперативного лечения перфораций желудка, осложнившихся перитонитом, показывают, что более оптимальной и менее травматичной тактикой хирургического лечения является экстренное выполнение лапароцентеза и дренирования брюшной полости. Затем, после короткой интенсивной предоперационной подготовки, относительной стабилизации общего состояния больного вторым этапом необходимо выполнить радикальную операцию. При этом по возможности предлагаем следующую оперативную тактику: диагностическая лапароскопия – ушивание перфорации желудка, санация и дренирование брюшной полости. Лапароскопическое ушивание перфорации желудка было успешным в 70% лапароскопических операций. **Выводы:** значимое влияние на летальный исход таких прогностических факторов как масса тела и возраст новорожденного с перфорацией желудка: чем больше масса тела, своевременно установлен диагноз, тем выше шансы на благоприятный исход оперативного лечения.

Ключевые слова: перфорация желудка, недоношенные новорожденные, хирургическое лечение.

ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В КРОВИ И ЖЕЛЧИ У БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ ПОСЛЕ ЖЕЛЧЕСОРБЦИИ

Арипова Н.У., Матмуратов С.К., Бабаджанов Ж.К.

QONDA VA SAFRODA INTERLEYKIN-6 KONTSENTRATSIYASINING O'ZGARISHI TABIATI SAFRO SO'RILGANIDAN KEYIN OBSTRUKTIV SARIQLIK BILAN OG'RIGAN BEMORLAR

Арипова Н.У., Матмуратов С.К., Бабаджанов Ж.К.

THE CHANGES IN THE CONCENTRATION OF INTERLEUKIN-6 IN BLOOD AND BILE IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE AFTER BILE SORPTION

Aripova N.U., Matmuratov S.K., Babadjanov J.K

Научный центр хирургии печени и желчевыводящих путей

Maqsad: saraton natijasida kelib chiqqan mexanik sariqlik bilan og'rigan bemorlarda safro sorbsiyasidan foydalalanish safroda va qonda IL-6 kontsentratsiyasining o'zgarishiga ta'sirini o'rganish. **Material va usullar:** shish genezisi bo'lgan 84 bemor kuzatuvda edi. 1-guruh 41 kishidan iborat bo'lib, 2-chi - 43 nafar bemor, ularda teri orqali transhepatik xolangiostomiya qo'llanilgandan so'ng, yangi mahalliy enterosorbent Lignov yordamida safro so'rinishi amalga oshirildi. **Natijalar:** bemorlarning birinchi guruhida qon zardobida teri jigar orqali xolangiostoma qo'llashdan oldin IL-6 kontsentratsiyasi odatdagidan yuqori bo'lib, o'rtacha $152,65 \pm 16,3$ pg/ml ni tashkil qildi. Safroda teri jigar orqali xolangiostoma qo'llanilgandan so'ng darhol bu ko'rsatkich o'rtacha $68,58 \pm 7,24$ pg/ml ni tashkil etdi. Kuzatuv oxirida qondagi IL-6 darajasining boshlang'ichga nisbatan pasayishi 64,4%, safroda esa 54,3% ($P < 0,01$). Ikkinchi guruh bemorlarda, teri jigar orqali xolangiostoma qo'llanilgandan so'ng, qon zardobida IL-6 kontsentratsiyasi o'rtacha $151,52 \pm 14,2$ pg/ml, safroda - $67,43 \pm 9,14$ pg/ml ni tashkil etdi. **Xulosa:** safro sorbsiyasidan foydalanish mexanik sariqlik bilan asoratlangan biliopankreatoduodenal zonadagi o'simta bilan og'rigan bemorlarda yallig'lanish jarayonlari kaskadini keltirib chiqaradigan yallig'lanishli sitokin IL-6 ning qon va safro tarkibidagi miqdorini kamaytirishga yordam beradi.

Kalit so'zlar: biliopankreatoduodenal zonaning o'smalari, obstruktiv sariqlik, endotoksemiya, teri orqali transhepatik xolangiostomiya, interleykin-6, safro so'rinishi.

Objective: The study of the effect of the bile sorption on the change in the concentration of IL-6 in the blood and bile in patients with malignant mechanical jaundice. **Material and methods:** The 84 patients with malignant mechanical jaundice were studied. Patients are divided into two groups. The first group consisted of 41 patients. The second group consisted of 43 patients in whom, after the percutaneous transhepatic cholangiostomy, was performed bilesorption using the new domestic enterosorbent Lignova. The level of IL-6 in serum and bile was determined by the ELISA method (set of production Vector-Best, Novosibirsk, Russia). **Results:** In the first group of patients, the concentration of IL-6 before the percutaneous transhepatic cholangiostomy in the serum was higher than normal, averaging 152.65 ± 16.3 pg/ml. Immediately after the percutaneous transhepatic cholangiostomy in bile, this indicator was on average 68.58 ± 7.24 pg/ml. At the end of the observation, the level of IL-6 decreased in the blood compared to baseline -64.4%, and in bile 54.3% ($P < 0.001$). In the second group of patients, after the percutaneous transhepatic cholangiostomy, the concentration of IL-6 in the serum averaged 151.52 ± 14.2 pg/ml, and in bile - 67.43 ± 9.14 pg/ml. Initially, a high concentration of IL-6 in blood and bile after perform of bile sorption decreased, respectively, by 75.7% (36.81 ± 4.4 pg/ml) and 73.9% (17.57 ± 2.2 pg/ml) from the initial level. Inclusion in the medical complex of bile sorption significantly changed the concentration of IL-6 in the blood serum ($P < 0.01$) and bile. **Conclusion:** The use of bile sorption contributes to a decrease of proinflammatory cytokine IL-6 in the blood and bile as an inducer of endogenous intoxication and a cascade of inflammatory processes in patients with biliopancreatoduodenal zone tumors complicated by mechanical jaundice.

Key words: biliopancreatoduodenal zone tumors, mechanical jaundice, endotoxemia, percutaneous transhepatic cholangiostomy, interleukin-6, bilesorption.

Механическая желтуха (МЖ) относится к наиболее тяжелым осложнениям заболеваний билиарной системы. Клинические проявления и морфофункциональные изменения в печени при МЖ зависят от степени и продолжительности нарушений проходимости магистральных желчных путей. Сохраняющаяся тенденция к возрастанию частоты заболеваний билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ), осложняющихся холестаазом, высокие показатели летальности больных МЖ диктуют необходимость тщательного изучения всех аспектов этой формы хирургической патологии [1].

Ведущими звеньями патогенеза МЖ и холангита являются нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот, транслокация кишечной микрофлоры в кровеносное русло, эндогенная ин-

токсикация, развитие вторичного иммунодефицита и гипоксически-дистрофические изменения в гепатоцитах, приводящих в итоге к развитию печеночной и полиорганной недостаточности. Согласно современным представлениям, при МЖ имеет место дисбаланс в иммунной системе: угнетение клеточного и активация гуморального звена иммунитета (Ступин В.И. и др., 2008). Определяется абсолютная лимфопения, снижение уровня интерлейкина-2, повышение уровня В-лимфоцитов, Т-супрессоров, иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, интерлейкина-6 (ИЛ-6). Необходимо отметить, что само оперативное вмешательство индуцирует иммунодефицитное состояние в организме, которое чаще всего проявляется формировани-

ем гнойно-септических осложнений. У пациентов с МЖ и желчной гипертензией при оперативном вмешательстве усугубляются также дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов и эндогенная интоксикация. Это проявляется резким ростом концентраций интерлейкинов-6 и -10 [3,8,10]. Экспериментальные [2,4,7] и клинические [8,11] исследования выявили повышение уровня ИЛ-6 в плазме крови и других цитокинов при МЖ. По некоторым данным, у больных с опухолями комбинация стойкого увеличения цитокинов и удлиненной острой фазы ответа ассоциируется со снижением протеиновой калории, приводящим к хирургическим осложнениям и смерти [5,6]. Возникновение эндотоксемии, бактериальная транслокация, депрессия клеточного иммунитета, активация различных цитокинов, таких как ИЛ-6 при МЖ, представляют собой ответную реакцию на системный воспалительный эффект [8,10]. Определение уровня цитокина (ИЛ-6) в биологических жидкостях при первичном раке общего желчного протока является основным маркером в диагностике и определении активности опухолевого процесса, а также эндогенной интоксикации [4,9,11].

Цель исследования

Изучение влияния желчесорбции на динамику концентрации ИЛ-6 в крови и желчи у больных МЖ опухолевого генеза.

Материал и методы

Под наблюдением были 84 больных МЖ опухолевого генеза, которых разделили на две группы. Длительность желтушного периода к моменту поступления в стационар составила в среднем $28,7 \pm 2,18$ дня. У 6 (14,6%) больных продолжительность холестаза достигала 15 дней, у 10 (24,4%) – от 15 до 30 дней, у 25 (61,0%) – более 1-го месяца.

1-ю группу составил 41 больной в возрасте от 33 до 84 лет ($62,8 \pm 2,14$ года), из них 26 (63,4%) мужчин и 15 (36,6%) женщин. Концентрацию ИЛ-6 в крови и желчи у пациентов определяли в динамике после наложения чрескожной чреспеченочной холангиостомии (ЧЧХС). Причиной МЖ у 25 (61,0%) больных была опухоль головки поджелудочной железы, у 10 (24,4%) – опухоль ворот печени, у 2 (4,9%) – опухоль терминального отдела холедоха, у 4 (9,8%) – рак фатерова сосочка.

Во 2-ю группу включены 43 больных МЖ опухолевого генеза, у которых после наложения ЧЧХС выполнялось желчесорбция. Возраст больных – от 19 до 84 лет, в среднем $55,5 \pm 2,30$ года. Мужчин было 28, женщин – 15. У 19 (44,2%) обследованных причиной МЖ была опухоль общего печеночного протока. У 17 (39,5%) больных холестаза был обусловлен опухолью головки поджелудочной железы, у 4 (9,3%) – опухолью большого дуоденального сосочка (БДС), у 3 (7,0%) – опухолью терминального отдела холедоха (ТОХ). Концентрации билирубина в крови и желчи определяли по стандартным методам. Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови и желчи определяли иммуноферментным методом (набор производства Вектор-Best, Новосибирск, Россия).

Всем больным независимо от локализации опухолевого процесса выполнялась ЧЧХС. Больных 2-й группы желчесорбцию проводили с помощью нового отечественного энтеросорбента Лигнова. Лигнова – природный энтеросорбент, состоящий из продуктов гидролиза компонентов хлопкового волокна полимера лигнина, структурными элементами которого являются производные фенилпропана и гидроцеллюлозы. Сорбирующая способность Лигнова в отношении ИЛ-6 составляла 12,35%.

Отделяемую по ЧЧХС трубке желчь собирали в обычные герметично закрытые стерильные флаконы, добавляли сорбент Лигнова в соотношении 1:10. Продолжительность желчесорбции – 1 час. После этого желчь давали больным принять внутрь. Таким образом выполнялась желчесорбция.

Результаты

У больных 1-й группы содержание общего билирубина в крови варьировало от 78,3 до 334,2 мкмоль/л, составляя в среднем $187,5 \pm 5,9$ мкмоль/л. Средняя концентрация прямого билирубина составила $126,3 \pm 7,6$ мкмоль/л, а непрямого – $61,2 \pm 4,3$ мкмоль/л (рис. 1).

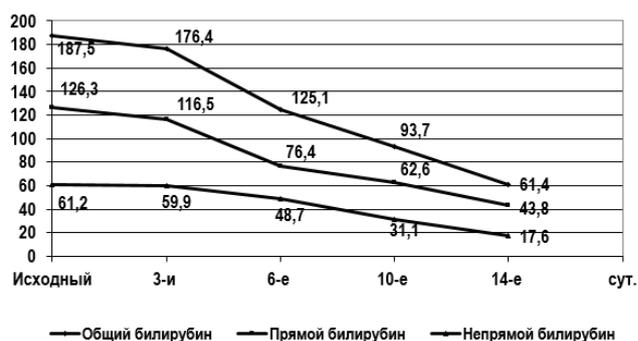


Рис. 1. Уровень билирубина сыворотки у больных 1-й группы.

В раннем периоде после ЧЧХС содержание общего билирубина в сыворотке крови варьировало от 78,3 до 334,2 мкмоль/л, составляя в среднем $187,5 \pm 5,9$ мкмоль/л. Средняя концентрация прямого билирубина составила $126,3 \pm 7,6$ мкмоль/л, а непрямого – $61,2 \pm 4,3$ мкмоль/л. На фоне трансфузионно-инфузионной терапии содержание общего билирубина в сыворотке крови снизилось на 67,2% (рис. 1).

Билирубин является балластным веществом, обладающий при высоком содержании его в сыворотке крови и желчи токсическим действием. На 3-и сутки после декомпрессии желчных протоков концентрация билирубина в желчи по сравнению с исходным уровнем возрастала в 1,3 раза. Такая концентрация билирубина в желчи оставалась без изменений до 6-х суток, среднее значение его составило $61,36 \pm 5,4$ мг%.

В последующие сутки после наложения ЧЧХС отмечалось ускоренное выделение билирубина с желчью. На 10-е сутки содержание его увеличилось в 4,1 раза, среднее значение составило $188,45 \pm 12,3$ мг%. В последующие сутки концентрация билирубина имела тенденцию к снижению в среднем до $92,2 \pm 7,7$ мг% ($p < 0,001$). Концентрация билирубина, обеспе-

чивающих токсичность желчи, до конца наблюдения сохранялись на высоком уровне (табл. 1).

Концентрация ИЛ-6 до наложения ЧЧХС в сыворотке крови была выше нормы, в среднем составляя $152,65 \pm 16,3$ пг/мл. Сразу после наложения

ЧЧХС в желчи этот показатель в среднем был равен $68,58 \pm 7,24$ пг/мл (табл. 2). Высокое содержание ИЛ-6 в сыворотке крови и желчи свидетельствовало о выраженной эндогенной интоксикации организма.

Таблица 1

Показатели биохимического состава желчи в динамике у больных МЖ 1-й группы в период после ЧЧХС

Показатель	Прак. здоров.	После ЧЧХС, сут.				
		1-е	3-и	6-е	10-е	14-е
Билирубин, мг%	$14,5 \pm 0,5$	$45,22 \pm 5,2$	$60,23 \pm 7,3$	$61,36 \pm 5,4$	$188,4 \pm 12,3$	$92,2 \pm 7,7$

Таблица 2

Концентрация ИЛ-6 в биосредах у больных с МЖ 1-й группы до и после ЧЧХС, n=41

ИЛ-6, г/мл	Норма	После ЧЧХС, сут.				
		1-е	3-и	6-е	10-е	14-е
Кровь	0-10	$152,65 \pm 16,3$	$102,34 \pm 11,6$	$112,11 \pm 5,7$	$61,75 \pm 4,3$	$54,21 \pm 6,7$
Желчь	5,4-6,8	$68,58 \pm 7,24$	$56,82 \pm 4,8$	$51,32 \pm 5,24$	$36,29 \pm 6,3$	$31,29 \pm 6,3$

Концентрация ИЛ-6 в начальные сутки после наложения ЧЧХС в сыворотке крови снизилась до 32,9%. В последующие сутки этот показатель оставался практически без изменений, но на 6-е сутки наблюдения отмечалось некоторое уровня ИЛ-6 в крови. В желчи в эти же сроки концентрация ИЛ-6 снизилась на 17,1%. Эти показатели оставались практически без изменений до 6-х суток наблюдения. На 14-е сутки уровень ИЛ-6 в крови по сравнению с исходным показателем составлял 64,4%, а в желчи 54,3% ($p < 0,001$) (табл. 2).

У больных 2-й группы содержание общего билирубина в крови в среднем составило $188,8 \pm 7,2$ мкмоль/л с колебаниями от 78,6 до 336,4 мкмоль/л. Гипербилирубинемия была обусловлена за счет прямой фракции в среднем до $134,3 \pm 6,8$ мкмоль/л, а не прямой до $54,5 \pm 3,3$ мкмоль/л. У 4 больных МЖ длительностью более 40 дней разница концентрации между фракциями билирубина уменьшилась за счет относительного возрастания не прямой фракции, что свидетельствовало о более выраженной печеночной недостаточности. Уровень билирубинемии выше 250,0 мкмоль/л имели 55,8% больных (рис. 2).

После декомпрессии желчных протоков с применением желчесорбции на 3-и сутки содержание общего билирубина в сыворотке крови имело тенденцию к снижению, в среднем составляя $167,5 \pm 5,9$ мкмоль/л. На 6-е сутки уровень общего билирубина

снизился значительно – на 48,8% от исходного. В динамике отмечалось улучшение самочувствия больных, у них уменьшился кожный зуд, появился аппетит. На 14-е сутки желчесорбции концентрация общего билирубина снизилась на 84,2% от исходного уровня (рис. 2).

Состав желчи после желчесорбции характеризовался постепенным увеличением снижением содержания билирубина, особенно через 6 суток наблюдения. Максимум наступил на 14-е сутки (табл. 3).

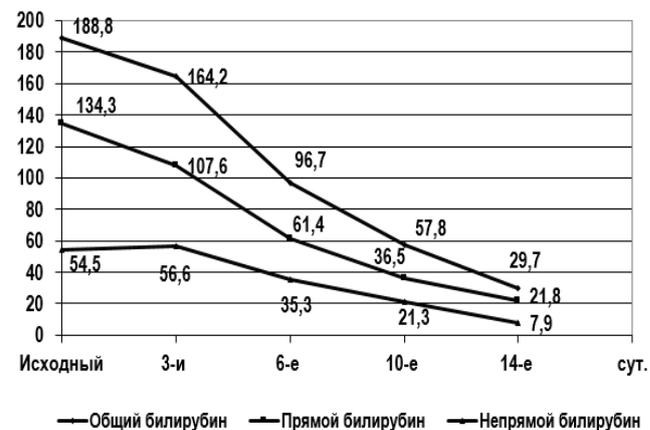


Рис. 2. Уровень билирубина сыворотки у больных 2-й группы.

Таблица 3

Показатели биохимического состава желчи в динамике у больных с МЖ 2-й группы после желчесорбции

Показатель	Прак. здор.	До желчесорбции	После желчесорбции, сут.			
			3-и	6-е	10-е	14-е
Билирубин, мг%	$14,5 \pm 0,5$	$55,1 \pm 6,7$	$71,5 \pm 8,2$	$114,6 \pm 13,6$	$220,5 \pm 24,4$	$47,6 \pm 5,0$

У больных этой группы исходно, после наложения ЧЧХС концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови в среднем составляла $151,52 \pm 14,2$ пг/мл, а в желчи –

$67,43 \pm 9,14$ пг/мл. Включение в лечебный комплекс желчесорбции существенно изменило концентрацию ИЛ-6 в сыворотке кров ($p < 0,01$) и желчи (табл. 4).

Концентрация ИЛ-6 в биосредах у больных с МЖ 2-й группы до и после желчесорбции

ИЛ-6, пг/мл	Норма	До желчесорбции	После желчесорбции, сут.			
			3-и	6-е	10-е	14-е
Кровь	0-10	151,52±14,2	87,62±9,3	79,97±5,3	48,36±5,8	36,81±4,4
Желчь	5,4-6,8	67,43±9,14	41,25±3,21	38,14±4,3	21,64±2,4	17,57±2,2

Исходно высокая концентрация ИЛ-6 в крови и желчи после применения желчесорбции имела тенденцию к снижению, в динамике она снизилась соответственно на 75,7 (36,81±4,4 пг/мл) и 73,9% (17,57±2,2 пг/мл) от исходного уровня (табл. 4).

Обсуждение

Анализ полученных результатов показывает, что при декомпрессии МЖ традиционное лечение не обеспечивает элиминации факторов, вызывающих эндогенную интоксикацию, усиливающую опухолевой рост и воспалительный процесс, что затрудняет подготовку больных с опухолями БПДЗ, осложненными МЖ, ко второму этапу радикального оперативного лечения после наложения ЧЧХС. Проведение желчесорбции с помощью отечественного энтеросорбента Лигнова в качестве сорбента эндогенных продуктов интоксикации, выделяющихся с желчью, способствует устранению печеночной недостаточности, восстановлению основных функций печени и снижению эндотоксикоза. Применение желчесорбции предотвращает развитие печеночно-почечной недостаточности.

Выводы

1. Определение ИЛ-6 в крови и в желчи дает возможность более объективно оценить степень опухолевого процесса и цитокин индуцированной эндогенной интоксикации на ответ проводимых лечебных мероприятий при опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненной МЖ.

2. Применение желчесорбции способствует снижению концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-6 в крови и желчи как индуктора эндогенной интоксикации и каскада воспалительных процессов, а также элиминации билирубина из организма у больных с опухолями билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненной МЖ.

Литература

1. Насиров М.Я., Гараев Г.Ш., Алекберова С.А. Взаимосвязь содержания цитокинов ИЛ-6 и ФНО-α в крови с биохимическими показателями при экспериментальной механической желтухе // Хирургия Украины. – 2016. – №2. – С. 61-64.
2. Смирнова О.В., Титова Н.М., Манчук В.Т., Елманова Н.Г. Особенности цитокиновой регуляции у больных механической желтухой различного генеза // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4. – С. 19-26.
3. Bemelmans M.H, Greve J.W., Gouma D.J. Increased concentration of TNF and soluble TNF receptors in biliary obstruction in mice; TNF receptors as prognostic factor for mortality // Gut. – 2016. – Vol. 38. – P. 447-453.
4. Cheon Y.K., Moon J.H., Kim Y.S. et al. Diagnostic utility of interleukin-6 for primary bile duct cancer and changes in serum IL-6 levels following photodynamic therapy // Amer. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 102, №10. – P. 2164-2170.
5. Diamond T, Dolan S., Thompson R.L., Rowlands B.J. Devel-

opment and reversal of endotoxemia and endotoxin-related death in obstructive jaundice // Surgery. – 2010. – Vol. 108. – P. 370-374.

6. Francisko J., Muntane I.L. Effect of internal biliary drainage on plasma levels of endotoxines, cytokines and C-reactive protein in patients with obstructive jaundice // Wld J. Surg. – 2012. – Vol. 26. – P. 1328-1332.

7. Kanazawa A., Kinoshita H., Hirohashi K. Concentrations of bile and serum endotoxin and serum cytokines after biliary drainage for acute cholangitis // Osaka City Med. J. – 1997. – Vol. 43. – P. 15-27.

8. Kimura F., Miyazaki M., Suwa T. et al. Serum interleukin-6 levels in patients with biliary obstruction // Hepatogastroenterology. – 1999. – Vol. 46. – P. 1613-1617.

9. Peterti R., Meyer-Wyss B., Herzog U., Tondelli P. CA 19-9 has no value as a tumor marker in obstructive jaundice // Schweizerische Medizinische Wochenschrift. J. Suigge Med. – 1999. – Vol. 9, №3. – P. 77-79.

10. Puntis M.C.A., Jiang W.G. Plasma cytokine levels and monocyte activation in patients with obstructive jaundice // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1996. – Vol. 11. – P. 7-13.

11. Streetz K.L., Luedde T., Manns M.P., Trautwein C. Interleukin 6 and liver regeneration // Gut. – 2000. – Vol. 47. – P. 309-312.

ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В КРОВИ И ЖЕЛЧИ У БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ ПОСЛЕ ЖЕЛЧЕСОРБЦИИ

Арипова Н.У., Матмуратов С.К., Бабаджанов Ж.К.

Цель: изучение влияния желчесорбции на динамику концентрации ИЛ-6 в крови и желчи у больных механической желтухой (МЖ) опухолевого генеза. **Материал и методы:** под наблюдением были 84 больных МЖ опухолевого генеза. 1-ю группу составлял 41 человек, 2-ю – 43 больных, у которых, после наложения чрескожной чреспеченочной холангиостомии (ЧЧХС) выполнялось желчесорбция с помощью нового отечественного энтеросорбента Лигнова. **Результаты:** у больных 1-й группы концентрация ИЛ-6 до наложения ЧЧХС в сыворотке крови была выше нормы, в среднем составляла 152,65±16,3 пг/мл. У больных 2-й группы после наложения ЧЧХС концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови в среднем составляла 151,52±14,2 пг/мл, а в желчи – 67,43±9,14 пг/мл. Включение в лечебный комплекс желчесорбции существенно изменило концентрацию ИЛ-6 в сыворотке кров ($P<0,01$) и желчи. **Выводы:** применение желчесорбции способствует снижению концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-6 в крови и желчи как индуктора эндогенной интоксикации и каскада воспалительных процессов у больных с опухолями билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненной МЖ.

Ключевые слова: опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны, механическая желтуха, эндотоксемия, чрескожная чреспеченочная холангиостомия, интерлейкин-6, желчесорбция.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ КАТАРАКТЫ НА ПЕРЕДНИХ МИКРОФТАЛЬМИРОВАННЫХ ГЛАЗАХ

Бабаджанова Л.Дж., Каримова Д.Б., Умарова Н.О.

OLD KO'Z TUG'MA KATARAKTINI KLINIK XUSUSIYATLARI VA JARROHLIK DAVOLASH

Babadjanova L.Dj., Karimova D.B., Umarova N.O.

CLINICAL FEATURES AND SURGICAL TREATMENT OF CONGENITAL CATARACT IN THE FRONT MICROPHTHALMIC EYES

Babajanova L.Dj., Karimova D.B., Umarova N.O.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Maqsad: tug'ma kataraktali bolalarda har-xil darajadagi birlamchi oldingi mikrofalol ko'z ichi linzalari implantatsiyasi bilan yoki hujayradan tashqari katarakt ekstraktsiyasi natijalarini o'rganish. **Materiallar va usullar:** 36 nafar bola (59 ko'z) keng qamrovli oftalmologik tekshiruvdan o'tkazildi. Ikki tomonlama jarayon 23 (46 ko'z), 13 (13 ko'z) bolalarda kuzatiladi, bunda tug'ma katarakt bilan birga keluvchi oldingi mikrofalmlar bor. I daraja 22 (61%) bolalarda, II daraja – 9 (25%), III daraja – 5 (14%) bolalarda aniqlandi. Bemorlarning yoshi 8 oydan 11 yoshgacha, o'g'il bolalar 24 (67%), qizlar 12 (33%). Natijalar: 54 (92%) ko'zga klassik hujayradan tashqari katarakt ekstraktsiyasi bir vaqtning o'zida yumshoq ko'z ichi linzalari implantatsiyasi o'tkazildi. 5 (14%) ko'zda – implantatsiyasiz, intraoperativ asoratlar va ko'zning orqa qismidagi qo'shma o'zgarishlar mavjudligi sababli. Bolalar uchun eng biologik mos keladigan yumshoq qatlamli gidrofobik akril ko'z ichi linzalari ishlatilgan, ular 89%. **Xulosa:** ko'z ichi linzalari implantatsiyasi bilan bir vaqtda ichki mikrofalmlus bilan tug'ma kataraktni ko'zlarga olish operatsiyasi bolalarda yuqori ko'z funksiyalariga erishish foizini oshiradi.

Kalit so'zlar: tug'ma katarakt, mikrofaol, mikro-kornea, jarrohlik davolash, operatsiya ichi va operatsiyadan keyingi asoratlar.

Objective: To study the results of ECE with or without IOL implantation in children with congenital cataracts with concomitant anterior microphthalmos of various degrees. **Material and methods:** A comprehensive ophthalmological examination of 36 children (59 eyes) was performed. Bilateral process is observed in 23 (46 eyes), unilateral in 13 (13 eyes) children with congenital cataract with concomitant anterior microphthalmos. I degree was detected in 22 (61%) children, II degree – in 9 (25%), III degree – in 5 (14%). The age of patients is from 8 months to 11 years, boys 24 (67%), girls 12 (33%). Results: a classical EEC with simultaneous implantation of a soft IOL was performed on 54 (92%) eyes. In 5 (14%) eyes - without implantation, due to intraoperative complications and the presence of concomitant changes in the posterior eyeball. The softest hydrophobic acrylic IOLs, the most biocompatible for children, were used, which were implanted in 89% into the capsular bag and in 11% into the ciliary groove. **Conclusions:** The extraction of congenital cataract in the eyes with anterior microphthalmos with simultaneous IOL implantation increases the percentage of achievement of high eye functions in children.

Key words: congenital cataract, microphthalmos, microcornea, surgical treatment, intra- and postoperative complications.

Катаракта у детей является одной из основных причин слепоты [1]. Распространенность катаракты составляет 1,6-2,4 на 100 тыс. детей. Врожденный микрофтальм – внутриутробная аномалия развития глазного яблока, которая нередко (2%) встречается как сопутствующая патология глаза с врожденными катарактами [4].

Этиологическими факторами данной патологии могут быть внутриутробный воспалительный и дегенеративный процессы глаза, ретинопатия недоношенных, наследственный фактор, синдромальная патология, заболевания матери (корь, краснуха, токсоплазмоз, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, уреоплазма, микоплазма и др.)

Микрофтальм характеризуется уменьшением размеров глазного яблока, которое влечет за собой функциональную неполноценность органа [3]. Различают три степени микрофтальма: 1 – легкий (нанофтальм) – уменьшение на 1-2,5 мм от нормы (17-18 мм); 2 – средний – на 2,5-4,5 мм; 3 – тяжелый (рудимент глазного яблока) – менее 12 мм от нормы.

По классификации А.В. Хватовой, М.Д. Агатовой (1991), степень выраженности микрофтальма харак-

теризуется более точными параметрами уменьшения размеров глазного яблока: I степень выражается в укорочении переднезадней оси на 1,0-1,5 мм, II степень – на 2,0-2,5 мм, III степень – на 3,0 и более. Различают передний, полный микрофтальм. Авторами предложены также классификация переднего микрофтальма (ПМ).

ПМ I степени – уменьшение диаметра роговицы (микрокорнея) на 1,0-1,5 мм; II степень – на 2,0-2,5 мм; III степень – на 3,0 и более мм [3].

Гемодинамические показатели у детей с врожденным микрофтальмом различной степени характеризуются достоверным снижением скорости кровотока, что свидетельствует о дефиците кровоснабжения оболочек глазного яблока уже при I степени [2,5].

Микрокорнея – передний микрофтальм при врожденных катарактах встречается в 23% случаев. Экстракция катаракты на таких глазах технически сложна из-за возможных интра- и постоперационных осложнений, определенной трудности при расчете интраокулярных линз (ИОЛ) [7]. Несмотря на рост современных микроинвазивных технологий в хирургии катаракт у детей, хирургическое лечение

катаракты на микрофталмированных глазах остаются сложной проблемой.

Цель исследования

Изучение результатов экстракапсулярной экстракции катаракты (ЭЭК) с имплантацией ИОЛ или без у детей с врожденной катарактой с сопутствующим передним микрофталмом различной степени.

Материал и методы

Проведено комплексное офтальмологическое обследование 36 детей (59 глаз). Двусторонний процесс наблюдается у 23 (46 глаз), односторонний у 13 (13 глаз) детей с врожденной катарактой с сопутствующим передним микрофталмом. I степень выявлена у 22 (61%) детей, II степень – у 9 (25%), III степень – у 5 (14%).

Возраст наших пациентов варьировал от 8 месяцев до 11 лет. Мальчиков было 24 (67%), девочек 12 (33%).

У всех больных проводились визометрия, биомикроскопия, кераторефрактометрия, А/В сканирование, расчет ИОЛ, тонометрия, офтальмоскопия.

При переднем микрофталме I-II степени (31 ребенок) проведено хирургическое лечение ЭЭК с имплантацией мягкой ИОЛ, у 5 детей с односторонним процессом (III ст.) – без имплантации.

Все дети также были обследованы педиатром, невропатологом, анестезиологом, а при необходимости и другими специалистами.

Результаты и обсуждение

Микрокорнеа отмечалась у всех пациентов – изолированный передний микрофталм (100%). При этом диаметр роговицы был меньше на 1 мм у 22 (61%) детей, на 2 мм – у 9 (25%), более 2 мм – у 5 (14%). ПЗО был в пределах возрастной нормы (от 20,3 до 22,8).

Функциональные показатели до хирургического лечения от рг. certae до 0,02 наблюдались у 36% больных (21 глаз), 0,03-0,05 – у 47% (28 глаз), 0,06-0,08 – у 17% (10 глаз).

Сопутствующая патология глазного яблока на глазах с передним микрофталмом представлена достаточно широким спектром (табл. 1).

Таблица 1

Распределение наблюдаемых больных с зависимости от сопутствующей патологии, n=36

Сопутствующая патология	Степень			Всего, абс. (%)
	I, n=22	II, n=9	III, n=5	
Косоглазие	-	7	5	12 (33)
Гиперметропия	20	9	5	34 (4)
Миопия	2	-	-	2 (5)
Колобома сосудистой оболочки	-	1	1	2 (6)
Гипоплазия ДЗН	-	2	5	7 (19)
РНРВ	-	-	1	1 (3)
Вторичная катаракта	10	8	3	21 (57)
Вторичная глаукома	-	1	-	1 (3)
Дефекты капсульного мешка	2	2	3	7 (19)

Оптимальную силу ИОЛ рассчитывали по формуле SRKII с учетом растущего глаза ребенка (табл. 2) [6].

Таблица 2

Запас ИОЛ

Возраст	Резидуальная рефракция, Д
≤1,9 мес.	+10
2,0-3,9 мес.	+9
4,0-5,9 мес.	+8
5,0-11,9 мес.	+7
1,0-1,9 года	+6
2,0-3,9 года	+5
4,0-4,9 года	+4
5,0-5,9 года	+3
6,0-6,9 года	+2
7,0-7,9 года	+1,5
8,0-9 года	+1
10-13,9 года	+0,5
≥14 лет	Plano

Применена классификация, в которой, наряду с морфологическим и дооперационным состоянием глаза ребенка, рекомендуются также сроки и вид планируемого хирургического вмешательства с прогнозом визуального результата операции [7]. В данной классификации все многообразие врожденных катаракт объединено в три кластерные группы. В нашей работе в кластер I – «слоистые» бинокулярные катаракты – вошли 7 (19%) детей (ядерные, зонулярные, частичные), во II – «тотальные» бинокулярные катаракты – 16 (45%) детей, составляя наибольшую группу детей раннего возраста. В III кластер включены «атипичные» катаракты (полурассосавшиеся, кальцифицированные, переднезаднекапсулярные, задний и передний лентиконус) – 13 (36%) детей с односторонними катарактами.

Классическая ЭЭК с одномоментной имплантацией мягкой ИОЛ выполнена на 54 (92%) глазах. На 5 (14%) глазах – без имплантации из-за возникших интраоперационных осложнений (разрыв задней капсулы, дефекты капсульного мешка) и наличия сопутствующих изменений заднего отдела глазного яблока (колобома сосудистой оболочки, гипоплазия ДЗН IV-V ст., РНРВ). Применялись наиболее биосовместимые для детей мягкие складывающиеся ИОЛ из гидрофобного акрила (Acrysof IQ, Acrysof), которые в 89% случаев имплантировались в капсулярный мешок, в 11% – в цилиарную борозду. В 72% случаев (42 глаза) операция выполнялась через малый тоннельный склерокорнеальный разрез, в 28% (17 глаз) случаев применялись тоннельные самогермитизирующие роговичные разрезы (у детей старше 3-х лет) в верхнем сегменте на 11-12 часах. Парацентез производили на 9 часах. Передний круговой непрерывный

капсулорексис выполнялся под прикрытием вискоэластика диаметром 4,5-5,5 мм. Аспирация и ирригация с помощью симкое была проведена в 74% случаев (44 глаза), аппаратная факоаспирация в 26% (15) случаев. Незначительный процент применения факомашин можно объяснить анатомической особенностью хрусталика у детей раннего возраста (низкая плотность и небольшой объем масс, высокая эластичность и тонкость капсул хрусталика).

Склерокорнеальные разрезы герметизировались с помощью швов (10,0), роговичные-гидратацией.

Воспалительная реакция в постоперационном периоде характеризовалась фиброзно-экссудативной реакцией, возникшей в первые дни у 27% пациентов (16 глаз), которая была купирована частыми инстилляциями противовоспалительных (дексаметазон) и гипотензивных (дорзаламин) препаратов с целью уменьшения экссудативной гипертензии. В позднем постоперационном периоде вторичная катаракта определена у 57% пациентов (34 глаза), вторичная глаукома у 4% (2 глаза). Этим больным через 5 месяцев проведена антиглаукоматозная хирургия и лазерная дисцизия задней капсулы.

Функциональные показатели после хирургического лечения от 0,004 до 0,08 наблюдались у 69% (41 глаз), от 0,08 до 0,2 у 21% (12 глаз), от 0,2 до 0,5 у 10% (6 глаз).

Выводы

1. Развитие новых современных технологий позволило значительно улучшить результаты операций, проводимых на микрофтальмированных глазах. Использование малых разрезов, вискоэластика, мягкой складывающейся ИОЛ, высокотехнологичное оборудование обеспечивают значительное уменьшение количества интра- и постоперационных осложнений.

2. Возникновение вторичной глаукомы на глазах с передним микрофтальмом можно объяснить возможными аномалиями остатков мезодермальной ткани в дренажной зоне радужно-роговичного угла, гипоплазией трабекулярной зоны, гипоплазией и частичной аплазией стромы прикорневой зоны радужки и др.

3. Выполнение операции экстракции врожденной катаракты на глазах с передним микрофтальмом с одномоментной имплантацией ИОЛ повышает процент достижения высоких функций глаза у детей.

Литература

1. Боброва Н.Ф. Базовые принципы хирургии врожденных катаракт у детей // Офтальмология. – 2015. – №2 (02). – С. 244-256.

2. Нероев В.В. и др. Особенности кровотока в орбитальных сосудах у детей с врожденным микрофтальмом различной степени // Рос. педиатр. офтальмол. – 2013. – №1. – С. 4-7.

3. Сиротина Н.А. и др. Наш опыт консервативного и хирургического лечения врожденного анофтальма и микрофтальма // XXX. – 2017. – №1. – С. 30-33.

4. Судовская Т.В. Особенности диагностики, клиники и лечения односторонних врожденных катаракт с микрофтальмом различной степени у детей // Рос. педиатр. офтальмол. – 2009. – №3. – С. 8.

5. Филатова И.А. Оптимальный подход к реабилитации пациентов с врожденным анофтальмом и микрофтальмом // Рос. педиатр. офтальмол. – 2014. – №2. – С. 44-47.

6. Krivedi R.H., Wilson E.J., Scott I.U. Selection intraocular revence folding in children // J. Amer. Acad. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 2. – P. 35-40.

7. Kyoung In Jang. Экстракция катаракты на глазах с анофтальмом и передним микрофтальмом // Amer. J. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 153. – P. 1161-1168.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ КАТАРАКТЫ НА ПЕРЕДНИХ МИКРОФТАЛЬМИРОВАННЫХ ГЛАЗАХ

Бабаджанова Л.Дж., Каримова Д.Б., Умарова Н.О.

Цель: изучение результатов ЭЭК с имплантацией ИОЛ или без у детей с врожденной катарактой с сопутствующим передним микрофтальмом различной степени. **Материал и методы:** проведено комплексное офтальмологическое обследование 36 детей (59 глаз). Двусторонний процесс наблюдается у 23 (46 глаз), односторонний у 13 (13 глаз) детей с врожденной катарактой с сопутствующим передним микрофтальмом. I степень выявлена у 22 (61%) детей, II степень – у 9 (25%), III степень – у 5 (14%). Возраст пациентов – от 8 месяцев до 11 лет, мальчиков 24 (67%), девочек 12 (33%). **Результаты:** классическая ЭЭК с одномоментной имплантацией мягкой ИОЛ проведена на 54 (92%) глазах. На 5 (14%) глазах – без имплантации, из-за возникших интраоперационных осложнений и наличия сопутствующих изменений заднего отдела глазного яблока. Применялись наиболее биосовместимые для детей мягкие складывающиеся ИОЛ из гидрофобного акрила, которые имплантировались в 89% в капсулярный мешок, в 11% в цилиарную борозду. **Выводы:** выполнение операции экстракции врожденной катаракты на глазах с передним микрофтальмом с одномоментной имплантацией ИОЛ повышает процент достижения высоких функций глаза у детей.

Ключевые слова: врожденная катаракта, микрофтальм, микрокорнея, хирургическое лечение, интра- и постоперационные осложнения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В УЗБЕКИСТАНЕ НА ПРИМЕРЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКАНСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Бахадирханов М.М., Назарова Ж.А., Рахматова С.Н., Абдурахмонова К.Б.

O'ZBEKISTONDA SHOSHILINCH TIBBIY YORDAM ILMIY MARKAZINING NEVROLOGIK BO'LIMI MISOLIDA O'ZBEKISTONDA ISHEMIK INSULT EPIDEMIOLOGIYASI

Baxodirxonov M.M., Nazarova J.A., Raxmatova S.N., Abduraxmonova K.B.

EPIDEMIOLOGY OF ISCHEMIC STROKE IN UZBEKISTAN AS EXEMPLIFIED BY THE NEUROLOGICAL DEPARTMENT OF THE REPUBLICAN SCIENTIFIC CENTER FOR EMERGENCY MEDICINE

Bakhadir Khanov M.M., Nazarova Zh.A., Rakhmatova S.N., Abdurakhmonova K.B.

Республиканский научный Центр экстренной медицинской помощи, Ташкентский институт усовершенствования врачей, Бухарский государственный медицинский институт, Ташкентская медицинская академия

Maqsad: har-xil turdagi insultlarning paydo bo'lish chastotasini tahlil qilish va ishemik insult (ИИ) turlarining epidemiologiyasi bo'yicha ma'lumotlarni o'rganish. **Material va usullar:** 2017-2019 yillarda Respublika shoshilinch tibbiy yordam ilmiy markazining nevrologik bo'limida ИИ bilan og'riqan bemorlarni kasalxonaga yotqizish tahlil qilindi. Umuman olganda, 2366 bemor miya qon-tomir kasalliklari bo'limiga murojaat qildi. Eng ko'p tarqalgan ИИ 1540 (65,1%) bemor, ikkinchi o'rinda gemorragik insult - 518 (21,9%), uchinchi - ХИМ - 308 (13%) bemor. **Natijalar:** eng keng tarqalgan ishemik insultning aterotrombotik turi, gemodinamik eng kam tarqalgan turi. Tamaki iste'mol qiladigan va ortiqcha vaznga ega bo'lgan gipertenziyali odamlarda har-xil turdagi ishemik insult xavfi yuqori. Kuz va bahorda ishemik insultning paydo bo'lishi ehtimoli ko'proq. **Xulosa:** har-xil turdagi ИИ xavfining katta xavfi gipertenziyali, mono kasalligi bo'lgan odamlarda va ateroskleroz bilan birgalikda, tamaki iste'mol qiladigan va ortiqcha vaznga ega odamlarda ehtimoli kuzda va bahorda oshadi. Shuni hisobga olgan holda profilaktika choralari kuzning boshida va qishning oxirida ehtiyotkorlik bilan bajarish kerak. Boshqa patologiyalar bilan birgalikda turli xil kombinatsiyalarda ortiqcha vaznli va gipertenziyali bemorlarga alohida e'tibor berish kerak.

Kalit so'zlar: ishemik insult, gemorragik insult, o'zgartirilgan va o'zgartirilmagan xavf omillari, gipertoniya, ortiqcha vazn, chekish.

Objective: Analysis of the frequency of occurrence of various types of strokes and study of data on the epidemiology of subtypes of ischemic stroke (II). **Material and methods:** The hospitalization of patients with AI in the neurological department of the Republican Scientific Center for Emergency Medicine in 2017-2019 was analyzed. In total, 2366 patients turned to the department with cerebrovascular accidents. The most common AI was 1540 (65.1%) patients, the second place was hemorrhagic stroke - 518 (21.9%) patients, the third - CIM - 308 (13%) patients. **Results:** The most common was the atherothrombotic type of ischemic stroke, the least common was the hemodynamic type. Persons with hypertension who use tobacco and are overweight have the highest risk of ischemic stroke of various types; the probability of occurrence of ischemic stroke is higher in autumn and spring. **Conclusions:** The highest risk of various types of AI occurring is for people with hypertension, both mono-disease, and in combination with atherosclerosis, who use tobacco and are overweight, the likelihood of occurrence of AI increases in autumn and spring. Given this, preventive measures should be carried out most carefully in the beginning of autumn and at the end of winter, paying particular attention to smoking patients who are overweight and hypertensive in various combinations with another pathology.

Key words: ischemic stroke, hemorrhagic stroke, modified and unmodified risk factors, hypertension, overweight, smoking.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одной из самых распространенных причин смертности и инвалидизации населения. По данным ВОЗ [2], от сосудистых заболеваний сердца и головного мозга в мире ежегодно умирают около 17,5 млн человек (что составляет 30% смертей от всех заболеваний).

Значимым параметром структуры сосудистых заболеваний головного мозга считается соотношение между ишемическими (ИИ) и геморрагическими инсультами (ГИ). За последние годы сосудистые заболевания мозга представлены значительным количеством ишемических форм. Несмотря на то,

что в обиходной речи инсульт часто называют кровоизлиянием в мозг, в действительности на кровоизлияния – то есть на геморрагическую разновидность инсульта – приходится лишь 20-25% случаев. Ишемические инсульты составляют 70-85% случаев, нетравматические субарахноидальные кровоизлияния – встречаются в 5% случаев [4].

Ишемический инсульт – это клинический синдром, включающий в себя очаговые и/или общемозговые нарушения, развивается внезапно вследствие нарушения или отсутствия кровоснабжения какого-либо отдела мозга по причине окклюзий артерий головы/шеи и сопровождается гибелью мозговой

ткани [6]. Инсульт признается глобальной проблемой здравоохранения во многих странах мира. Ежегодно 0,2% населения заболевает инсультом, треть заболевших умирают в течение года (почти 5 млн смертей), ещё треть больных утрачивают работоспособность и только треть пациентов восстанавливаются полностью. Это влияет на социально-экономическое и политическое состояние любой страны.

Так, по данным ВОЗ, за период 2005-2015 гг. потери ВВП Российской Федерации из-за преждевременных смертей от сосудистых причин составили 8,2 трлн руб. Весомая доля в структуре сердечно-сосудистых заболеваний приходится на инсульты. Стоимость лечения одного больного с инсультом в России, включая стационарное, реабилитацию и вторичную профилактику, составляет 127 тыс. рублей в год. Общий объем только прямых расходов государства на лечение больных с инсультом из расчета 450 тыс. новых случаев в год составляет 57,2 млрд рублей в год [3].

Сложно предположить значительно меньшую сумму, выделяемую государством на каждого больного ИИ, при сопоставимом уровне прочих экономических условий. Из этого следует вывод о необходимости снижения уровня заболеваемости ОНМК и улучшения диагностики и лечения данной патологии.

Цель исследования

Анализ частоты встречаемости различных видов инсультов и изучение данных по эпидемиологии подтипов ИИ.

Материал и методы

Мы проанализировали госпитализацию пациентов с ИИ в неврологическое отделение Республиканского научного Центра экстренной медицинской помощи в 2017-2019 гг. Учитывали все виды нарушения мозгового кровообращения, а также возраст, пол, разнообразные факторы образа жизни и прочие параметры.

В отделение с нарушениями мозгового кровообращения всего обратились 2366 больных. Наиболее часто встречался ИИ – 1540 (65,1%) пациентов, вто-

рое место занимался геморрагический инсульт – 518 (21,9%) больных, третье – ХИМ – 308 (13%) пациентов.

Геморрагические инсульты чаще были обусловлены поражением следующих сосудистых бассейнов: передней соединительной и передней мозговой артерии у 252 (48,7%) пациентов, внутренней сонной и задней соединительной артерии у 98 (18,9%), среднемозговой артерии у 84 (16,2%), основной и задней мозговой артерии у 42 (8,1%), других артерий у 42 (8,1%).

Для геморрагического инсульта были выделены модифицируемые и немодифицируемые риски. К немодифицируемым факторам риска относили семейный анамнез острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у родственников первой степени родства, женский пол, низкий образовательный уровень, низкий индекс массы тела, что подтверждается данными литературы [1,5].

К модифицируемым относили такие факторы как курение и артериальная гипертензия (наиболее важные), хронический алкоголизм, злоупотребление кофеином, неконтролируемое использование НПВС [5]. Вопреки традиционным убеждениям в отношении таких факторов, как употребление оральных контрацептивов, гиперхолестеринемия и физическая активность, убедительной связи их с повышенным риском развития ГИ нами не прослежено.

Однако наиболее пристальное наше внимание привлекли ИИ. Необходимо отметить, что ишемическое повреждение головного мозга является гетерогенным состоянием. Основным событием в развитии ИИ по праву считают критическое снижение церебральной гемодинамики, инициирующее множество биохимических и молекулярных реакций, принимающих участие в процессе формирования инфаркта мозговой ткани.

Подтипы ИИ определяли по классификации TOAST (Trial of Organization in Acute Stroke Treatment) на основании критериев НЦ неврологии РАМН (2008). Согласно этим критериям были определены основные группы больных (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по полу, возрасту и подтипу ишемического инсульта, абс. (%)

Подтип инсульта	Возраст, лет	Мужчины	Женщины	Всего
Атеротромботический (Ат)	62,6±3,2	266 (17,3)	322 (20,9)	588 (38,2)
Лакунарный (Лак)	59,4±2,7	224 (14,5)	196 (12,7)	420 (27,3)
Кардиоэмболический (Кэ)	57,2±3,1	168 (10,9)	140 (9,1)	308 (20)
Гемодинамический (Гд)	75,2±3,4	98 (6,4)	126 (8,2)	224 (14,5)
Итого	65,9±3,1	756 (49,1)	784 (50,9)	1540 (100)

При неврологическом осмотре пациентов с ИИ (1540 человек) у 1240 (78,2%) из них были выявлены двигательные нарушения в виде легкого или умеренного гемипареза: правостороннего у 840 (54,5%), левостороннего – у 364 (23,6%) больных; координаторные (77,4%) и чувствительные (64,5%) расстройства. Все эти симптомы не выявлялись при лакунарном ИИ.

Элементы моторной афазии наблюдались у 98 (6,4%) пациентов, сенсорной – у 70 (4,5%), смешанная афазия – у 56 (3,6%).

Наиболее тяжелой для пациента и экономически затратной являлась Ат ИИ, наиболее легко протекали ХИМ и Гд ИИ (табл. 2).

Таблица 2
Распределение больных с ИИ по формам в аспекте пребывания в стационаре

Форма ИИ	Число больных, абс. (%)	Количество койко-дней
Атеротромботический	588 (38,2)	19,2±1,1
Лакунарный	420 (27,3)	18,4±1,3
Кардиоэмболический	308 (20)	17,3±1,2
Гемодинамический	224 (14,5)	16,4±1,5
Всего	1540 (100)	17,9±1,4

Основные клинические симптомы заболевания оценивали по субъективной шкале (головная боль, головокружение, шум в голове, нарушение памяти, сна, утомляемость) с использованием пятибалльной рейтинговой шкалы со стандартизованными критериями оценки выраженности каждого симптома (от 0 – нет нарушений, до 4 – грубые нарушения).

Как видно из таблицы 3, наиболее тяжелым субъективно считался Ат ИИ, наиболее легким – Гд, причем это сочеталось со средними сроками пребывания в стационаре этих групп пациентов, что непосредственно соотносилось с экономической составляющей.

Таблица 3

Жалобы больных с ИИ (M±m) балл

Показатель	Ат, n=588	Лак, n=420	Кэ, n=308	Гд, n=244
Головная боль	2,8±0,8	2,6±0,9	2,6±0,4	2,5±0,4
Головокружение	1,9±0,7	1,5±0,4	1,5±0,6	1,6±0,5
Шум в голове	2,2±1,1	1,8±0,6	1,9±0,9	2,1±0,8
Утомляемость	2,4±0,8	2,1±0,9	2,3±0,6	2,2±0,8
Нарушение сна	1,9±0,4	1,6±0,6	1,6±0,8	1,4±0,5
Нарушение памяти	1,8±0,8	1,7±0,9	1,5±0,7	1,5±0,4

При анализе сезонности возникновения ИИ всех типов мы пришли к выводу, что осенний и весенний сезоны являются наиболее опасными для возникновения ИИ, что, вероятнее всего, связано с колебаниями атмосферного давления и солнечной активности в эти сезоны. Зимний и летний периоды более благоприятны благодаря устойчивым климатическим условиям (табл. 4).

шние артериального давления и транзиторные ишемические атаки. В этой группе обследованных очаговые симптомы преобладали над общемозговыми. Значительные диагностические сложности возникали у пациентов с постепенным (подострым) и волнообразным типом возникновения.

Таблица 5

Распределение больных с ИИ по скорости возникновения клинических симптомов

Таблица 4
Динамика возникновения ИИ по сезонам года

Тип ИИ	Время года			
	весна	лето	осень	зима
Атеротромботический, n=588	196	98	210	84
Лакунарный, n=420	126	70	154	70
Кардиоэмболический, n=308	112	56	98	42
Гемодинамический, n=244	56	42	84	42
Всего	490	266	546	238

Форма ИИ	Быстрый/молниеносный	Постепенный/подострый
Атеротромботический, n=588	322	266
Лакунарный, n=420	224	196
Кардиоэмболический, n=308	196	112
Гемодинамический, n=244	126	98
Всего	868	672

Мы разделили наших пациентов с ИИ по скорости возникновения клинической симптоматики на быстрый (молниеносный), постепенный (подострый) и волнообразный (табл. 5).

Чаще всего мы констатировали быстрый темп развития ИИ, при котором пациенты теряли сознание практически с одновременным появлением общемозговых и очаговых симптомов. Периодически этому предшествовали некоторые предвестники, например, недомогание, головная боль, головокружение, тошнота, незначительное повы-

При исследовании факторов риска мы выявили преобладание этиологических факторов риска атеротромботического и лакунарного инсультов преимущественно за счет высокой частоты встречаемости гипертонической болезни (ГБ) в группе исследования (910, 59,1%) и её сочетание с атеросклерозом (462, 30%). Практически у половины этих больных ГБ являлась эссенциальной с нормально повышенным АД и «мягкой» гипертензией. После располагаются другие факторы риска инсульта: хроническая сердечная недостаточность и снижение фракции выброса сердца (табл. 6).

Частота факторов риска ИИ у наблюдаемых больных

Фактор риска	Тип ИИ				Всего
	Ат, n=588	Лак, n=420	Кэ, n=308	Гд, n=244	
ГБ	98/126	126/126	154/98	126/56	504/406
Атеросклероз	84/112	126/98	42/70	42/56	294/336
ГБ+атеросклероз	84/98	98/112	14/28	14/14	210/252
Злоупотребление алкоголем	42/28	42/14	28/-	28/-	140/42
Табакокурение	168/70	126/42	70/42	42/14	406/168
Избыточная масса тела	42/98	56/70	70/84	42/70	210/322
Сахарный диабет	14/28	42/14	14/14	28/14	98/70
Стресс	28/56	28/42	56/28	14/28	126/154

Примечание. В числителе число женщин, в знаменателе мужчин.

Табакокурение и избыточная масса тела явились наиболее частыми не медицинскими модифицируемыми факторами риска ИИ и выявлялись соответственно у 574 (37,3%) и у 532 (34,5%) пациентов. Злоупотребление алкоголем (10,5%) и сахарный диабет (9,7%) в нашем исследовании оказались наименее опасными факторами риска.

Таким образом, самым распространенным является атеротромботический тип ИИ, наименее распространенным – гемодинамический. Наибольший риск возникновения ИИ различного типа имеют лица с ГБ, как монозаболеванием, так и в сочетании с атеросклерозом, употребляющие табак и имеющие избыточную массу тела, вероятность возникновения ИИ повышается осенью и весной. Исходя из этого, профилактические мероприятия необходимо проводить наиболее тщательно в начале осени и в конце зимы, особенно обращая внимание на курящих пациентов, имеющих избыточную массу тела и ГБ в различных сочетаниях с другой патологией.

Литература

1. Адильбеков Е.Б., Ахметжанова З.Б., Калиев А.Б. Невротические субарахноидальные кровоизлияния // Нейрохир. и неврол. Казахстана. – 2017. – №1 (46). – С. 40-47.
2. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации // Consilium Medicum. – 2005. – №7 (1).
3. Утеулиев Е.С., Конысбаева К.К., Жангалиева Д.Р., Хабиева Т.Х. Эпидемиология и профилактика ишемического инсульта // Вестн. КазНМУ – 2017. – №4. – С. 122-125.
4. Berkhemer O.A., Fransen P.S., Beumer D. et al. MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke // New Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372, №1. – P. 11-20.
5. Hamdan A., Barnes J., Mitchell P. Subarachnoid hemorrhage and the female sex: analysis of risk factors, aneurysm characteristics, and outcomes // J. Neurosurg. – 2014. – Vol. 121, №6. – P. 1367-1373.
6. Krishnamurthi R.V., Feigin V.L., Forouzanfar M.H. et al. On behalf of the Global Burden of Diseases, Injuries, Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // The Lancet Global Health. – 2013. – Vol. 1 (Suppl). – P. e259-e281.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В УЗБЕКИСТАНЕ НА ПРИМЕРЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКАНСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Бахадираханов М.М., Назарова Ж.А., Рахматова С.Н., Абдурахмонова К.Б.

Цель: анализ частоты встречаемости различных видов инсультов и изучение данных по эпидемиологии подтипов ишемического инсульта (ИИ). **Материал и методы:** проанализированы госпитализацию пациентов с ИИ в неврологическое отделение Республиканского научного Центра экстренной медицинской помощи в 2017-2019 гг. В отделение с нарушениями мозгового кровообращения всего обратились 2366 больных. Наиболее часто встречался ИИ – 1540 (65,1%) пациентов, второе место занимался геморрагический инсульт – 518 (21,9%) больных, третье – ХИМ – 308 (13%) пациентов. **Результаты:** самым распространенным являлся атеротромботический тип ишемического инсульта, наименее распространенным был гемодинамический тип. Наибольший риск возникновения ишемического инсульта различного типа имеют лица с гипертонической болезнью, употребляющие табак и имеющие избыточную массу тела, вероятность возникновения ишемического инсульта выше осенью и весной. **Выводы:** наибольший риск возникновения ИИ различного типа имеют лица с гипертонической болезнью, как монозаболеванием, так и в сочетании с атеросклерозом, употребляющие табак и имеющие избыточную массу тела, вероятность возникновения ИИ повышается осенью и весной. Учитывая это, профилактические мероприятия необходимо проводить наиболее тщательно в начале осени и в конце зимы, обращая особое внимание на курящих пациентов, имеющих избыточную массу тела и гипертоническую болезнь в различных сочетаниях с другой патологией.

Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, модифицированные и немодифицированные факторы риска, гипертоническая болезнь, избыточная масса тела, курение.

НАШ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ВИТИЛИГО МЕТОДОМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЭПИДЕРМОЦИТОВ СОБСТВЕННОЙ КОЖИ

Ваисов А.Ш., Фузайлов Д.Н., Мунир Ахмад, Умаров Ж.М.

O'Z TERIMIZNING EPIDERMOTSITLARINI TRANSPLANTATSIYA QILISH BILAN VITILIGO DAVOLASHDA BIZNING TAJRIBAMIZ

Vaisov A.Sh., Fuzaylov D.N., Munir Ahmad, Umarov J.M.

OUR EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF VITILIGO WITH TRANSPLANTATION OF EPIDERMOCYTES OF OUR OWN SKIN

Vaisov A.Sh., Fuzailov D.N., Munir Ahmad, Umarov Zh.M.

Ташкентская медицинская академия

Maqsad: terining epidermotsitlarini ishlab chiqarish texnologiyasining samaradorligini klinik jihatdan baholash va ularni terining xiralashgan joylariga ko'chirish. **Materiallar va usullar:** kuzatuv ostida 28 yoshdan (19 ayol, 9 erkak) 19 yoshdan 25 yoshgacha turli xil vitiligo bilan 48 yoshdan 4 yoshgacha 15 yoshgacha bo'lgan vitiligo o'choqlari mavjud; bemorni kuzatish muddati – 12 oy. Fitzpatrikning ma'lumotlariga ko'ra bemorlarning fototiplari bo'yicha taqsimlanishi III teri fototipida 22 bemor bo'lganligini ko'rsatdi; fototip II – 6. **Natijalar:** vitiligo bo'lgan 28 bemorda transplantatsiya qilinmagan epidermal hujayralar bilan davolash bir necha bosqichlarni o'z ichiga olgan. Lezyonning dermabraziyasi dermabrider tomonidan bajarilgan. Dermabraziya markazida dermabrider tomonidan amalga oshirildi. Transplantatsiya uchun epidermal greftlar 200-300 mm RT salbiy bosimda olingan blisterlarning qopqoqlarini kesib olish orqali olingan. San'at. 10-12 PUVA seanslaridan so'ng 19 bemorda 19 o'choqning to'liq qayta tekshiruvini ko'rsatildi; maydonning 75-80% da – 15 o'choqda; hududning 50 foizida – 10 ta o'choqda, 50% dan kamrog'i – 4 ta o'choqda. Eng katta ta'sir magistral va proksimal qismlarda depigmentatsiya o'choqlarining lokalizatsiyasi va III-chi teri fototipi bo'lgan bemorlarda erishildi. Erishilgan natijalar kuzatuv davrida (12 oy) saqlanib qoldi. **Xulosa:** vitiligo-ning har-xil shakllarini davolashda o'z terining epidermotsitlarini transplantatsiya qilish usulidan foydalanish uzoq muddatli ta'sirga erishishga imkon beradigan arzon va juda istiqbolli terapiya usulidir.

Kalit so'zlar: vitiligo, teri epidermotsitlari, ishlov berilmagan epidermal hujayralarni ko'chirish usuli, PUVA.

Objective: A clinical assessment of the effectiveness of the technology for producing epidermocytes of the skin and their transplantation onto depigmented skin areas. **Material and methods:** Under observation were 28 patients (19 women, 9 men) with various forms of vitiligo aged 19-35 years with 48 foci of vitiligo with disease duration from 4 to 15 years; Duration of patient monitoring – 12 months. The distribution of patients according to skin phototypes according to Fitzpatrick showed that with III skin phototype there were 22 patients; with phototype II – 6. **Results:** Treatment with transplanted uncultured epidermal cells in 28 patients with vitiligo included several stages. Dermabrasion of the lesion was performed by a dermabrider. Epidermal grafts for transplantation were obtained by cutting off the covers of the blisters obtained at a negative pressure of 200-300 mm RT. Art. After 10-12 PUVA sessions, 19 patients showed complete repigmentation of 19 foci; repigmentation in 75-80% of the area – in 15 foci; on 50% of the area – in 10 outbreaks, less than 50% - in 4 outbreaks. The greatest effect was obtained in patients with localization of foci of depigmentation on the trunk and proximal limbs and with III skin phototype. The achieved result was maintained throughout the observation period (12 months). **Conclusions:** The use of the method of transplantation of epidermocytes of their own skin in the treatment of various forms of vitiligo is an affordable and very promising method of therapy, which allows to achieve a pronounced lasting effect without complications.

Key words: vitiligo, skin epidermocytes, method of transplantation of uncultured epidermal cells, PUVA.

Витилиго – один из самых распространенных вариантов гипомеланозов, который занимает особое место среди всех дисхромий кожи у детей [1,2]. Специалисты сегодня признают мультифакторную природу витилиго и обсуждают роль эндокринной, нервной, аутоиммунной и генетической систем, а также злокачественных и других заболеваний внутренних органов в патогенезе заболевания [3].

Сторонники нарушения окислительно-восстановительного гомеостаза предполагают, что гибель пигментных клеток связана с усилением свободно-радикального окисления [4]. Такое разнообразие гипотез не позволяет выработать единый подход и эффективные протоколы лечения. Поэтому лечение витилиго всегда представляло и продолжает пред-

ставлять большие проблемы, а эффективность его остается низкой [2].

Лечение витилиго проводят двумя принципиально различными методами, направленными на создание однотипной пигментации кожи. Первый метод заключается в обесцвечивании окружающей кожи, второй – в усилении окраски депигментированного очага до цвета окружающей нормальной кожи. Более распространен второй метод. Наиболее доступное решение заключается в использовании различных косметических средств, позволяющих закамouflировать дефекты окраски кожи.

Однако все предлагаемые косметические препараты не отвечают требованиям пациента из-за нестойкого эффекта, частых аллергических реакций и труднодоступности.

Еще одна возможность терапии витилиго заключается в обеспечении нормального функционирования пигментных клеток в депигментированных очагах. Интересно, что почти каждый новый научный факт об участии или влиянии того или иного вещества на пигментообразование, исследователи пытались использовать для усиления пигментации при витилиго. В результате среди большого количества препаратов, апробированных для лечения витилиго, можно указать препараты меди, гормональную терапию и витамины, допегит, флюороурацил, динитрохлорбензол, сампрен, хингамин, оксиферрискорбин.

В последнее время в практику активно внедряется эксимерный лазер. При этом все отмечают осложнения и побочные эффекты в виде стойкой эритемы и гиперпигментации в краевой зоне очага депигментации.

В последние несколько лет возобновились работы по трансплантологии в виде ауто трансплантатов как кожи, так и аутологичных меланоцитов [5-9]. Эти работы стали особо привлекательными благодаря стремительному развитию клеточных технологий, позволивших культивировать полученные из донорских участков собственные меланоциты и проводить их трансплантацию в очаги депигментации. Методы трансплантологии в терапии витилиго прошли следующие этапы:

1. Пересадка кожи.
2. Метод пересадки клеточных трансплантатов.
3. Трансплантация суспензии некультивированных эпидермальных клеток.
4. Трансплантация культивированных эпидермальных трансплантатов.
5. Трансплантация культивированных аутологичных меланоцитов.
6. Трансплантация суспензии некультивированных клеток наружного корневого влагалища волосных фолликулов.

Преимуществом методов клеточной трансплантации является возможность получения из небольшого лоскута кожи популяции меланоцитов, достаточной для восстановления пигментации на обширных участках кожи. К недостаткам этих методов можно отнести сложность выполнения процедур, необходимость приобретения специального оборудования и организации лаборатории, длительные сроки и неудачи в выделении культур клеток (15-30 дн.), высокая стоимость лечения, возможный риск мутагенного и онкогенного действия некоторых ростовых факторов и питательных сред, применяемых для культивирования клеток.

На сегодняшний день методы клеточной трансплантации окончательно не стандартизованы, отдаленные результаты их применения изучены недостаточно [10-12].

Цель исследования

Клиническая оценка эффективности технологии получения эпидермоцитов кожи и пересадки их на депигментированные участки кожи.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 28 пациентов (19 женщин, 9 мужчин) с различными формами

витилиго в возрасте 19-35 лет с 48 очагами витилиго с давностью заболевания от 4 до 15 лет; длительность наблюдения за пациентами – 12 месяцев. У больных отмечались следующие триггерные факторы: острые эмоциональные переживания, заболевания гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта, наличие заболевания у родственников (3 больных имели близких родственников с различными формами витилиго). Распределение больных по фототипам кожи по Фицпатрику показало, что с III фототипом кожи было 22 больных; со II фототипом – 6.

Лечение методом пересадки некультивированных эпидермальных клеток у 28 больных витилиго включало несколько этапов.

1-й этап.

Дермабразия депигментированного участка кожи (Dermobrader SAESHIN, Korea).



2-й этап.



Эпидермальные лоскуты для пересадки на подготовленные дермабрайдером участки витилиго, получали, срезая покрывки пузырей.

Получение эпидермальных лоскутов путём образования пузыря (при отрицательном давлении 200-300 мм рт. ст. в течение 2-3 ч).

3-й этап. Операция завершается фиксацией трансплантатов и защитой от вторичного инфицирования двух очагов – откуда взяли и куда перенесли.

Результаты лечения витилиго методом трансплантации эпидермоцитов

Все больные ранее получали различные виды традиционного и нетрадиционного лечения без существенного эффекта. У 3 больных на отдельных очагах имеются рубцовые изменения после прижигающих манипуляций у народных лекарей.

Всем больным провели трансплантацию собственных эпидермоцитов кожи. Фрагменты кожи забирали в асептических условиях после обезболивания 1% раствором лидокаина и обработки 70% этиловым спиртом. Забор кожных фрагментов и пересадку эпидермоцитов кожи все больные перенесли хорошо.

Фрагменты кожи – трансплантаты, покрывку пузырей диаметром 5-8 мм забирали из симметричной части тела или из области ягодич. Полученный материал перемещали на предварительно подготовленную дермабрайдером депигментированный очаг кожи. На очаги забора кожных трансплантатов и на места трансплантации накладывали гемостатическую давящую повязку. Через 10-14 дней повязку сни-

мали и, убедившись в фиксации пересаженных трансплантатов, начали облучение длинноволновым ультрафиолетом (на аппарате для ПУВА-терапии) начиная с 10-15 с, далее по нарастающей.

Эффективность терапии оценивали по срокам эпителизации и появления пигментации, площади замещения депигментированных участков. Длительность последующего наблюдения за пациентами составила 12 месяцев.

После 10-12 сеансов ПУВА у 19 больных отмечалась полная репигментация 19 очагов; репигментация на 75-80% площади – в 15 очагах; на 50% площади – в 10 очагах, менее 50% – в 4 очагах. Наибольший эффект наблюдался у пациентов с локализацией очагов депигментации на туловище и проксимальной части конечностей и с III фототипом кожи. Достигнутый результат сохранялся в течение всего периода наблюдения (12 мес.) (рис. 1, 2).

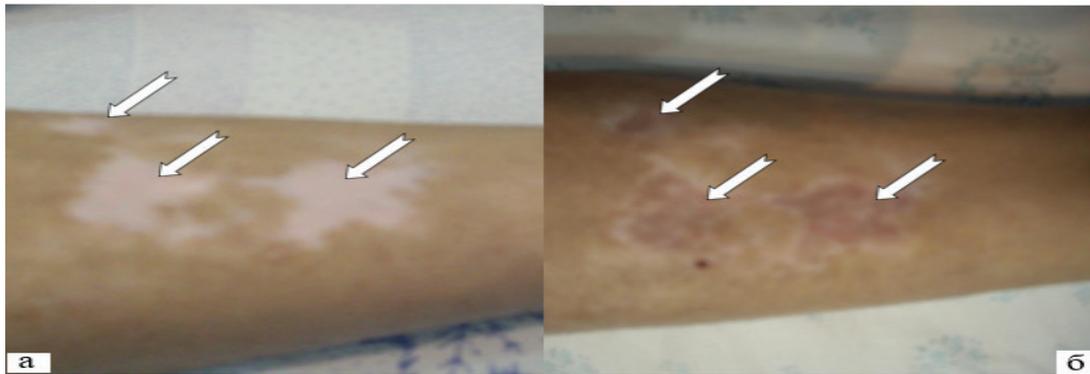


Рис. 1. Больная Ш. Дз: Витилиго. Исходно (а) и через 20 дней после эпидермальной пересадки (б).

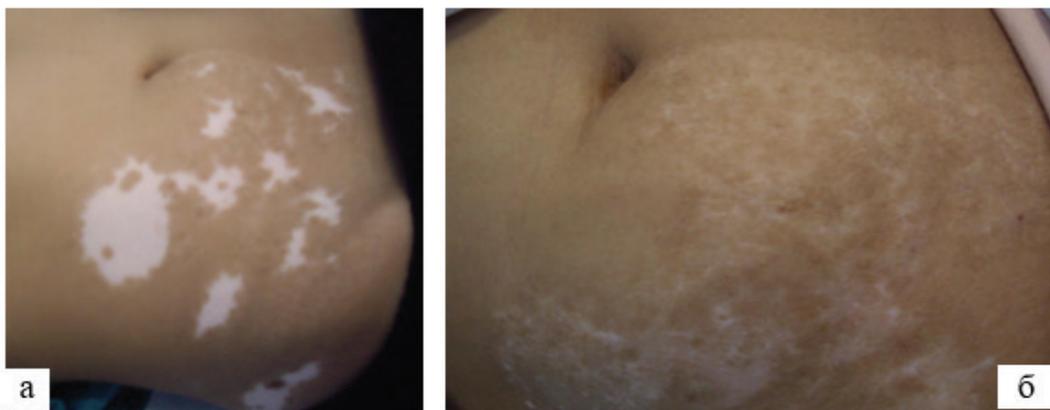


Рис. 2. Больная К. Дз: Витилиго. Исходно (а) и через 3 месяца после эпидермальной пересадки кожи (б).

Результаты и обсуждение

В последние годы в связи с развитием регенеративной медицины все большее внимание исследователей привлекают методы клеточной ауто-трансплантации, основанные на пересадке в очаги депигментации клеточных трансплантатов, содержащих зрелые меланоциты и меланоциты-предшественники. В современной практике применяют пересадку как культивированных, так и некультивированных клеточных трансплантатов. Однако оценка сравнительной эффективности и отдаленных результатов применения различных методов трансплантации у больных витилиго не проводилась. Применение метода пересадки покровов пузырей предпочтительнее, поскольку он прост в выполнении, недорогой, не требует много времени для трансплантации и не вызывает серьезных осложнений.

Выбор того или иного метода трансплантации зависит не только от площади поражения, но и ло-

кализации очагов витилиго. При лечении таких областей тела, как тыльная поверхность кистей и стоп, колени и локти, эффективность методов трансплантации оказалась невысокой.

Таким образом, использование метода трансплантации эпидермоцитов собственной кожи при лечении различных форм витилиго является доступным и весьма перспективным методом терапии, позволяющим без осложнений добиться выраженного стойкого эффекта.

Литература

1. Абдуллаев М.И. Значение микробиоценоза кишечника и эндогенных фенольных групп в развитии и течении витилиго у детей: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005. – 320 с.
2. Арифов С.С. Роль индивидуальных особенностей организма в клиническом течении, патогенезе витилиго и разработка комплексного метода лечения: Дис. ... д-ра мед. наук. – Ташкент, 1994. – 299 с.
3. Барабой В.А. Структура, биосинтез меланоцитов, их биологическая роль, перспективы применения // Успехи соврем. биол. – 2000. – Т. 117. – С. 86-92. 3

4. Ваисов А.Ш. Роль гормонального дисбаланса в патогенезе и течении витилиго, разработка комплексного метода фотохимиотерапии в условиях жаркого климата: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1989. – 36 с. 4

5. Кошевенко Ю.Н. Роль психологических, вегетативных и иммунологических нарушений в патогенезе витилиго и методы их комплексной коррекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1989. – 30 с.5

6. Кошевенко Ю.Н. Витилиго. – М.: Косметика и медицина, 2002. – 644 с.6

7. Усовецкий И.А., Короткий Н.Г., Шарова Н.М. Новые технологии в терапии витилиго // Современ. пробл. дерматовенерол., иммунол. и врач. косметол. – 2012. – №1 (20). – С. 35-38.8

8. Усовецкий И.А., Шарова Н.М., Короткий Н.Г. Современные подходы к лечению витилиго // Вестн. Рос. гос. мед. ун-та. – 2010. – №5. – С. 42-44.7

9. Caps C.B., She J.X., McCormack W.T. Genes of the LMP/TAP cluster are associated with the human autoimmune disease vitiligo // Genes. Immun. – 2003. – Vol. 4. – P. 492-499. 9

10. Falabella R., Escobar C., Borrero I. Treatment of refractory and stable vitiligo by transplantation of in vitro cultured epidermal autografts bearing melanocytes // J. Amer. Acad. Dermatol. – 1992. – Vol. 26 (2 Pt). – P. 230-236.10

11. Gupta S., Goel A., Kanwar A.J., Kumar B. // J. Dermatol. – 2006. – Vol. 45, №6. – P. 747-750. 12

12. Mulekar S.V. Melanocytekeratinocyte cell transplantation for stable vitiligo // Int. J. Dermatol. – 2003. – Vol. 42, №2. – P. 132-136.11

НАШ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ВИТИЛИГО МЕТОДОМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЭПИДЕРМОЦИТОВ СОБСТВЕННОЙ КОЖИ

Ваисов А.Ш., Фузайлов Д.Н., Мунир Ахмад, Умаров Ж.М.

Цель: клиническая оценка эффективности технологической получения эпидермоцитов кожи и пересадки их на депигментированные участки кожи. **Материал и методы:** под наблюдением находились 28 пациентов (19 женщин, 9 мужчин) с различными формами витилиго в возрасте 19-35 лет с 48 очагами витилиго с давностью заболевания от 4 до 15 лет; длительность наблюдения за пациентами – 12 месяцев. Распределение больных по фототипам кожи по Фицпатрику показало, что с III фототипом кожи было 22 больных; со II фототипом – 6. **Результаты:** лечение методом пересадки некультивированных эпидермальных клеток у 28 больных витилиго включало несколько этапов. Дермабразию очага проводили дермабрайдером. Эпидермальные лоскуты для пересадки получали, срезая покрывки пузырей, полученных при отрицательном давлении 200-300 мм рт. ст. После 10-12 сеансов ПУВА у 19 больных отмечалась полная репигментация 19 очагов; репигментация на 75-80% площади – в 15 очагах; на 50% площади – в 10 очагах, менее 50% – в 4 очагах. Наибольший эффект получен у пациентов с локализацией очагов депигментации на туловище и проксимальной части конечностей и с III фототипом кожи. Достигнутый результат сохранялся в течение всего периода наблюдения (12 мес.). **Выводы:** использование метода трансплантации эпидермоцитов собственной кожи при лечении различных форм витилиго является доступным и весьма перспективным методом терапии, позволяющим без осложнений добиться выраженного стойкого эффекта.

Ключевые слова: витилиго, эпидермоциты кожи, метод пересадки некультивированных эпидермальных клеток, ПУВА.



НАШ ПЕРВЫЙ ОПЫТ МИКРОХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Жумаев А.У., Дустов Ш.Х., Саидов Г.Н.

ONKOLOGIK KASALLIKLARGA CHALINGAN BEMORLARDA OG'IZ BO'SHLIG'INI MIKROXIRURGIK REKONSTRUKSIYA QILISH BO'YICHA BIRINCHI TAJRIBAMIZ

Jumaev A.U., Do'stov SH.X., Saidov G.N.

MICROSURGICAL RECONSTRUCTION OF THE ORAL CAVITY IN PATIENTS WITH ONCOLOGICAL DISEASES

Jumaev A.U., Dustov Sh. Kh, Saidov G.N.

Бухарский областной филиал Республиканского специализированного научно-практического центра онкологии и радиологии

Maqsad: radikal onkologik operatsiyalardan so'ng tilni mikroxiirurgik qayta tiklashning funktsional natijalarini yaxshilash. **Materiallar va usullar:** Respublika ixtisoslashtirilgan onkologiya va radiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazining Buxoro viloyati filiali bosh-bo'yin o'smalari va rekonstruktiv jarrohlik bo'limida 2017-2019 yillarda til saratoni bilan og'riqan o'nta bemorga bilak ichki yuzasidan teri va fasial loskut yordamida mikrojarrohlik texnika bilan plastik jarrohlik davolash amaliyoti o'tkazildi. Barcha bemorlar jarrohlik muolajalarida: gemiglosektomiya, limfadenektomiya va bilak ichki yuzasi teri va fasial loskut yordamida mikrojarrohlik texnika bilan jarrohlik davo o'tkazildi. **Natijalar:** kuzatish muddati 2 oydan 22 oygacha. Loskutning umumiy omon qolish darajasi 80% ni tashkil etdi. Operatsiyadan keyingi davrda ikkita holatda loskut nekrozi aniqlandi. Bemorning bilak co'xacu uchun o'rtacha davolanish vaqti 4 haftani tashkil etdi. **Xulosa:** bizning dastlabki tajribamiz shuni ko'rsatadiki, tilni mikroxiirurgik qayta tiklash bemorlar uchun yaxshi davolash turidir va operatsiyadan keyin bemorlarning nutq, chaynash va yutish funktsional xususiyatlarini yaxshilaydi.

Kalit so'zlar: tilning saratoni, glosektomiya, rekonstruksiya, og'iz bo'shlig'i o'smalari, teri-fasial loskut.

Objective: Improving the functional results of microsurgical reconstruction of the tongue after radical oncological operations. **Material and methods:** In the Department of Neck Head Tumors and Reconstructive Surgery, Bukhara Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Oncology and Radiology, in the period 2017-2019, surgical treatment was performed for ten patients with tongue cancer with plastic skin and fascial radial graft from the forearm using microsurgical technique. In nine patients with a diagnosis of cancer of the lateral surface of the tongue, T1-2N0-1M0 stages were detected and in one patient T3N1M0 stages were detected. All patients underwent surgical treatment in the amount of: hemiglossectomy, cervical lymphadenectomy and microsurgical plastic surgery of the tongue with reinnervated, skin-fascial radial graft from the forearm. Microsurgical plastic surgery was performed simultaneously for one patient with a diagnosis of T1N0M0, and in other cases, at the first stage, 2-4 courses of polychemotherapy were performed according to the scheme: Cisplatin 75 mg / m², fluorouracil 750 mg / m² or chemoradiotherapy and after partial regression of the tumor in the second stage, surgical treatment and restoration of the tongue. **Results:** The observation period ranged from 2 to 22 months. The overall survival of the flap was 80%. In two cases in the postoperative period, flap necrosis was detected. In one patient, after 6 days of surgery, arterial thrombosis of a microvascular anastomosis was found, with which the flap was removed, in the second after 10 days due to suppuration after the surgical wound, the flap was removed. The average healing time for the region of the donor forearm was 4 weeks. **Conclusion:** Our first experience shows that microsurgical reconstruction of the tongue is a good reconstructive option for patients and improves the functional qualities of patients after surgery in terms of speech, chewing and swallowing.

Key words: cancer of the tongue, glossectomy, reconstruction, oral cavity tumors, skin-fascial flap.

Согласно статистическим данным Американского онкологического общества (American Cancer Society), рак языка (РЯ), встречается в 2 раза чаще у мужчин, что может быть связано с более высокой их приверженностью к предрасполагающим факторам, таким как курение и алкоголь [4], которые тесно связаны с развитием РЯ. Наиболее часто РЯ диагностируют у пациентов в возрасте от 60 до 64 лет. У данной группы пациентов риск развития рака увеличивается, по разным данным, в 6-15 раз. Немаловажным фактором риска возникновения РЯ является также контаминированность онкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ) (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52). Ряд исследований показали, что

ВПЧ-положительный статус служит прогностическим фактором, определяющим общую и безрецидивную выживаемость, а также может быть прогностическим маркером, который позволяет предполагать ответ опухоли на проводимое лечение.

Основными методами лечения больных местно-распространенным раком дна полости рта и языка является хирургическое вмешательство, химиолучевая и таргетная терапия, а ключевым этапом – проведение радикального хирургического вмешательства [1,3]. Такой вид операций предусматривает удаление опухоли в пределах нескольких анатомических областей. Это неизбежно сопряжено с утратой

необходимых функций организма: жевание, глотание и речь. Следует также отметить, что выполнение операций такого объема неизбежно сопряжено с образованием обширных дефектов полости рта и языка. Использование для дыхания трахеостомической трубки, для питания – назогастрального зонда, постоянное слюнотечение и необходимость ношения сложных повязок, существенно ограничивают социальную реабилитацию этих пациентов, а в ряде случаев делают ее невозможной [9]. Поэтому для повышения качества жизни больных раком языка на первый план выходит одномоментная реконструкция возникших дефектов. Выбор аутоотрансплантата для замещения обширных дефектов полости рта в первую очередь зависит от объема дефекта. На сегодняшний день для реконструкции языка существует множество способов различных вариантов пластики, замещения дефектов с применением свободных микрососудистых лоскутов.

Практически стандартным методом является реконструкция висцеральным, кожно-фасциальным, кожно-мышечным свободным лоскутом [2]. После субтотальной и тотальной глоссэктомии часто используют реиннервированный лучевой лоскут [8], который представляет собой тонкий, эластичный, пластичный материал с длинной сосудистой ножкой, что значительно облегчает работу хирургов, а также обладает достаточным объемом для замещения обширных дефектов. Кожно-мышечный торако-дорзальный лоскут, включающий широчайшую мышцу спины, с торако-дорзальными сосудами и нервом, используют для реконструкции языка после тотальной глоссэктомии [7]. Реиннервация двигательного торакодорзального нерва позволяет обеспечить мышечную сократимость аутоотрансплантата при восстановлении языка.

Материал и методы

В отделении опухолей головы шеи и реконструктивной хирургии Бухарского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии в период 2017-2019 гг. выполнено хирургическое лечение 10 больных раком языка с пластикой кожно-фасциальным лучевым лоскутом из предплечья с использованием микрохирургической техники. Данные о пациентах приведены в таблице. У 9 больных с диагнозом рак боковой поверхности языка выявлен в T1-2N0-1M0 стадиях, у 1 – в T3N1M0 стадии. Всем больным произведено оперативное лечение в объеме гемиглоссэктомия, шейная лимфодиссекция и микрохирургическая пластика языка с реиннервированным, кожно-фасциальным лучевым лоскутом из предплечья (рис. 1а, б). 1 пациенту с диагнозом T1N0M0 микрохирургическая пластика произведена одномоментная, а в остальных случаях на первом этапе было проведено 2-4 курса полихимиотерапии по схеме: цисплатин 75 мг/м², фторурацил 750 мг/м² или химиолучевая терапия. После частичного регресса опухоли на втором этапе произведено хирургическое лечение и восстановление языка.

Таблица
Анализ клинических данных больных раком языка, перенесших микрохирургическую реконструкцию

Показатель	Число пациентов, абс. (%)
Возраст, лет:	
- ≤50	7 (70)
- ≥50	3 (30)
Пол:	
- муж.	7 (70)
- жен.	3 (30)
Локализация опухоли:	
- правая боковая поверхность	6 (60)
- левая боковая поверхность	4 (40)
T-классификация:	
- T1-2	9 (90)
- T3	1 (10)
Лечение:	
- только хирургическое	1 (10)
- химиотерапия/лучевая терапия+операция	9 (90)

Подъем и формирование реваскуляризируемого кожно-фасциального лоскута с предплечья (дизайн сформированного лоскута).

После обработки операционного поля произведен разрез кожи и подкожно-жировой клетчатки длиной 3 см между сухожилиями локтевого сгибателя запястья и поверхностным сгибателем пальцев, отступая на 3 см выше дистальной кожной складки запястья. Тупым и острым путем выделен и взят на держалку локтевой сосудистый пучок. Идентифицирован локтевой нерв, выделен и взят на держалку. Далее отступая 10 см от разреза в проксимальном направлении сделан разрез в проекции локтевой борозды между локтевым сгибателем запястья и поверхностным сгибателем пальцев. Тупым и острым путем сосудистый пучок выделен, пройдено между локтевым сгибателем запястья и поверхностным сгибателем пальцев. В нижней трети предплечья окаймляющим разрезом выкроена фигурная кожная площадка размером 7 на 5 см. Длина сосудистой ножки составила 12 см (рис. 1а). Фасция отслоена от сухожилия локтевого сгибателя запястья, сухожилия мышцы – поверхностного сгибателя пальцев, сухожилия длинной ладонной мышцы, сухожилия лучевого сгибателя пальцев. В лоскут включена подкожная вена предплечья. Произведено лигирование сосудистого пучка в дистальном и проксимальном отделах. Лоскут отсечен. Локтевой нерв обернут подлежащими мышцами, сформирована раневая поверхность, которая закрыта расщепленным кожным аутоотрансплантатом с бедра. Края ран сопоставлены, послойно ушиты. Гемостаз по ходу. Асептическая повязка.

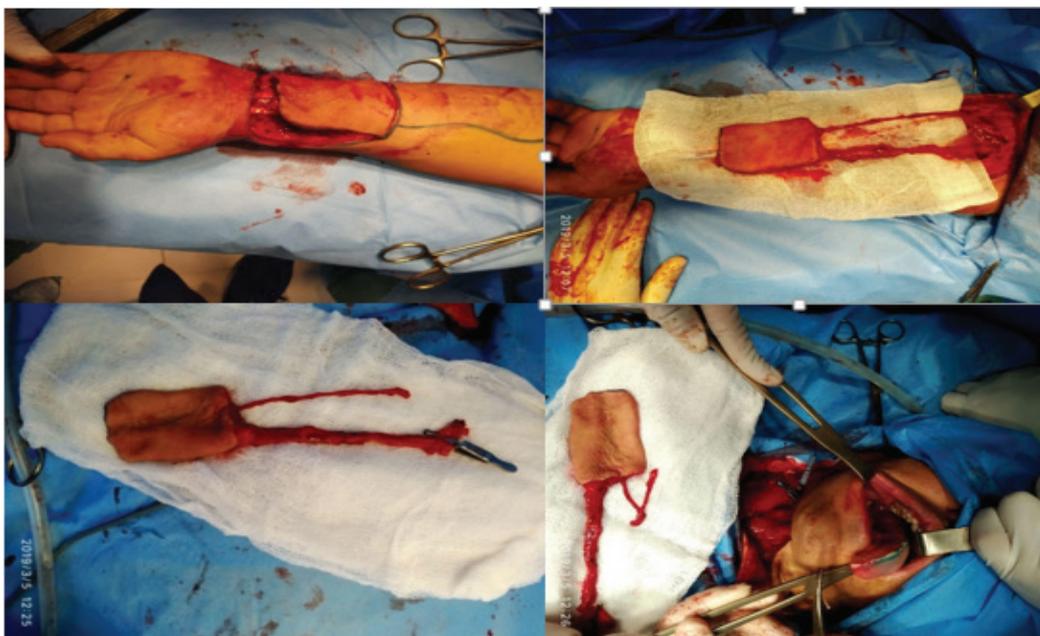


Рис. 1а. Этап выделения реиннервированного кожно-фасциального лучевого лоскута из предплечья.



Рис. 1б. Вид после операции гемиглосэктомиа с одномоментной пластикой с использованием реиннервированного кожно-фасциального лучевого лоскута из предплечья.

Перемещение лоскута в реципиентную область и микрохирургический этап операции. Кожно-фасциальный аутоотрансплантат медиальной поверхности правого предплечья уложен в область дефекта. Сосудистая ножка проведена через тоннель в область реципиентных сосудов. Лоскут фиксирован к краям дефекта языка узловыми швами vicryl 4-0. С помощью микрохирургической техники и оптического увеличения выполнили анастомозирование. Микроанастомоз выполнен по типу «конец в конец» между верхней щитовидной и лучевой артериями, между лицевой и лучевой веной и между наружным кожным нервом предплечья и поверхностным шейным нервом.

Результаты

Период наблюдения составил от 2 до 22 месяцев. Общая выживаемость лоскута составила 80%. В 2 случаях в послеоперационном периоде обнаружено некроз лоскута, у одного больного после 6-х суток операции обнаружен артериальный тромбоз микрососудистого анастомоза, в связи с чем лоскут

удалена, у второго после 10-е суток из-за нагноения после операционной раны лоскут удалена. Сроки восстановления функций органов полости рта, после проведенной операции: к концу 4-й недели, назогастральный зонд был удален, больные были переведены на питание естественным путем, жидкой пищей. Среднее время заживления для области донорского участка предплечья составило 4 недели.

Обсуждение

В настоящее время общепризнано, что свободная пересадка ткани с микрососудистым анастомозом является предпочтительным методом реконструкции после хирургии рака головы и шеи [11]. Для реконструкции рака языка кожно-фасциальный лучевой лоскут нами использована из-за нескольких преимуществ этого лоскута. Например, лоскут имеет поверхностное расположение, он анатомически постоянен, имеет длинную сосудистую ножку, толстый диаметр и его легко можно выделять [6].

Использование лучевого лоскута предплечья

Преимущества	Недостатки
Возможность одновременной работы двух хирургических бригад	Практические никогда не забирается в костно-кожном варианте из-за большого риска перелома в лучевой кости
Тонкий лоскут, возможно пластическое формирование	Донорская зона предплечья требует для закрытия раны свободной пластики
Относительная простота забора лоскута	Кожа отличается по цвету от кожи лица
Возможно восстановление чувствительных кожи лоскута за счет анастомозирования наружного нерва кожи предплечья с чувствительными нервами реципиентной области	После забора лоскута возникает потеря чувствительности над зоной «анатомической табакерки»
Относительно большой диаметр питающих сосудов	-

Этот метод широко применяется для пациентов, требующих одномоментного устранения дефектов после операции на органах полости рта. Поскольку полость рта отвечает за множество различных функций, таких как жевание пищи, глотание, образование слюны, речь и дыхание, функциональный дефицит приводит к очевидным изменениям качества жизни пациентов [12]. Ожидание клинического исхода реконструкции после операции по поводу рака полости рта рассматривается как важный фактор [5,10].

Таким образом, наш первый опыт показывает, что микрохирургическая реконструкция языка является хорошим реконструктивным вариантом для пациентов и улучшает функциональные результаты, качество жизни больных после операции в плане речи, жевания и глотания. Создает благоприятные условия, для медицинской, трудовой, социальной реабилитации сложной группы больных с опухолями полости рта.

Литература

1. Реконструктивные операции при опухолях головы и шеи; Под ред. Е.Г. Матякина. – М.: Вердана, 2009.
2. Решетов И.В., Чиссов В.И., Кравцов С.А., Ратушный М.В. Способ реконструкции языка при обширных дефектах полости рта: Патент № 2391925 РФ МПК А61В17/00. № 2009108780/14; заяв. 10.03.2009, опубл. 20.06.2010.
3. Семин Д.Ю., Медведев В.С., Мардынский Ю.С. и др. Комплексное лечение опухолей орофарингеальной зоны. Радиация и риск // Бюл. Нац. радиационно-эпидемиол. реферата. – 2010. – Т. 4, №1. – С. 72.
4. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society; 2016. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2016.html>. Accessed Sept. 13, 2017.
5. Chandu A., Smith A.C., Rogers S.N. Health-related quality of life in oral cancer: a review // J. Oral Maxillofacial Surg. – 2006. – Vol. 64. – P. 495-502.
6. de Bree R., Rinaldo A., Genden E.M. et al. Modern reconstruction techniques for oral and pharyngeal defects after tumor resection // Europ. Arch. Otorhinolaryngol. – 2008. – Vol. 265. – P. 1-9.
7. Haughey B.H. Tongue Reconstruction: Concepts and Practice // Laryngoscope. – 1993. – Vol. 103, №10. – P. 1132-1141.
8. Kuriakose M.A., Loree Th.R., Spies A. et al. Sensate Radial Forearm Free Flaps in Tongue Reconstruction // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2001. – Vol. 127, №12. – P. 1463-1466.
9. Pompei S., Arelli F. 500 reconstructive flaps in oncological surgery of the head and neck: critical review of 10 years

experience // Minerva Chir. – 2004. – Vol. 59, №4. – P. 379-386.

10. Rogers S.N., Scott J., Chakrabati A., Lowe D. The patients' account of outcome following primary surgery for oral and oropharyngeal cancer using a "quality of life" questionnaire // Europ. J. Cancer Care. – 2008. – Vol. 17. – P. 182-188.

11. Song Y.G., Chen G.Z., Song Y.L. The free thigh flap: a new flap concept based on the septocutaneous artery // Brit. J. Plast. Surg. – 1984. – Vol. 37. – P. 149-159.

12. Yoshimoto S., Kawabata K., Mitani H. Analysis of 59 cases with free flap thrombosis after reconstructive surgery for head and neck cancer // Auris. Nasus. Larynx. – 2010. – Vol. 37. – P. 205-211.

НАШ ПЕРВЫЙ ОПЫТ МИКРОХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Жумаев А., Дустов Ш.Х, Саидов Г.Н.

Цель: улучшение функциональных результатов микрохирургической реконструкции языка после радикальных онкологических операций. **Материал и методы:** в отделении опухолей головы шеи и реконструктивной хирургии Бухарского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии в период 2017-2019 гг. хирургическое лечение получили 10 больных раком языка с пластической кожно-фасциальным лучевым лоскутом из предплечья с использованием микрохирургической техники. Всем больным выполнено оперативное лечение в объеме гемиглосэктомия, шейная лимфодиссекция и микрохирургическая пластика языка с реиннервированным, кожно-фасциальным лучевым лоскутом из предплечья. **Результаты:** период наблюдения составил от 2-х до 22-х месяцев. Общая выживаемость лоскута – 80%. В 2 случаях в послеоперационном периоде обнаружен некроз лоскута. Среднее время заживления, для области донорского участка предплечья составило 4 недели. **Вывод:** наш первый опыт показывает, что микрохирургическая реконструкция языка является хорошим реконструктивным вариантом для пациентов и улучшает функциональные качества больных после операции в плане речи, жевания и глотания.

Ключевые слова: рак языка, глоссэктомия, реконструкция, опухоли полости рта, кожно-фасциальный лоскут.

МОРФОЛОГИЯ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА ПРИ СМЕРТИ ОТ КРОВОПОТЕРИ В РАЗНЫЕ СРОКИ ПОСТМОРТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Индиаминов С.И., Жуманов З.Э.

ҚОН ЙЎҚОТИШ ОҚИБАТИДАГИ ЎЛИМ ПОСТМОРТАЛ ДАВРИНИНГ ТУРЛИ МУДДАТЛАРИДА УЗУНЧОҚ МИЯ МОРФОЛОГИЯСИ

Индиаминов С.И., Жуманов З.Э.

MORPHOLOGY OF THE MEDULLA OBLONGATA AT DEATH FROM BLOOD LOSS IN DIFFERENT PERIODS OF POSTMORTEM

Indaminov S.I., Zhumanov Z.E.

Самаркандский государственный медицинский институт

Мақсад: массив қон йўқотиш постмортал даврининг турли муддатларида узунчоқ миани ўрганиш асосида танатогенезнинг морфологик қўринишларини аниқлаш. **Материаллар ва усуллар:** массив қон йўқотишдан вафот этган 61 та шахслар узунчоқ миаси постмортал даврининг турли муддатларида текширилди. Бунда ички қон кетиш 2500 дан 4500 см³ ни ташкил этган, шунингдек, барча ҳолатда ташқи қон кетиш ҳам қузатилган. **Натижалар:** узунчоқ мида массив қон йўқотишда постмортал давр муддатлари ошган сари нерв ва қон-томирларда структуравий ўзгаришлар қузатилади. Нейронлар ва қон-томирлар аутолизини акс эттирувчи деструктив жараёнларни аста-секин ошиши қайд этилади. Постмортал давр динамикасида перинейронал бўшлиқ (ПНБ) ва периваскуляр бўшлиқ (ПВБ) кенгайиб бориши қузатилади. Ушбу бўшлиқларда жойлашган нейронлар ва қон-томирлар улуши камаяди. **Хулоса:** постмортал давр динамикасида узунчоқ ми перинейронал ва периваскуляр бўшлиқлари кенгайиши қиёсий хусусиятлари массив қон йўқотиш танатогенезини намоён бўлиши ўзгармаслигини баҳолашга имкон беради.

Калит сўзлар: узунчоқ ми, танатогенез, массив қон йўқотиш, постмортал давр.

Objective: To determine the morphological manifestations of thanatogenesis at different times of the post-mortal period with massive blood loss based on the study of the medulla oblongata. **Material and research methods:** We studied the structural changes in the medulla oblongata from 61 corpses of people who died from massive blood loss. In all the dead, the volume of internal blood loss ranged from 2500 to 4500 cm³, in addition, in all cases, external blood loss was observed.

Results and discussion: With massive blood loss in the medulla oblongata, as the postmortal period increases, changes in both the nervous and vascular structures are observed. A gradual increase in destructive processes, reflecting the autolysis of neurons and blood vessels, is noted. In the dynamics of the increase in the postmortal period, there is an expansion of both perineuronal spaces (PNS) and perivascular spaces (PVS). The proportion of neurons and blood vessels respectively located in these spaces decreases. **Conclusion:** In the dynamics of the post-mortal period, a comparative characteristic of the expansion of perineuronal and perivascular spaces in the medulla oblongata allows us to judge the persistence of the manifestations of thanatogenesis of massive blood loss.

Key words: medulla oblongata, thanatogenos, massive blood loss, postmortem period.

До настоящего времени изучение различных аспектов массивной кровопотери остается актуальной проблемой медицины [2,10,11,12,15]. Определение танатогенетических значимых изменений структур продолговатого мозга при массивной кровопотере имеет важное значение для задач судебно-медицинской экспертизы трупов [3-5,7]. Во многих работах приведены данные о тяжести повреждений нейронов при массивной кровопотере [6,13]. Однако не проводилась судебно-медицинская оценка изменений нервных и сосудистых структур продолговатого мозга по состоянию периваскулярных и перицеллюлярных пространств при массивной кровопотере в разные сроки постмортального периода.

Цель исследования

Определение морфологических проявлений танатогенеза в разные сроки постмортального периода при массивной кровопотере на основании изучения продолговатого мозга.

Материал и методы

Были изучены структурные изменения продолговатого мозга от 61 трупа лиц, погибших от массив-

ной кровопотери, вызванной повреждением сосудов и внутренних органов острыми орудиями. У всех погибших объём внутренней кровопотери составил от 2500 до 4500 см³, кроме того во всех случаях наблюдалась наружная кровопотеря. Исследование при массивной кровопотере проводили в периоде до 6-8 часов (1-я группа); 12-14 часов (2-я группа); 18-20 часов (3-я группа); от 24 часов и более суток (4-я группа) постмортального периода. Кусочки фиксировали в 10% нейтральном формалине, проводили через спиртовую батарею, заливали в парафин и окрашивали гематоксилином и эозином, по методам Маллори. Состояние периваскулярного и перицеллюлярного пространств исследовали точечным методом по Г.Г. Автандилову [1]. Для математической обработки данных применен метод Стьюдента – Фишера с определением средней арифметической M , средней ошибки относительных величин m и коэффициента достоверности разности t .

Результаты и обсуждение

В продолговатом мозге при смерти от массивной кровопотери, как и в коре больших полушарий, отмечается нарастание деструктивных изменений нейро-

нов и увеличение размеров перинеурональных пространств (ПНП) в динамике посмертного интервала.

При массивной кровопотере гидропические изменения в нейронах продолговатого мозга определяются уже через 6-8 часов постмортального периода, в этих нейронах наблюдается также кариопикноз. Через 12-14 часов после смерти в нейронах продолговатого мозга на фоне их набухания отмечается кариолизис. В дальнейшем (18-20 ч) тела нейронов выглядят сморщенными, а через 24 часа они еще больше сжимаются, и наблюдаются начальные стадии цитолиза. В динамике посмертного интервала выявляется увеличение размеров ПНП (рис. 1).

Сосуды продолговатого мозга в динамике постмортального периода после массивной кровопотери также подвергаются структурным изменениям. В более ранние сроки постмортального периода (6-8 ч) наблюдаются признаки атонии сосудов, начинаются деструктивные изменения, так как ядра эндотелиоцитов не определяются, слои стенки не различаются. В дальнейшем эти изменения усиливаются (12-14 и

18-20 ч), через 24 часа выявляется полная деструкция стенки сосуда в ПВП. Наблюдается также расширение периваскулярных пространств (ПВП) (рис. 2).

При массивной кровопотере в продолговатом мозге наблюдается увеличение ПНП и уменьшение размеров расположенных в них нейронов. Как и в коре больших полушарий, в динамике постмортального периода в продолговатом мозге происходит увеличение размеров ПВП и уменьшение площади сосудов (табл.).

При определении относительных величин нервных и сосудистых структур и окружающих их пространств было установлено следующее. В продолговатом мозге при массивной кровопотере через 6-8 часов постмортального периода ПНП развито меньше всего и составляет 29,4%, 70,6% общей площади занимает нейрон. Через 12-14 часов постмортального периода при массивной кровопотере ПНП составляет уже 47,7%, а 52,3% общей площади занимает нейрон. Через 18-20 часов постмортального периода при массивной кровопотере ПНП развито еще больше (67,2%), 32,8 % общей площади занимает нейрон.

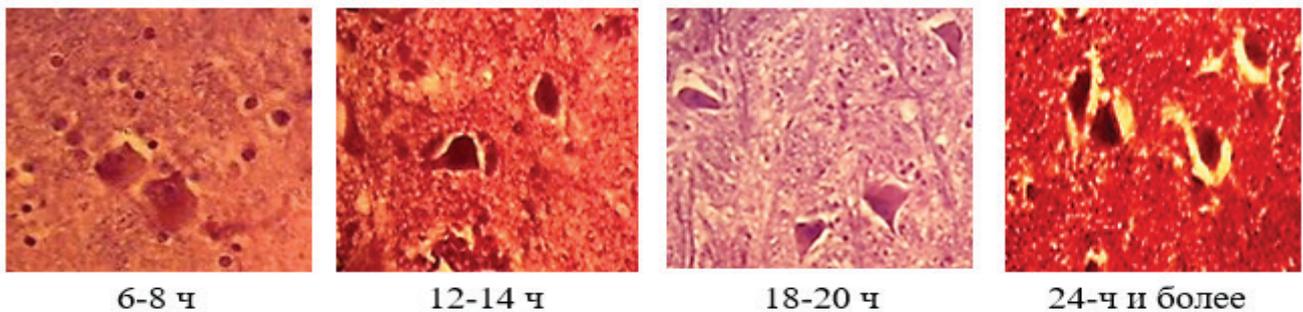


Рис. 1. Деструктивные изменений в нейронах и возрастание размеров ПНП в продолговатом мозге в постмортальном периоде после массивной кровопотери. Окраска гематоксилином и эозином. Об.40, ок.10.

Через 24 часа и более суток постмортального периода ПНП продолжает увеличиваться (81,3%), а площадь нейрона уменьшается до 18,7%.

Таким же образом происходит изменение относительных размеров ПВП и сосудов через 6-8 часов постмортального периода. Затем (через 12-14

ч) ПВП занимает большую площадь (56%) по сравнению с площадью сосуда (44%). В следующий срок исследования, то есть через 18-20 часов, ПВП возрастает до 62,4 %, а площадь сосуда уменьшается до 37,6%, через 24 часа и более ПВП увеличивается до 80,9%, площадь сосуда уменьшается до 19,1%.

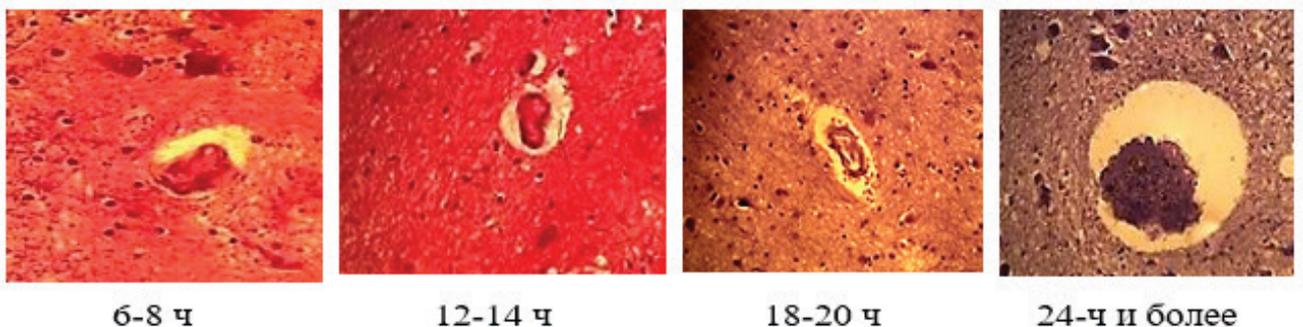


Рис. 2. Деструктивные изменения сосудов и расширение ПВП в продолговатом мозге при массивной кровопотере в разные сроки постмортального периода. Окраска гематоксилином и эозином. Об.40, ок.10.

Расширение ПНП и ПВП при многих патологических состояниях рассматривается как перичеллюлярный и периваскулярный отек [8,9,14]. Выраженность обоих видов отека и высокая порозность нейропила могут быть вызваны применением трансфузионной терапии.

Таким образом, что при массивной кровопотере в продолговатом мозге по мере увеличения срока постмортального периода наблюдаются изменения как нервных, так и сосудистых структур. Отмечается постепенное нарастание деструктивных процессов, отражающих аутолиз нейронов и сосудов. В ди-

намике возрастания срока постмортального периода наблюдается расширение как ПНП, так и ПВП. Доля нейронов и сосудов, соответственно расположенных в этих пространствах, уменьшается. В динамике постмортального периода сравнительная

характеристика расширения перинейрональных и периваскулярных пространств в продолговатом мозге позволяет судить о неизменности проявлений танатогенеза массивной кровопотери.

Таблица

Морфометрические показатели (точек) нервных и сосудистых структур продолговатого мозга в разные сроки постмортального периода после массивной кровопотери, %

Срок постмортального периода, ч	ПНП	Нейрон	ПНП+нейрон	ПВП	Сосуд	ПВП+сосуд
6-8	1,12±0,06	2,69±0,11	3,81±0,17	1,15±0,07	3,23±0,13	4,38±0,2
12-14	2,1±0,2***	2,3±0,2	4,4±0,4	2,94±0,28***	2,31±0,24***	5,25±0,52
18-20	2,76±0,18***^	1,35±0,12***^^	4,11±0,3	3,12±0,12***	1,88±0,15***	5,01±0,27
24	3,9±0,1***^^^ooo	0,9±0,1***^^^oo	4,8±0,2***	3,8±0,1***^^^ooo	0,9±0,1***^^^ooo	4,7±0,2

Примечание. * – различия относительно данных 1-й группы значимы (* – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$); ^ – различия относительно данных 2-й группы значимы (^ – $p < 0,05$, ^^ – $p < 0,01$, ^^ – $p < 0,001$); ° – различия относительно данных 3-й группы значимы (° – $p < 0,05$, oo – $p < 0,01$, ooo – $p < 0,001$).

Литература

- Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: Руководство. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
- Индиаминов С.И. Морфология сосудистых повреждений в гипоталамусе при разных видах кровопотери // Судово-медицинская экспертиза. – 2014. – №2. – С. 35-39.
- Индиаминов С.И., Блинова С.А. Изменения гигантских клеток ретикулярной формации продолговатого мозга на фоне разных видов кровопотери // Буковинский медицинский вiсник. – 2017. – Т. 21, №2 (82), ч. 2. – С. 5-52.
- Исхизова Л.Н., Богомолов Д.В., Богомолова И.Н., Должанский О.В. Установление причины и темпа смерти в судебно-медицинской практике // Суд.-мед. экспертиза. – 2005. – Т. 48, №2. – С. 8-22.
- Йовенко И.А., Кобеляцкий Ю.Ю., Царев А.В. и др. Интенсивная терапия кровопотери, коагулопатии и гиповолемического шока при политравме // Медицина неотложных состояний. – 2016. – №4 (75). – С. 64-71.
- Клевню В.А., Абрамов С.С., Богомолов Д.В. и др. Актуальные и наиболее перспективные научные исследования судебной медицины // Суд.-мед. экспертиза. – 2007. – Т. 50, №1. – С. 3-8.
- Кузовков А.В. Определение давности смерти человека неинвазивным термометрическим способом: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2017. – 179 с.
- Лубнин А.Ю., Папугаев К.А. Массивное кровотечение из трахеостомы // Анест. и реаниматол. – 2015. – №4. – С. 69-73.
- Макишева Р.Т., Субботина Т.И., Бантыш Б.Б., Константинова Д.А. Ишемические изменения в головном мозге белых крыс разного возраста после введения инсулина // Вестн. новых мед. технологий. – 2015. – №1. – С. 2-13.
- Памфамиров Ю.К., Заболотнов В.А., Кучеренко Ю.А. и др. Современные методы терапии акушерских кровотечений // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2014. – №2 (76). – С. 5-19.
- Шипаков В.Е., Рипп Е.Г., Цыренжапов М.Б. и др. Функциональное состояние компонентов системы гемостаза у больных с острой интраоперационной кровопотерей // Анест. и реаниматол. – 2009. – №2. – С. 49-52.
- Alkema L., Chou D., Hogan D. et al. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – P. 462-474.
- Krukoff T.L., Mactavish D., Jhamandas J.H. Activation by hypotension of neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus that project to the brainstem // J. Comp. Neurol. –

1997. – Vol. 385, №2. – P. 285-296.
- Laveskog X A., Wang X R., Bronge X L., Wahlund X L.-O., Qiu C. Perivascular Spaces in Old Age: Assessment, Distribution, and Correlation with White Matter Hyperintensities // Amer. J. Neuroradiol. – 2018. – Vol. 39. – P. 70-76.
- Mathis K.W., Molina P.E. Central acetyl cholinesterase inhibition improves hemodynamic counter regulation to severe blood loss in alcohol-intoxicated rats // Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2009. – Vol. 297, №2. – P. 437-445.

МОРФОЛОГИЯ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА ПРИ СМЕРТИ ОТ КРОВОПОТЕРИ В РАЗНЫЕ СРОКИ ПОСТМОРТАЛЬНОГО ПЕРИОДА
Индиаминов С.И., Жуманов З.Э.

Цель: определение морфологических проявлений танатогенеза в разные сроки постмортального периода при массивной кровопотере на основании изучения продолговатого мозга. **Материал и методы:** Были изучены структурные изменения продолговатого мозга от 61 трупа лиц, погибших от массивной кровопотери. У всех погибших объём внутренней кровопотери составил от 2500 до 4500 см³, кроме того во всех случаях наблюдалась наружная кровопотеря. **Результаты и обсуждение:** при массивной кровопотере в продолговатом мозге по мере увеличения срока постмортального периода наблюдается изменения как нервных, так и сосудистых структур. Отмечается постепенное нарастание деструктивных процессов, отражающих аутолиз нейронов и сосудов. По мере увеличения срока постмортального периода наблюдается расширение как перинейрональных пространств, так и периваскулярных пространств. Доля нейронов и сосудов соответственно расположенных в этих пространствах уменьшается. **Выводы:** в динамике постмортального периода сравнительная характеристика расширения перинейрональных и периваскулярных пространств в продолговатом мозге позволяет судить о неизменности проявлений танатогенеза массивной кровопотери.

Ключевые слова: продолговатый мозг, танатогенез, массивная кровопотеря, постмортальный период.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПОВЫШЕНИЯ ИНФОРМИРОВАННОСТИ О ВАКЦИНЕ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В УЗБЕКИСТАНЕ

Искандарова Г.Т., Рахманова Ж.А.

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА ВАКЦИНАЦИЯ ВА ОДАМ ПАПИЛЛОМА ВИРУСИГА ҚАРШИ ВАКЦИНА ҲАКИДА ХАБАРДОРЛИГИНИ ЎРГАНИШ ТАДҚИҚОТИ

Искандарова Г.Т., Рахмонова Ж.А.

TOPICAL ISSUES OF INCREASING INFORMATION ON THE VACCINE AGAINST HUMAN PAPILLOMA VIRUS IN UZBEKISTAN

Iskandarova G.T., Rakhmanova J.A.

Ташкентский институт усовершенствования врачей

Maqsad: O'zbekistonda emlash va HPV vaksinasi to'g'risida aholi va tibbiyot xodimlarining xabardorligini o'rganish. **Materiallar va usullar:** aholi o'rtasida anonim so'rov orqali 18-72 yoshdagi 386 nafar erkak va ayollar tasodifiy tanlab olish yo'li bilan so'rov o'tkazildi. Bundan tashqari, Toshkent vrachlar malakasini oshirish institutiga o'qishga kelgan 155 tibbiyot xodimi quyidagi mutaxassisliklar bo'yicha: epidemiologlar, oliy ma'lumotli hamshira, HLS metodistlari, akusher-ginekologlar, pediatriklar va shifokorlar bilan anonim suhbatdan o'tdi. Anketa 20 ta savoldan iborat. **Natija:** aholiga emlash bo'yicha yuqori sifatli va ishonchli dalillarga asoslangan ma'lumotni tarqatish zarurati mutaxassislardan tashqari aholi tomonidan ham talab qilinadi. Tibbiyot xodimlari emlash zarurligini yaxshi bilishadi, so'rovda qatnashganlarning 96,1% tibbiy mutaxassislardan ma'lumot olganlarida o'zlari emlash to'g'risida qaror qabul qilishgan. Ammo shu bilan birga, tibbiyot xodimlarining yangi HPV vaksinasi, emlashning samaradorligi, yon ta'siri va xavfsizligi to'g'risida xabardor bo'lishida muammolar mavjud. **Xulosa:** Tibbiyot xodimlari aholi uchun asosiy ma'lumot manbai, shuning uchun jamoatchilikning xabardorligi tibbiyot xodimining ma'lumotlari va bilimlariga bog'liq.

Kalit so'zlar: populyatsion xabardorlik, HPV, immunoprofilaktika.

Objective: To study the awareness of the population and medical workers about vaccination and the HPV vaccine in Uzbekistan. **Material and methods:** By anonymous questioning among the population, a survey of 386 people aged 18-72 years was conducted, both men and women selected by random sampling. In addition, 155 medical workers who came to study at the Tashkent Institute for Advanced Training of Doctors for Advanced Training, the following specialties: epidemiologists, a nurse with higher education, HLS methodologists, obstetrician-gynecologists, pediatricians, and GPs were also anonymously interviewed. The questionnaire consists of 20 questions. **Results:** The need for the dissemination of high-quality and highly evidence-based information on immunization, in addition to specialists, is also required by the population. Medical workers are well aware of the need for vaccination, 96.1% of respondents themselves when they receive information from medical professionals decide on immunization. But at the same time, there are problems in the awareness of medical workers about the new HPV vaccine, the effectiveness of vaccination, side effects, and safety. **Conclusions:** Medical workers are the main source of information for the population, therefore, public awareness depends on the knowledge and availability of information by the medical worker.

Key words: immunoprophylaxis, awareness of population, HPV, vaccination.

Постановление Президента Республики Узбекистан № ПП-4063 «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения» от 18.12.2008 г. открывает новый этап борьбы с раковыми заболеваниями, ориентированный, прежде всего, на покрытие потребности населения в высокотехнологичных методах лечения, создание современной системы профилактики и раннего выявления онкологических заболеваний. Современный этап развития медицинской науки требует решения приоритетных задач, направленных на дальнейшее совершенствование мер профилактики неинфекционных заболеваний. Научно доказано, что наиболее эффективным, экономически выгодным методом профилактики заболеваемости является вакцинация. В наше время делаются серьезные шаги по проведению профилактических мероприятий по предупреждению одной из неинфекционных патологий, относящейся к онкологическим заболеваниям. Важнейшей пробле-

мой является профилактика рака шейки матки путем внедрения вакцины против вируса папилломы человека (ВПЧ) [5,11].

Иммунопрофилактика ряда инфекционных заболеваний в последние два столетия позволила сохранить миллионы человеческих жизней. Иммунизация населения, осуществляемая на всех континентах, привела к глобальному искоренению оспы, ограничению заболеваемости полиомиелитом и значительному уменьшению распространенности других болезней, поддающихся вакцинопрофилактике [2,7,8]. В Узбекистане создана система организации вакцинопрофилактики, признанная ВОЗ одной из самых эффективных. Ведется учет и отчетность как привитых лиц, так и поствакцинальных осложнений. Все применяемые в нашей стране вакцины проходят обязательный контроль качества [1]. Современные вакцины практически не дают никаких осложнений. Для поддержания эпидемиологического благополучия необходима постоянная плановая иммунизация детей и взрослых, ко-

торая проводится в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок [9]. На сегодняшний день в Республике Узбекистан в календаре прививок внедрена вакцинация против 13 инфекций, проводится плановая вакцинация детей от 12 инфекций, с осени 2019 года планируется начать вакцинацию против 13-й инфекции – вируса папилломы человека [1]. Но для реализации программ по иммунопрофилактике необходима высокая информированность населения страны о профилактических мероприятиях, направленных на защиту здоровья, а также качественное обучение медицинских работников новой информации, которая уже существует в мире.

Вирус папилломы человека остается одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем, во всем мире. Онкогенный потенциал этого вируса был хорошо установлен при аногенитальных злокачественных опухолях и раке ротоглотки. Несмотря на то, что сообщают о снижении заболеваемости раком шейки матки, в развитых странах отмечается последующий рост числа случаев рака тела и шейки матки, связанных с ВПЧ, среди женщин, и рака полового члена у мужчин, что также требует проведения вакцинации мальчиков-подростков [3,4,10].

Цель исследования

Изучение осведомленности населения и медицинских работников о вакцинации и вакцине против ВПЧ в Узбекистане.

В задачи исследования входила оценка степени осведомленности населения и медицинских работников в Республике Узбекистан о профилактических мероприятиях, направленных на профилактику управляемых инфекций, а также выявление слабых сторон в информационном поле знаний населения и медицинских работников об иммунопрофилактике.

Кроме того, попытались определить ресурс, благодаря которому нужно воздействовать на популяционном уровне для повышения уровня осведомленности населения в части иммунопрофилактики, делая акцент на новой вакцине, которую в нашей стране планируется внедрить в конце 2019 года.

Материал и методы

Путем анонимного анкетирования среди населения проведен опрос 386 человек в возрасте 18-72 года, как мужчин, так и женщин, отобранных методом случайной выборки. Кроме того, также анонимно были опрошены 155 медицинских работников, приехавших на обучение в Ташкентский институт усовершенствования врачей для повышения квалификации, следующих специальностей: эпидемиологи, медсестра с высшим образованием, врачи методисты ЗОЖ, акушер-гинекологи, педиатры, ВОП. Анкета состоит из 20 вопросов. Анализ данных проводился путем обработки данных статистической программой SPSS.

Результаты исследования

В исследовании участвовали 405 (74,9%) женщин и 136 (25,1%) мужчин в возрасте от 18 до 72 лет. Высшее образование имели 225 (41,6%) респон-

дентов, среднее (школа, лицей) – 20 (3,7%), среднее специальное – 296 (54,7%). Участники были жителями всех административных регионов республики.

На самый главный вопрос «Слышали ли вы о вакцинации?» 535 (98,9%) респондентов ответили: «да, слышал», 2 респондента ответили отрицательно, 2 респондента слышали, но не помнили что это.

На вопросы: «Как вы относитесь к вакцинации?» 2 (0,4%) опрошенных ответили, что им все равно, делается вакцинация или нет, 535 (98,9%) ответили, что вакцинация нужна, 4 (0,7%) были против вакцинации.

На вопрос «Где вы получаете информацию о вакцинации?» 147 (94,8%) респондентов ответили, что в поликлинике от медицинских работников, 5 – от родных, 42 (7,8%) получают информацию, слушая телевидения и радио.

На вопрос «Как вы относитесь к вакцинации?» 4 (0,7%) воздержались от ответа, 8 (1,5%) опрошенных ответили, что не знают, 527 (97,4%) относятся положительно, вакцинация нужна, 2 (0,4%) считают, что вакцинация не нужна.

На вопрос «Кому вы доверяете, получая информацию о вакцинации?» 42 (7,8%) респондента ответили, что интернет ресурсам, из них 40 из группы не имеющих медицинского образования, 2 респондента ответили, что доверяют родственникам, 17 (3,1%) – доверяют радио и телевидению, 473 (87,4%) – медицинским работникам, 7 (1,3%) никому не доверяют.

На вопрос «Кто решает вопрос о вакцинации в вашей семье?» я сам/а ответили 488 (90,2%) опрошенных, мама/свекровь – 17 (3,1%), супруг/супруга – 34 (6,3%), 2 респондента затруднились ответить на этот вопрос.

На вопрос «Слышали ли вы о раке шейке матки?» 487 (90%) респондентов ответили: да слышали, 54 (10%) ответили: нет.

На вопрос «Можно ли предупредить рак шейки матки?» 52 (9,6%) респондента ответили: нет, 489 (90,4%) ответили: да.

На вопрос «Слышали ли вы о вакцине против вируса папилломы человека?» 362 (66,9%) респондента ответили: нет, из них 342 не имели медицинского образования, 159 (29,4%) ответили: да, слышали, среди них 125 с медицинским образованием и 20 (3,7%) ответили: да, слышали, но информации очень мало.

На вопрос «Откуда вы получили информацию о вакцине от вируса папилломы человека?» (вопрос был открытым и правильный ответ писали сами респонденты) 2 (0,4%) респондента ответили: из газет, 18 (3,3%) – из журналов, 24 (4,4%) из интернета, 2 (0,4%) – из календаря прививок, 2 (2,6%) – читали книгу, 1 (0,2%) – на учебе (мед. работники), по 0,3% – по радио, на семинаре, из СМИ.

На вопрос «От чего защищает вакцина против вируса папилломы человека?» (вопрос был открытым и правильный ответ писали сами респонденты) 1 (0,2%) респондент ответил: от антигена, 34 (6,3%) – от вируса, 7 (1,3%) – от ВПЧ, 4 (0,7%) – от миомы, 6 (1,1%) – от рака, все с медицинским образованием,

73 (13,5%) ответили: от рака шейки матки, при этом все это респонденты с медицинским образованием.

На вопрос «Как вы относитесь к вакцинации от вируса папилломы человека?» 379 (70,1%) респондентов затруднились ответить и ответили, что не знают, 364 из них не имели медицинского образования. 152 (28,1%) респондента ответили, что вакцинация нужна, 10 респондентов, 6 (3,9%) из которых с медицинским образованием были против данной вакцинации.

На вопрос «Что бы вы хотели узнать о вакцине против вируса папилломы человека?» об эффективности вакцинации ответили 465 (86%) респондентов, 11 (2,0%) – о побочном действии вакцины, 47 (8,4%) – о безопасности вакцины, 18 (3,3%) – об эффективности вакцины, все ответы примерно одинаково интересны для респондентов как с медицинским образованием, так и без него.

На вопрос «От кого бы вы хотели услышать информацию о вакцине против папилломы человека?» 476 (88%) респондентов ответили, что от профессоров и ведущих специалистов в этой области, 44 (8,1%) – от медицинских работников поликлиник, из них 38 без медицинского образования; 11 (2,0%) ответили, что получили информацию из интернета, 7 (1,3%) – по телевидению и радио, 1 респондент не ответил на вопрос.

На вопрос «Вы бы порекомендовали вакцину против ВПЧ своим близким?» 423 (78,2%) ответили: да, если буду иметь полную информацию об этой вакцине, 330 из них не имели медицинского образования, 9 (1,7%) ответили: нет, 109 респондентов (20,1%) ответили: да.

Обсуждение

Как видно из полученных результатов, основным источником информации для населения являются видные ученые, профессора. Доверие к информации увеличивается, если она исходит от авторитетных специалистов. Доля СМИ, в том числе и интернета, не высока, однако имеет место быть, поэтому при планировании работы по внедрению новых вакцин необходимо учитывать, что часть населения черпает информации именно из этих источников. На вопрос: вакцинироваться или нет против ВПЧ, большинство респондентов ответили: да, но, если будут иметь более качественную информацию об эффективности, безопасности, а также о побочных проявлениях этой вакцины. К сожалению, респонденты недостаточно осведомлены о том, каким образом можно предотвратить рак шейки матки, и у них нет информации о вакцине против ВПЧ, которая может защитить от рака шейки матки.

Эта проблема есть и у медицинских работников, но она больше касается того, от чего защищает вакцина. Так как вопрос открытый, а правильный ответ нужно вписывать, респонденты с медицинским образованием затруднились отметить и отвечать по-разному. Медицинские работники настроены в отношении проблемы рака шейки матки, имеет представления в отношении того, что вакцина может предотвратить развитие данного заболевания, но информации явно недостаточно, в связи с

этим они колеблются в своих знаниях, в ответах на открытые вопросы. Вероятно, именно недостаточность полной, качественной информации влияет на осторожность медицинских работников в отношении вакцины против ВПЧ.

При анализе полученной информации и планировании работы по внедрению данной вакцины в Республике Узбекистан следует обратить особое внимание на защитное, профилактическое ее значение в отношении рака шейки матки, более глубокое и всеобъемлющее информирование медицинских работников о безопасности вакцины и ее эффективности.

Выводы

1. Потребность в распространении качественной и высокодоказательной информации об иммунопрофилактике, помимо специалистов, требуется и населению. Медицинские работники прекрасно понимают необходимость вакцинации, 96,1% респондентов при получении информации от медицинских работников сами решают вопрос об иммунопрофилактике. Но при этом есть проблемы в информированности медицинских работников о новой вакцине против ВПЧ, эффективности вакцинации, побочном действии, безопасности.

2. Основным источником информации для населения являются медицинские работники, следовательно, информированность населения зависит от осведомленности и обеспеченности информацией медицинского работника.

Литература

1. СанПИН 0239-07. – 3-е доп. 3.12.2007. – 2015. – 52 с.
2. Bandyopadhyay A.S., Garon J., Seib K., Orenstein W.A. Polio vaccination: past, present and future // *Fut. Microbiol.* – 2015. – Vol. 10, №5. – P. 791-808.
3. Bogaards J.A., van der Weele P., Woestenberg P.J. et al. Bivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Effectiveness Correlates With Phylogenetic Distance From HPV Vaccine Types 16 and 18 // *J. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 220, №7. – P. 1141-1146.
4. Bonanni P., Gabutti G., Demarteau N. et al. Vaccination of boys or catch-up of girls above 11 years of age with the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: where is the greatest benefit for cervical cancer prevention in Italy? // *BMC Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15. – P. 377.
5. Ficht A.L., Lapidus-Salaiz I., Phelps B.R. Eliminating cervical cancer: Promising developments in primary prevention // *Cancer.* – 2019. – Vol. 26.
6. Green A. HPV vaccine to be offered to boys in England // *Lancet.* – 2018. – Vol. 392 (10145). – P. 374.
7. Helfert S.M. Historical aspects of immunization and vaccine safety communication // *Curr. Drug Saf.* – 2015. – Vol. 10, №1. – P. 5-8.
8. Holzmann H., Hengel H., Tenbusch M., Doerr H. W. Eradication of measles: remaining challenges // *Med Microbiol Immunol.* – 2016. – Jun. – Vol. 205, № 3. – P. 201-8.
9. Lahariya C. Vaccine epidemiology: A review // *J. Fam. Med. Prim. Care.* – 2016. – Vol. 5, №1. – P. 7-15.
10. Mehanna H., Bryant T. S., Babrah J. et al. Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Effectiveness and Potential Herd Immunity for Reducing Oncogenic Oropharyngeal HPV-16 Prevalence in the United Kingdom: A Cross-sectional Study // *Clin. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 69, №8. – P. 1296-1302.
11. Surriabre P., Torrico A., Vargas T. et al. Assessment of a new low-cost, PCR-based strategy for high-risk human papillomavirus DNA detection for cervical cancer prevention // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19, №1. – P. 842.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПОВЫШЕНИЯ ИНФОРМИРОВАННОСТИ О ВАКЦИНЕ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В УЗБЕКИСТАНЕ

Искандарова Г.Т., Рахманова Ж.А.

Цель: изучение осведомленности населения и медицинских работников о вакцинации и вакцине против ВПЧ в Узбекистане. **Материал и методы:** путем анонимного анкетирования среди населения проведен опрос 386 человек в возрасте 18-72 года, как мужчин, так и женщин, отобранных методом случайной выборки. Кроме того, также анонимно были опрошены 155 медицинских работников, приехавших на обучение в Ташкентский институт усовершенствования врачей для повышения квалификации, следующих специальностей: эпидемиологи, медсестра с высшим образованием, врачи методисты

ЗОЖ, акушер-гинекологи, педиатры, ВОП. Анкета состоит из 20 вопросов. **Результаты:** потребность в распространении качественной и высокодоказательной информации об иммунопрофилактике, помимо специалистов, требуется и населению. Медицинские работники прекрасно понимают необходимость вакцинации, 96,1% респондентов при получении информации от медицинских работников сами решают вопрос об иммунопрофилактике. Но при этом есть проблемы в информированности медицинских работников о новой вакцине против ВПЧ, эффективности вакцинации, побочном действии, безопасности. **Выводы:** основным источником информации для населения являются медицинские работники, следовательно, информированность населения зависит от осведомленности и обеспеченности информацией медицинского работника.

Ключевые слова: информированность населения, ВПЧ, иммунопрофилактика.



КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ИММУННЫМ МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТОМ

Исламова З.С., Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч.

ИММУН МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ГЕМОСТАЗ БУЗИЛИШИ КЛИНИК КЕЧИШИ ВА ХУСУСИЯТЛАРИ

Исламова З.С., Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч.

CLINICAL COURSE AND FEATURES OF DISORDER OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH IMMUNE MICROTHROMBOVASCULITIS

Islamova Z.S., Babadjanova Sh.A., Kurbonova Z.Ch.

Ташкентская медицинская академия

Мақсад: иммун микротромбоваскулит билан касалланган беморларда клиник кечиши, гемостаз кўрсаткичларини ўрганиш. **Материаллар ва усуллар:** 135 та иммун микротромбоваскулит билан касалланган беморларда клиник шакллари учраш даражаси, гемостаз кўрсаткичлари ўрганилган. **Натижалар:** иммун микротромбоваскулит энг кўп учрайдиган шакли тери-бўғим шакли бўлиб, аёлларда 67,3%, эркекларда 32,7% учрайди. Гемостаз кўрсаткичларини текшириш тромбоцитлар агрегацияси ошиши, айрим плазма ивиш омилларининг ошиши, фибриндеградация беогиларини пайдо бўлишини аниқлади. **Хулоса:** иммун микротромбоваскулитда гемостазиологик кўрсаткичлар гиперкоагуляция борлигини аниқлади.

Калит сўзлар: иммун микротромбоваскулит, гемостаз.

Objective: To study the clinical course, hemostatic parameters in patients with immune microthrombovasculitis.

Materials and methods: Usual frequency of clinical forms, parameters of hemostasis was studied in 135 patients with immune microthrombovasculitis. **Results:** The most common clinical form of immune microthrombovasculitis is the cutaneous-articular form (62.2%), women get sick in 67.3% of cases, men 32.7%. The study of hemostasis indicates increase of platelet aggregation, increase of concentration of number of plasma coagulation factors and the appearance of fibrin degradation products. **Conclusion:** The study of hemostasiological parameters in immune microthrombovasculitis indicates hypercoagulation.

Key words: immune microthrombovasculitis, hemostasis.

Иммунный микротромбоваскулит (ИМТВ) – широко распространенное заболевание, в основе которого лежит множественное очаговое тромбирование сосудов в очагах гиперергического воспаления с развитием вторичных геморрагий в сосудах кожи и внутренних органов. Болезнь встречается с частотой 23-25 на 100 тыс. населения, дети болеют чаще, чем взрослые [2,5,7].

Иммунный микротромбоваскулит по современной классификации относится к группе приобретенных иммунокомплексных васопатий, при которых микрососуды подвергаются асептическому воспалению с более или менее глубокой очаговой дистрофией эндотелия и деструкцией стенок под влиянием растворимых иммунных комплексов и активированных ими цитокинов и компонентов системы комплемента [6]. Исследования системы гемостаза позволили сделать вывод, что ведущим звеном в процессе нарушения свертывания крови у больных ИМТВ является напряжение тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и приобретение эндотелиальными клетками прокоагулянтных свойств под влиянием иммунной агрессии. Зарегистрирована выраженная активация коагуляционного гемостаза, то есть состояние тромбофилии с склонностью к гиперкоагуляции и тромбообразованию, а также с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания в острых ситуациях [1,3]. Вместе с тем недостаточно освещены изменения в свертывающей системе крови в зависимости от клинического течения геморрагического васкулита.

Цель исследования

Изучение клинического течения, показателей судисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у больных с иммунным микротромбоваскулитом.

Материал и методы

За период с 2016 по 2019 гг. в отделении гематологии 1-й клиники Ташкентской медицинской академии на обследовании и лечении находились 135 больных с ИМТВ. Ретроспективное исследование проведено по историям болезней 92 больных с ИМТВ, 43 пациента включены в группу проспективного исследования. Мужчин было 44 (32,7%), женщин – 91 (67,3%), возраст – от 19 до 70 лет, средний возраст 44,1±1,3 года. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц сопоставимого возраста, из них 6 мужчин (53,4%) и 9 женщин (46,6%), средний возраст – 39,4±1,2 года.

Клинические методы исследования включали осмотр больного, общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов на гематологическом анализаторе Mindray 5000 (China), определение системы гемостаза: время свертывания крови (ВСК), ретракция кровяного сгустка, адгезия и агрегация тромбоцитов на агрегометре Биола Алат-2 (Россия), фибриноген, протромбиновый индекс (ПТИ), фибринолитическая активность, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) на коагулометре Humaclot Junior (Германия), антитромбин III, Д-димеры на биохимическом анализаторе Roche Cobas C 311 (Швейцария).

Кровь на коагулограмму брали сухой иглой из локтевой вены натошак с использованием пластиковой пробирки без применения жгута, с последующей стабилизацией крови 3,8% раствором цитрата натрия.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия достоверности по Стьюденту – Фишеру.

Результаты и обсуждение

Все обследованные нами больные в зависимости от клинических проявлений заболевания были раз-

делены на 4 группы. В 1-ю группу вошли 28 (20,7%) больных с кожной формой, во 2-ю – 84 (62,2%) больных с кожно-суставной формой ИМТВ, 3-ю – 12 (8,9%) больных с абдоминальной формой, 4-ю – 11 (8,2%) пациентов со смешанной почечной формой заболевания. Анализ распределения больных по возрасту и полу показал, что среди пациентов преобладали женщины, мужчин было почти в два раза меньше (табл. 1).

Таблица 1

Распределение наблюдаемых больных ИМТВ по полу и возрасту, абс. (%)

Группа больных	Пол	Возраст, лет								Всего	
		18-29		30-49		50-69		≥70			
Контрольная, n=15	М	2	13,3	2	13,3	1	6,7	1	6,7	6	40
	Ж	2	13,3	5	33,3	1	6,7	1	6,7	9	60
Основная, n=135	М	12	8,9	27	20	4	3	1	0,8	44	32,7
	Ж	21	15,5	58	42,9	9	6,7	3	2,2	91	67,3

Как видно из таблицы 1, большую часть составили лица молодого возраста; 24,4% приходится на возраст от 18 до 29 лет, 62,9% – пациенты от 30 до 49 лет.

Диагноз устанавливался на основании клинических симптомов заболевания и лабораторных данных. С кожной формой ИМТВ были госпитализированы больные с тяжелой формой течения. У 25 (90%) пациентов 1-й группы заболевание началось остро. У всех больных на коже нижних и верхних конечностей, в области живота имелись множественные мелкоточечные геморрагические высыпания, местами сливного характера. Пятнисто-папулезная сыпь с некротическими изменениями кожи наблюдалась у 9 (32%) больных. Кожно-суставная форма ИМТВ установлена у 84 пациентов, на фоне поражения кожи в виде симметричной геморрагической сыпи, наблюдалось поражение суставов. Наиболее характерным были припухлость, болезненность, ограничение функции суставов, часто отмечалось симметричное вовлечение суставов: коленных, голеностопных, локтевых и лучезапястных.

У 12 больных 3-й группы установлена абдоминальная форма ИМТВ на основании характерных спастических болей в различных отделах живота, тошноты и рвоты. Абдоминальный синдром развивался одновременно с кожными высыпаниями. У 2 больных наблюдалось кишечное кровотечение.

Наиболее тяжелое осложнение выявлено у 11 больных с поражением почек. Основными клиническими признаками поражения почек являлись микро- и макрогематурия, протеинурия, цилиндрурия, отеки, повышение артериального давления.

Таким образом, анализ ретроспективного и проспективного материала показало, что основную часть (62,2%) составили больные с кожно-суставной формой заболевания, женщины болели в два раза чаще (67,3%), чем мужчины (32,7%), чаще заболевали лица молодого возраста от 18 до 49 лет (87,3%).

У 43 пациентов с ИМТВ, находившихся на лечении в 2019 году, изучено состояние гемостаза (табл. 2, 3). Как видно из таблицы 2, количество тромбоцитов в группе пациентов с ИМТВ было выше ($258,8 \pm 6,65 \times 10^9/\text{л}$), чем в контрольной группе ($232,8 \pm 9,75 \times 10^9/\text{л}$), хотя оставалось в пределах нормальных значений. В то же время достоверной разницы между значениями тромбоцитов у пациентов двух групп не выявлено. Исследование функциональных характеристик тромбоцитов показало, что у больных основной группы имеется отчетливое повышение адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов. Так, в группе больных ИМТВ время агрегации оказалось повышенным и составляло $119,3 \pm 2,7\%$, тогда как в контроле – $66,7 \pm 4,1\%$, что достоверно выше исходных данных. Отмеченная нами значительная активация агрегации тромбоцитов наблюдалась у 38 (88,3%) больных, в то же время у 5 (11,7%) больных время агрегации тромбоцитов оказалось в пределах нормы. Адгезия тромбоцитов у больных основной группы достоверно отличалась от контроля и была увеличена до $62,4 \pm 1,2\%$, а в контрольной группе составляла $41,2 \pm 0,97\%$.

Таблица 2

Тромбоцитарные показатели больных ИМТВ, M±m

Показатель гемостаза	Контрольная группа, n=15	ИМТВ, n=43	p
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$232,8 \pm 9,75$	$258,8 \pm 6,65$	<0,05
Ретракция, 0,3-0,5 с	$0,32 \pm 0,02$	$0,25 \pm 0,02$	>0,05
Агрегация, %	$66,7 \pm 4,1$	$119,3 \pm 2,7$	<0,05
Адгезия, 20-40%	$41,2 \pm 0,97$	$62,4 \pm 1,2$	<0,01

К параметрам, характеризующим тромбоцитарное звено гемостаза, относится также ретракция кровяного сгустка. Изучение времени ретракции у пациентов с ИМТВ показало, что исходные показатели были укорочены, что свидетельствует о повыше-

нии активности тромбоцитов, однако достоверной разницы не выявлено.

Исходные значения показателей коагуляционного гемостаза у больных ИМТВ указывали на состояние гиперкоагуляции (табл. 3).

Гематокритный показатель не отличался от нормы и колебался в пределах 41,2-48,8%. Укорочение АЧТВ наблюдалось у 32 (74,4%) больных: в контроле этот показатель составлял $35,2 \pm 0,54$ с, у пациентов с ИМТВ снижался до $25,2 \pm 0,48$ с ($p < 0,001$).

Анализ состояния коагуляционного гемостаза больных ИМТВ по показателям протромбинового индекса и фибриногена указывает на чётко выраженную гиперкоагуляцию. Об этом свидетельствуют достоверное повышение протромбинового индекса $104,0 \pm 1,33\%$, который в контроле был равен $86,4 \pm 1,24\%$ ($p < 0,01$), а также повышение концентрации фибриногена плазмы, которая у больных основной группы составляла $4,9 \pm 0,17$ г/л, а в контроле – $2,4 \pm 0,19$ г/л ($p < 0,01$).

Таблица 3

Показатели коагуляционного гемостаза у больных ИМТВ, $M \pm m$

Показатель гемостаза	Контрольная группа, n= 15	ИМТВ, n= 43	p
Гематокрит, % (40-50%)	$41,2 \pm$	$48,8 \pm$	$<0,05$
АЧТВ, с (45 с)	$35,2 \pm$	$25,2 \pm$	$<0,001$
ПТИ, % (90-105%)	$86,4 \pm$	$104,0 \pm$	$<0,01$
Фибриноген (2,0-3,5 г/л)	$2,4 \pm$	$4,9 \pm$	$<0,01$
ФА, с (140-240 с)	$142,2 \pm$	$256,2$ $5,18$	$<0,001$
ВСК (5 мин)	$4,8 \pm 0,13$	$2,1 \pm 0,12$	$<0,01$
Антитромбин III %	$100,3 \pm$	$87,8 \pm$	$<0,05$
Д-димеры, мкг/мл	$0,580,03$	$2,1 \pm$	$>0,05$
МНО	$1,25 \pm$	$0,82 \pm$	$<0,01$

В сторону гиперкоагуляции изменилось время свертывания крови. У больных ИМТВ ВСК было укороченным до $2,1 \pm 0,13$ мин, что более чем в два раза меньше по сравнению с контролем ($4,8 \pm 0,21$ мин). Исследование МНО также характеризовало состояние гемостаза с тенденцией к гиперкоагуляции (соответственно $1,25 \pm 0,04$ и $0,82 \pm 0,03$).

К показателям коагуляционного гемостаза также относится фибринолитическая активность крови. В нашем исследовании этот показатель в группе больных был достоверно выше, чем в контроле. При гиперкоагуляционном синдроме важно определение маркеров внутрисосудистого свертывания. Проведённые нами этаноловый тест и определение содержания D-димеров выявили активацию процессов фибринолиза, на что указывает повышение у больных основной группы его уровня, который был почти в 4 раза выше контроля. Этаноловый тест оказался положительным у 38 (88,4%) больных, в контроле отрицательным у всех больных.

Для оценки состояния гемостаза необходимо исследование антикоагулянтной системы крови, которая призвана уравновешивать сдвиги в свёртывающей системе. В норме эти важные системы организма находятся в состоянии динамического равновесия. С этой целью была изучена активность физиологического антикоагулянта – антитромбина III (АТ III). В нашем исследовании этот показатель был ниже контроля, составляя соответственно $87,8 \pm 3,1$ и $100,3 \pm 5,2\%$.

Таким образом, в развитии ИМТВ особая роль принадлежит значительным нарушениям в системе гемостаза, что определяет особенности его течения [4]. Изучение коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза у больных ИМТВ выявило наличие существенных отклонений в сторону гиперкоагуляционного сдвига. Это проявлялось повышением концентрации фибриногена, ПТИ, укорочением АЧТВ, появлением маркеров деградации фибрина – фибринмономерных комплексов (повышение уровня D-димеров), тенденцией к «истощению» фибринолиза, а также повышением адгезивно-агрегационных показателей тромбоцитов.

Выводы

1. Наиболее частой клинической формой ИМТВ является кожно-суставная форма заболевания (62,2%), женщины болеют в два раза чаще (67,3%), чем мужчины (32,7%), чаще заболевают лица молодого возраста от 18 до 49 лет (87,3%).

2. Изучение гемостазиологических показателей у больных ИМТВ указывает на состояние гиперкоагуляции, о чем свидетельствуют повышение агрегационных свойств тромбоцитов и концентрации в крови ряда плазменных факторов свертывания крови, а также появление маркеров деградации фибрина.

Литература

1. Гуляев С.В., Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. От пурпуры Шенлейна – Геноха до IgA-васкулита; патогенетические аспекты болезни // Тер. арх. – 2018. – №10. – С. 109-114.
2. Кудряшова М.А. Прогностические факторы течения и исхода болезни Шенлейна – Геноха у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2015. – 24 с.
3. Кудряшова М.А., Подчерняева Н.С., Фролкова Е.В. Значение показателей антигена фактора фон Виллебранда и D-димера для оценки активности болезни Шенлейна – Геноха у детей // Человек и лекарство: Сб. тез. 21-го нац. конгресса. – М., 2014. – С. 66-67.
4. Маткаримова Д.С., Абдулахатов Б.Ш., Фазилов Н.Х. и др. Гемостазиологические аспекты некоторых геморрагических диатезов // Шошилинь тиббиёт ахборотномаси. – 2017. – №4. – С. 154-155.
5. Подчерняева Н.С., Кудряшова М.А. и др. Предикторы развития нефрита при болезни Шенлейна – Геноха у детей // Лечение и профилактика. – 2015. – №1 (13). – С. 5-10.
6. Audemard-Verger A., Pillebout E., Gullevin L. et al. IgA vasculitis (Henoch – Shonlein purpura) in adults: diagnostic and therapeutic aspects // Autoimmun. Rev. – 2015. – Vol. 10. – P. 3-7.
7. Chen T., Guo J.-H. Henoch – Scholein purpura nephritis in children; incidence, pathogenesis and management // Wld J. Pediatr. – 2015. – Vol. 11. – P. 29-34.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ИММУННЫМ МИКРОТРОМБОВАСКУЛИТОМ

Исламова З.С. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч.

Цель: изучение клинического течения, показателей гемостаза у больных с иммунным микротромбоваскулитом. **Материал и методы:** у 135 больных с иммунным микротромбоваскулитом изучена частота встречаемости клинических форм, показатели гемостаза. **Результаты:** наиболее частой формой иммунного микротромбоваскулита является

кожно-суставная форма (62,2%), женщины болеют в 67,3% случаев, мужчины – в 32,7%. Изучение гемостаза выявило повышение агрегации тромбоцитов, увеличение концентрации ряда плазменных факторов свертывания, появление маркеров деградации фибрина. **Выводы:** изучение гемостазиологических показателей при иммунном микротромбоваскулите выявило гиперкоагуляцию.

Ключевые слова: иммунный микротромбоваскулит, гемостаз.



ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ У ЖЕНЩИН НА ОСНОВАНИИ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА

Камилова И.А.

TIBBIY VA IJTIMOY XAVF OMILLARI ASOSIDA AYOLLARDA SERVIKAL INTRAEPITELIAL NEOPLAZIYA RIVOJLANISHINI INDIVIDUAL ANIQLASH

Komilova I.A.

INDIVIDUAL PREDICTION OF THE DEVELOPMENT OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA IN WOMEN TO MEDICAL AND SOCIAL RISK FACTORS

Kamilova I.A.

Ташкентская медицинская академия

Maqsad: bachadon bo'yni patologiyasini rivojlanishining tibbiy va ijtimoiy xavf omillarini o'rganish va kasallikni o'z vaqtida aniqlash va tegishli terapevtik va profilaktika choralarini tayinlash uchun kasallikning rivojlanish ehtimolini taxmin qilish uchun modellarni ishlab chiqish. **Material va usullar:** ushbu tadqiqot Toshkent tibbiyot akademiyasining 2-sonli akusherlik va ginekologiya kafedrasining ilmiy-tadqiqot ishlari doirasida olib borildi. Asosiy guruhga CIN klinik va sitologik tasdiqlangan tashxisi qo'yilgan 226 bemor kirdi, taqqoslash guruhiga CIN klinik belgilari bo'lmagan 165 ayol kirdi. **Natijalar:** matematik statistika usullaridan foydalangan holda ahamiyati o'rganildi va etakchi tibbiy va ijtimoiy xavf omillari aniqlandi, ularning asosida logistik regressiya tenglamasidan foydalangan holda servikal intraepitelial neoplaziya rivojlanish ehtimolini individual darajada aniqlashga imkon beradigan matematik model yaratildi. Sinov natijalari ishlab chiqilgan modelning samaradorligini tasdiqladi. **Xulosa:** bachadon bo'yni patologiyasini rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan bemorlarni aniqlash va ularga profilaktika choralarini buyurish uchun profilaktika tekshiruvlarini o'tkazishda aniqlangan xavf omillari va prognostik modellashtirish natijalaridan foydalanish taklif etiladi.

Kalit so'zlar: servikal intraepitelial neoplaziya, bachadon patologiyasi, bachadon bo'yni saratoni, tibbiy va ijtimoiy omillar.

Objective: The study of medical and social risk factors for the development of cervical pathology and the development of models for predicting the likelihood of developing a disease in order to identify it in time and prescribe adequate therapeutic and preventive measures. **Material and methods:** The study was carried out as part of the research work of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 of the Tashkent Medical Academy. The main group consisted of 226 patients with a clinically and cytologically confirmed diagnosis of CIN; the comparison group included 165 women without clinical signs of CIN. **Results:** Using the methods of mathematical statistics, the significance was studied and the leading medical and social risk factors were identified, based on which, using the logistic regression equation, a mathematical model was developed that allows predicting at an individual level the likelihood of developing cervical intraepithelial neoplasia. Testing results confirmed the effectiveness of the developed model. **Conclusions:** It is proposed to use the identified risk factors and the results of prognostic modeling when conducting preventive examinations in order to identify patients with a high risk of developing cervical pathology and prescribing preventive treatment and preventive measures to them.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, cervical pathology, cervical cancer, medical and social factors.

Патологические процессы шейки матки являются одной из основных проблем современной гинекологии в связи с высокой частотой распространенности предрака и рака шейки матки (РШМ).

Особую настороженность вызывает увеличение частоты запущенных стадий заболевания и рост смертности среди женщин репродуктивного возраста. Согласно статистическим данным базы данных по онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена, отмечается прирост заболеваемости раком шейки матки в динамике за 10 лет, с ежегодным ее увеличением 2,12%. При этом заболеваемость РШМ значительно возросла среди женщин репродуктивного возраста. РШМ занимает 4-е место в структуре смертности у женщин в мире от рака и 2-е место в когорте от 15 до 44 лет.

Высокая частота распространенности предраковой патологии шейки матки, к которым в первую

очередь относится цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), свидетельствует об актуальности данной проблемы.

Совершенствование имеющихся и разработка новых путей организации раннего выявления злокачественных новообразований тем более актуальны, что отдаленные результаты лечения злокачественных новообразований в подавляющем большинстве случаев находятся в тесной связи со сроками начала специализированного лечения по отношению к стадии развития опухолевого процесса.

Особенно важны организация противораковой борьбы у женщин детородного возраста, занятых активной производственной деятельностью и зачастую игнорирующих плановые профилактические осмотры.

На развитие онкологического заболевания существенное влияние оказывают медико-социальные факторы риска [4,5].

Цель исследования

Изучение медико-социальных факторов риска развития патологии шейки матки и разработка моделей для прогнозирования вероятности развития заболевания с целью своевременного его выявления и назначения адекватных лечебно-профилактических мероприятий.

Материал и методы

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии №2 Ташкентской медицинской академии.

Для выявления роли социальных факторов в структуре прочих, инициирующих развитие CIN (независимо от конкретной клинической формы CIN) на 1-м этапе ретроспективно были проанализированы истории болезни пациенток, данных их клинического осмотра и выявлены факторы риска развития CIN.

При выявлении факторов риска развития CIN учитывали наличие на момент обследования или в анамнезе 24 факторов риска, которые были сгруппированы в три блока.

В 1-й блок вошли данные об уровне образования, роде занятий, вредных привычках (курение, употребление алкоголя, наркотиков), воздействие неблагоприятных условий внешней и производственной среды, контакте с производственными вредностями.

Во 2-й блок включены такие сведения о состоянии здоровья сберегающего поведения, как раннее начало половой жизни и незащищенные половые контакты, частая смена сексуальных партнеров, беспорядочность половых связей, то есть наличие более чем одного партнера одновременно, наличие инфекций, передающихся половым путем.

3-й блок включал вопросы, касающиеся наличия фоновой соматической патологии, количества хронических заболеваний, заболеваний мочеполовой сферы, отягощенной наследственности по онкологическим заболеваниям.

Рандомизация исследования была достигнута формированием двух групп женщин репродуктивного возраста (18-49 лет), родившихся и постоянно проживающих в г. Ташкенте. Основную группу составили 226 пациенток с клинически и цитологически подтвержденным диагнозом CIN, в группу сравнения вошли 165 женщин без клинических признаков CIN. В соответствии с принципами доказательной медицины при формировании основной и контрольной групп были отобраны лица, сопоставимые в процентном отношении по возрасту и месту жительства.

Взаимосвязь медико-социальных характеристик оценивали с помощью коэффициента парной корреляции Пирсона, а степень достоверности различия характеристик лиц основной и контрольной групп – с помощью t-критерия Стьюдента. Для прогнозирования вероятности развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии использовалось уравнение логистической регрессии (так как прогнозируемая величина должна находиться в диапазоне от нуля до единицы) [4,8].

При проведении статистической обработки и анализе полученных данных использовались анали-

тические программы MS Excel 2007, MS Access 2007, Statistica 8.0 и Statgraphics Centurion XVI (V. 16.2.04).

Результаты и обсуждение

Следует отметить, что не все индивидуальные медико-социальные характеристики изученных женщин, по которым обнаружены достоверные различия между основной и контрольной группами, интерпретировались как факторы риска развития оцениваемой патологии, так как часть показателей являются следствием заболевания, а не предрасполагающими к нему факторами.

В качестве зависимых переменных были отобраны наиболее значимые, но статистически не связанные друг с другом факторы риска. Они отобраны на основе метода «дискретных корреляционных плеяд», суть которого заключается в формировании плеяд параметров со значимым признаком сходства и последующей замене каждой плеяды на единственный головной параметр, обладающий максимальным весом по отношению к другим параметрам плеяды [1,9].

С учетом того, что анкетные данные, полученные в ходе исследования, были представлены не только в количественном, но и в качественном виде, для обеспечения возможности совместной статистической обработки значений исследуемых медико-социальных характеристик и построения прогностических моделей использовался алгоритм преобразования всех данных, в том числе качественных, к численному виду, основанный на экспертных оценках [5-7].

По результатам ранжирования медико-социальных характеристик, потенциально являющихся факторами риска развития онкологического заболевания, наиболее значимыми являются:

- наличие инфекций, передающихся половым путем;
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез;
- наличие вредных привычек, курение;
- беспорядочные половые связи, то есть наличие более одного партнера одновременно;
- наличие хронической соматической патологии;
- социальный статус;
- материальное обеспечение;
- отягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям.

Выделенные показатели были использованы для построения прогностической модели:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

Шкала для оценки вероятности развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии: 0-0,39 – низкая, 0,40-0,69 – средняя, 0,70-1,00 – высокая.

В результате расчетов было получено уравнение множественной регрессии:

$$Y = -0.4143 + 0.3784X_1 + 0.3527X_2 + 0.05222X_3 + 0.1448X_4 - 0.00876X_5 - 0.1905X_6 + 0X_7 + 0.4051X_8.$$

Из анализа показателей модели можно сделать вывод, что максимальное влияние на риск возникновения цервикальной интраэпителиальной неоплазии имеет наследственный фактор: увеличение

X_8 на одну единицу измерения приводит к увеличению Y на 0.405 ед. изм.; наличие инфекций, передающихся половым путём X_1 на 1 ед. изм. приводит к увеличению Y в среднем на 0.378 ед. изм.; увеличение показателя X_2 -отягощенный акушерско-гинекологический анамнез на 1 ед. изм. приводит к увеличению Y в среднем на 0.353 ед. изм.; увеличение количества выкуриваемых сигарет X_3 приводит к увеличению Y в среднем на 0.0522 ед. изм.; увеличение показателя беспорядочные половые связи X_4 на 1 ед. изм. приводит к увеличению Y в среднем на 0.145 ед. изм.

И, напротив, увеличение показателей X_5 и X_6 1 ед. изм. (высокий социальный статус и материальное обеспечение) 1 ед. изм. приводят к снижению риска развития патологии соответственно на 0.00876 и 0.19 ед. изм.

На основании данных многолетних исследований сформулировано представление о том, что CIN является мультифакторным заболеванием с преимущественно генетической основой и наличием инициирующих и усугубляющих развитие РШМ причин, таких как урогенитальные инфекции, наличие вируса папилломы человека, вируса простого герпеса, отягощенного акушерского и гинекологического анамнезов, хроническая патология инфекционного и неинфекционного генеза [7,8].

Значительное число случаев CIN относят к идиопатическим нарушениям с невыясненной этиологией [3]. В этой связи особое значение приобретают исследования, направленные на выяснение факторов риска развития заболевания, к числу которых относят факторы образа жизни и окружающей среды [6,8]. Очевидно, что структура факторов риска может меняться в зависимости от обследуемой выборки женщин и их возраста, состояния здоровья, места проживания, тяжести и характера соматической патологии, наличия вредных факторов.

В настоящее время показано, что развитию инвазивного РШМ предшествуют ряд последовательных стадий цервикальной интраэпителиальной неоплазии, возникающей вследствие инфицирования серотипами 16, 18 и 31 вируса папилломы человека [2]. Причем, согласно устоявшимся в мировой литературе представлениям, риск заболеть наиболее высок у женщин так называемой промискуитетной группы, для которых характерны невысокий социальный статус и такие дефекты здоровья сберегающего поведения, как раннее начало половой жизни и незащищенные половые контакты, частая смена сексуальных партнеров, высокие уровни заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем [7].

На основе построенной модели возможно прогнозирование вероятности развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии при заданном наборе медико-социальных факторов риска.

Апробация построенной модели проводилась на тестовой выборке, в которую вошло 112 пациенток, у 45 из них была цитологически подтверждена цервикальная интраэпителиальная неоплазия. Для 43 (95,55%) осмотренных была спрогнозирована

высокая вероятность развития заболевания, для 6 (13,33%) – средняя вероятность, и только для 1 (2,22%) прогноз был ошибочным – была спрогнозирована низкая вероятность развития заболевания.

Из 67 пациенток, не имеющих на момент обследования изменений шейки матки, 42 (62,69%) были отнесены к группе низкого риска (маловероятно развитие заболевания), 18 (26,87%) – к группе среднего риска (возможно развитие заболевания) и 7 (10,44%) попали в группу высокого риска (вероятно развитие заболевания).

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод об эффективности предложенной модели и целесообразности ее применения на практике для прогнозирования развития заболевания и формирования диспансерных групп. Ошибка прогноза развития заболевания не превышала 5%.

На основе построенной модели планируется разработка компьютерной программы «Прогностическое моделирование вероятности развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии по индивидуальным медико-социальным характеристикам». Разработанное программное обеспечение диагностического процесса даст возможность персонализированного подхода к прогнозированию возможности возникновения, разработке и внедрения лечебно-профилактических мероприятий.

Выводы

1. На основе разработанной программы определены индивидуальные медико-социальные характеристики пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, установлен вклад каждого фактора в риск развития и тяжесть клинического течения патологии.

2. Прогнозирование развития неоплазии шейки матки возможно с использованием полученной модели, учитывающей минимальный набор наиболее значимых медико-социальных характеристик.

3. Полученная модель послужит основой для создания компьютерной программы «Прогностическое моделирование вероятности развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии по индивидуальным медико-социальным характеристикам».

4. Выявленные факторы риска и результаты прогностического моделирования целесообразно использовать при проведении профилактических осмотров с целью выявления пациенток с высоким риском развития неоплазии шейки матки и назначении им превентивных лечебно-профилактических мероприятий.

Литература

1. Богомазова Т.В., Чимитдоржиева Т.Н., Молчанова Е.А., Ковалик Т.А. Доброкачественная и предраковая патология шейки матки. Особенности анамнеза и клинической картины // Леч. врач. – 2019. – №3. – С. 65-67.

2. Гарелик Т.М., Лисок Е.С., Наумов И.А. Медико-социальные факторы риска рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста // Актуальные проблемы современной медицины. – 2019. – Вип. 3. – С. 28-35.

3. Нажмутдинова Д.К., Юлдашева Д.Ю. Изучение частоты аллельных вариантов и генотипов полиморфизма RS 1042522 гена TP53 у больных с интраэпителиальными неоплазиями шейки матки // Новости дерматовенерол. и

репрод. здоровья. – 2015. – №2. – С. 98-99.

4. Сергейко И.В. Медико-социальные факторы, влияющие на репродуктивное здоровье женщин // Соц. аспекты здоровья населения. 17.03.2014. - ISSN 2071-5021. Эл №ФС77-28654. -http://vestnik.mednet.ru

5. Сыч Г.В., Косолапов В.П., Чопоров О.Н. Анализ значимости индивидуальных медико-социальных факторов риска и прогностическое моделирование развития онкологических заболеваний // Пробл. соц. гиг., здравоохран. и ист. медицины. – 2016. – Т. 24, №6. – С. 366-370.

6. Чопоров О.Н., Болгов С.В., Манакин И.И. Особенности применения методов интеллектуального анализа данных и многоуровневого мониторинга при решении задачи рационализации медицинской помощи // Моделирование, оптимизация и информ. технологии. – 2015. – №8 (1).

7. Юлдашева Д.Ю., Нажмутдинова Д.К. Роль генетических факторов в прогнозировании риска развития интраэпителиальных неоплазий шейки матки // Вестн. ТМА. – 2015. – №1. – С. 9-11.

8. Alemany L., de Sanjos S., Tous S. Time trends of human papillomavirus types in invasive cervical cancer, from 1940 to 2007 // Int. J. Cancer. – 2014. – Vol. 135, №1. – P. 88-95.

9. Ghebre R.G., Grover S., Xu M.J. Cervical cancer control in HIV-infected women: past, present and future // Gynecol. Oncol. Rep. – 2017. – Vol. 21. – P. 101-108.

ИНДИВИДУАЛЬНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ У ЖЕНЩИН НА ОСНОВАНИИ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА

Камилова И.А.

Цель: изучение медико-социальных факторов риска развития патологии шейки матки и разработка моделей для прогнозирования вероятности развития заболевания с целью своевременного его выявления и назначения адекватных лечебно-профилактических мероприятий. **Материал и методы:** исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии №2 Ташкентской медицинской академии. Основную группу составили 226 пациенток с клинически и цитологически подтверждённым диагнозом CIN, в группу сравнения вошли 165 женщин без клинических признаков CIN. **Результаты:** с использованием методов математической статистики исследована значимость и выявлены ведущие медико-социальные факторы риска, на основе которых с использованием уравнения логистической регрессии разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать на индивидуальном уровне вероятность развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Результаты апробации подтвердили эффективность разработанной модели. **Выводы:** выявленные факторы риска и результаты прогностического моделирования предложено использовать при проведении профилактических осмотров с целью выявления пациенток с высоким риском развития цервикальной патологии и назначения им превентивных лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: цервикальные интраэпителиальные неоплазии, патология шейки матки, рак шейки матки, медико-социальные факторы.



CONVERSION CHEMOTHERAPY WITH A MODIFIED FLOX REGIMEN FOR BORDERLINE OR UNRESECTABLE LIVER METASTASES FROM COLORECTAL CANCER

Kamishov S.V., Tillyashaikhov M.N., Islamov Kh.D., Bresaler R.S., Niyozova Sh.Kh.

КОНВЕРСИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С МОДИФИЦИРОВАННОЙ СХЕМОЙ FLOX ДЛЯ ПОГРАНИЧНЫХ ИЛИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ В ПЕЧЕНЬ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Камышов С.В., Тилляшайхов М.Н., Исламов Х.Д., Брезальер Р.С., Ниёзова Ш.Х.

KOLOREKTAL SARATON KASALLIGIDA CHEGARA CHIZIG'I YOKI JIGAR ISHLAMAYDIGAN METASTAZLAR UCHUN O'ZGARTIRILGAN FLOX REJIMI BILAN KONVERSION KIMYOTERAPIYA

Kamishov S.V., Tillyashaikhov M.N., Islamov Kh.D., Bresaler R.S., Niyozova Sh.Kh.

Republican specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, The University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center (USA), Tashkent medical academy

Цель: оценка результатов лечения пациентов с ПГ/НЕОП метастазами в печени от КРР, получавших конверсионную химиотерапию с модифицированной схемой лечения фторурацилом, лейковорином и оксалиплатином (mFLOX (мФЛОКС) с последующей метастазэктомией. **Материал и методы:** проведен одноцентровый ретроспективный анализ пациентов с метастазами в печени ПГ/НЕОП от КРР, получавших химиотерапию по схеме mFLOX(мФЛОКС) с последующей хирургической операцией. В / U заболевание определяли как минимум одно из следующих: более четырех поражений, поражение печеночной артерии или воротной вены или вовлечение желчных структур. **Результаты:** были оценены 54 последовательных пациента, которые соответствовали нашим критериям для метастазов в печени ПГ/НЕОП. 35 (64%) больных имели более четырех поражений печени, 16 (29%) – поражение ключевых сосудистых структур, 16 (29%) – желчевыводящих путей. После химиотерапии всем пациентам была сделана операция, у 42 (77%) была резекция R0. После медианного наблюдения 37,2 месяца медиана выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) составила 16,9 месяца, а медиана общей выживаемости (OS) – 68,3 месяца. Резекции R1-R2 были связаны с худшими PFS и OS по сравнению с резекцией R0 (PFS: коэффициент опасности 2,65; P=0,007; OS: коэффициент риска 2,90; P=0,014). **Выводы:** лечение метастазов ПГ/НЕОП в печени от КРР с помощью конверсионной химиотерапии с использованием режима mFLOX(мФЛОКС) с последующей хирургической резекцией было связано с высокой частотой резекции R0 и благоприятными результатами выживания. mFLOX(мФЛОКС) представляется недорогим вариантом для конверсионной химиотерапии среди других предложенных вариантов.

Ключевые слова: химиотерапия, колоректальный рак, метастазы.

Maqsad: ftoruratsil, leykovorin va oksaliplatin (mFLOX (mFLOX)) uchun metastazektomiya qilingan (mFLOX (mFLOX)) uchun qayta ishlangan rejim bilan konversion kimyoterapiya olgan CRCdan olingan jigar metastazlari bilan og'riqan bemorlarda PG/NEOP jigar metastazlarini davolash natijalarini baholash. **Material va usullar:** jigar markazidagi metastazli bemorlarni bir markazli retrospektiv tahlil qilish. mFLOX kimyoterapiyasi (mFLOX) bilan davolangan CRC dan PG / NEOP: jarrohlik bilan birga: B / U kasalligi kamida bittasi bilan aniqlandi: to'rt dan ortiq shikastlanish, jigar shikastlanishi arteriya yoki portal tomir yoki safro tuzilmalarining ishtiroki. **Natijalar:** PG / NEOP jigar metastazlari mezonlariga javob beradigan 54 ta ketma-ket bemorlarning 35 foizi baholandi. 35% bemorlarda to'rt dan ko'p jigar shikastlanishlari, 16 (29%) - qon-tomirlarining asosiy zararlanishi. tuzilmalar, 16 (29%) - o't yo'llari. Kimyoterapiyadan so'ng barcha bemorlarda jarrohlik amaliyoti o'tkazildi, 42 (77%) R0 rezektsiyasi o'tkazildi. Median kuzatuvidan keyin 37,2 oylik, median kasallikdan omon qolish (PFS) 16,9 oyni va medianning umumiy omon qolish muddati (OS) 68,3 oyni tashkil etdi. Rezektsiya R0 bilan solishtirganda R1-R2 rezektsiyalari PFS va OS bilan bog'liq edi (PFS: xavf darajasi 2.65; P = 0.007; OS: xavf koeffitsienti 2.90; P = 0,014). **Xulosa:** mFLOX rejimi (mFLOX) yordamida konversion kimyoterapiya yordamida CRC dan jigarda PG/NEOP metastazlarini davolash, R0 rezektsiyasining yuqori chastotasi va omon qolishning ijobiy natijalari bilan bog'liq. mFLOX (mFLOX) boshqa taklif qilingan variantlar orasida konversion kimyoterapiya uchun arzon variant bo'lib hisoblanadi.

Kalit so'zlar: kimyoterapiya, kolorektal saraton, metastazlar.

Colorectal cancer (CRC) remains the second leading cause of cancer death worldwide despite improvements in treatment over the last few years. The liver is the most frequent site of CRC metastases and is affected in almost 60% of patients with metastatic disease. However, selected patients amenable to complete resection can undergo surgery, which offers improved survival and sometimes cure [1-3].

Among patients with liver metastases, borderline or unresectable (B/U) metastases are common, even in the absence of metastases in other sites. In this situation, con-

version chemotherapy plays an essential role and is used with the intention of reducing liver lesions and allowing resection.² However, data are still scarce on the optimal selection criteria for conversion chemotherapy and which chemotherapy regimen is best in this scenario.

Chemotherapy regimens containing a fluoropyrimidine in combination with oxaliplatin or irinotecan are standard first-line regimens for metastatic disease.³⁻⁵ Considering the efficacy of these drugs in CRC, they are often included in conversion chemotherapy regimens. Intensive regimens are

often used that aim to achieve higher response rates and a greater reduction of liver metastases. For example, one alternative is a combination of infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX) [2]. The addition of a third cytotoxic agent is associated with even higher response rates [6,9,10]. The third cytotoxic agent added to FOLFOX might be the chemotherapeutic drug irinotecan (as in FOLFOXIRI) [8] a vascular endothelial growth factor (VEGF) monoclonal antibody [6,14] or an epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody for patients with wild-type KRAS [9].

However, the real impact of this intensification of conversion chemotherapy on the surgical outcomes is not clear. In the context of resectable liver metastases, results of phase III trials showed that perioperative chemotherapy with FOLFOX was associated with a benefit in progression free survival (PFS) [10] but the addition of cetuximab to chemotherapy had a detrimental effect on PFS. A review of the studies on B/U liver metastases suggested that the response rate has a strong correlation with the resection rate ($r=0,96$; $P=0,002$).

Another concern is that possible treatment toxicities could compromise liver resection. Oxaliplatin has been associated with vascular changes and sinusoidal obstruction syndrome [21], whereas irinotecan can cause steatohepatitis that can increase the 90-day mortality rate after surgery. When using anti-VEGF monoclonal antibodies, wound healing complications are increased, and elective surgery should be avoided within 28 days of the last dose of bevacizumab [12].

When the pharmacy budget is low, as it is in limited-resources settings, effective and accessible regimens should be offered as a reasonable and economically viable alternative. The modified regimen is a combination of bolus fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFLOX). This regimen does not require the use of an infusion pump and has a lower cost than the other regimens mentioned earlier [16]. We aimed to evaluate surgical and survival outcomes of patients with B/U liver metastases from CRC treated by using conversion chemotherapy with mFLOX followed by surgical resection.

Methods

Study Design and Participants

We searched our prospective liver surgery data bank, and study data were collected using the Research Electronic Data Capture-RED Cap-tools hosted at Instituto do Cancer do Estado de São Paulo [13]. We performed a retrospective analysis of consecutive patients with B/U liver metastases from CRC who received chemotherapy with mFLOX followed by hepatic metastasectomy between June 2009 and July 2017 in a single academic cancer center. Patients were excluded if they presented with evidence of metastatic disease in sites other than the liver.

On the basis of data from the literature [8], we defined liver metastases as B/U if at least one of the following was present: more than four liver metastases, involvement of the hepatic artery or portal vein, or involvement of the biliary duct. A trained radiologist reviewed radiologic images (computed tomography or magnetic resonance imaging scans of the abdomen) taken before the conversion chemotherapy to assess the resectability criteria.

Electronic medical records were reviewed to collect data on patients' clinical characteristics, surgical outcomes (results, complications, and margin clearance), and oncologic long-term outcomes (overall survival – OS and PFS). All patients who died have the date of death registered in the electronic medical records. The study was approved by the local ethics committees.

All patients had treatment in Anderson Cancer Center (USA). Patients' ID and statistical information were kindly provided by **Robert S. Bresalier** Professor, Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Division of Internal Medicine (University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center (Houston, Texas (USA))) The NCCN Protocol Implementation Coordinator.

Treatment

Patients received conversion chemotherapy with mFLOX, which consisted of a once-per-week bolus of fluorouracil (500 mg/m^2) and leucovorin (20 mg/m^2) for 6 consecutive weeks and oxaliplatin (85 mg/m^2) at weeks 1, 3, and 5 once every 8 weeks. The number of chemotherapy cycles varied according to physicians' discretion and was based on obtaining sufficient response to allow resection. After chemotherapy, all patients included in this study underwent surgery for resection of the liver metastases. Other complementary treatment strategies such as portal vein embolization and radiofrequency ablation were allowed if they were indicated.

Statistical Analysis

The primary end point of this retrospective study was OS after surgery. Secondary end points were R0 resection rate, pathologic complete response rate, PFS, prognostic factors associated with PFS and OS, and complications potentially related to chemotherapy after surgery. Descriptive statistics were used to present clinical characteristics and surgical results. Categorical variables are presented as absolute numbers and percentages. Continuous variables are presented using median and range. R0 resection rate consists of the rate of patients with no residual disease after surgical resection, R1 represents microscopic residual disease, and R2 represents macroscopic residual disease.

The Kaplan – Meier method was used for survival analysis. OS was defined as the time from surgery until death as a result of any cause, and PFS was defined as the time from surgery until disease progression or death. Patients who did not experience these events were censored at the time of last follow-up. Prognostic factors associated with OS and PFS were evaluated by using Cox proportional hazards regression. The prognostic factors evaluated were number of liver metastases ($4 \text{ vs } >4$), vascular involvement (yes v no), biliary involvement (yes v no), result of surgical resection (R1-R2 v R0), number of conversion chemotherapy cycles, and conversion chemotherapy dose reduction (yes v no). P values, 0,05 were considered statistically significant. All statistical analyses were performed with STATA software version 14 (STATA, College Station, TX).

Results

Patients' Characteristics and Treatment Received

A total of 54 consecutive patients were included in the study. Median age was 60.4 years (range, 23.5 to 77.2 years) and the majority ($n=35$; 64.8%) presented with more than four liver metastases (range, 1 to 25 metastases). Sixteen patients (29.6%) had hepatic artery or portal vein involvement,

and 16 (29.6%) had biliary involvement. Patients' characteristics are summarized in Table. The median number of chemotherapy cycles before surgery was two (range, one to seven). Eight patients (14.8%) required a dose reduction of conversion chemotherapy. Four patients underwent staged hepatectomies to achieve complete resection. Regarding complementary treatment strategies, nine patients received portal vein embolization before resection, and six patients also received concomitant intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases.

Efficacy and Safety

After metastasectomy, R0 resection was possible in 42 patients (77.7%). Moreover, conversion chemotherapy led to a complete pathologic response in six patients (11.1%), in whom no residual tumor remained in the pathologic analysis of the surgical specimen. Five patients (9.2%) had positive margins after surgery (R1 resection), and there was macroscopic residual disease (R2 resection) in seven patients (12.9%).

After a median follow-up of 37.2 months, 42 patients had disease progression or they died. Among these patients, seven died without recurrence. Median PFS was 16.9 months, and 3-year PFS rate was 28% (95% CI, 16.2% to 41%). Twenty-seven deaths occurred during the study period, with a median OS of 68.3 months. Three-year OS rate was 67.5% (95% CI, 52.4% to 78.8%). The Kaplan – Meier curves for PFS are shown in Figure 1 and those for OS are shown in Figure 2.

Table

Patient Characteristics

Characteristic	No. of patients, n=54
Median age (range), years	60.4 (23.5-77.2)
Sex	
Male	30 (55.5)
Female	24 (45.5)
ECOG PS	
0-1	48 (88.9)
2	4 (7.4)
Not available	2 (3.7)
More than four liver metastases	35 (64.8)
Vascular involvement	16 (29.6)
Biliary involvement	16 (29.6)
RAS status	
Wild-type	16 (29.6)
Mutated	15 (27.8)
Inconclusive or not available	23 (42.6)
Mismatch repair	
Deficient	3 (5.6)
Proficient	20 (37)
Inconclusive or not available	31 (57.4)
Primary tumor side	
Right	8 (14.8)
Left	44 (81.5)
Transverse colon	2 (3.7)

Median preoperative CEA level (range) 6.8 (0.3-1,162).

Note. Data presented as No. (%) unless otherwise specified. Abbreviations: CEA, carcinoembryonic antigen; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

Six patients remained alive with no evidence of disease after completion of at least 3 years of follow-up, and

two patients remained alive after 5 years of follow-up. The only variable associated with PFS and OS was the result of the surgical resection. R1-R2 resections were associated with worse outcomes compared with R0 resection (PFS: hazard ratio, 2.65; 95% CI, 1.30 to 5.40; OS: hazard ratio, 2.90; 95% CI, 1.28 to 6.55).

Eight patients (14.8%) had complications after surgery potentially related to the conversion chemotherapy. Among these patients, three had liver failure, one of whom died as a result of liver failure. The other adverse events were infectious complications (two patients), upper GI variceal bleeding (one patient), acute pancreatitis (one patient), and acute myocardial infarction (one patient).

Discussion

Our results showed that conversion chemotherapy with mFLOX followed by surgical resection for B/U liver metastases from CRC was associated with a high rate of R0 resection (77.7%) and pathologic complete response (11.1%). Overall, this treatment strategy was safe, and patients had a favorable survival outcome with a median OS of 68.3 months. Another important finding of our study is that R0 resection is associated with better outcomes in terms of PFS and OS. This result highlights the importance of pursuing a complete resection in the patients that meet the resectability criteria.

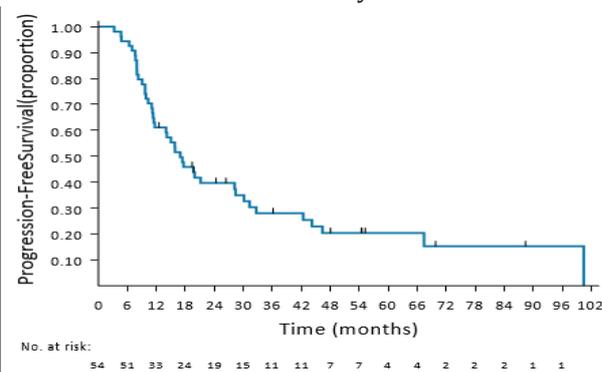


Fig. 1. Progression-free survival of patients with borderline or unresectable liver metastases from colorectal cancer after treatment with conversion chemotherapy and surgical resection.

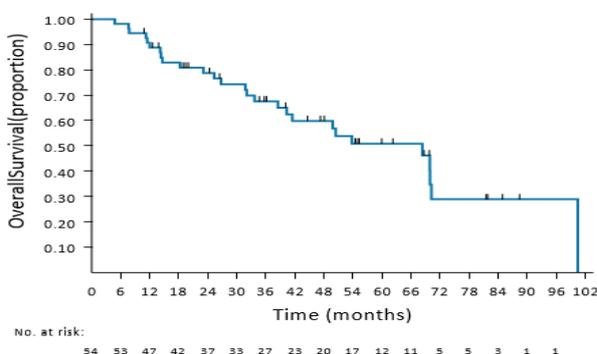


Fig. 2. Overall survival of patients with borderline or unresectable liver metastases from colorectal cancer after treatment with conversion chemotherapy and surgical resection.

Previous literature on conversion chemotherapy consists of retrospective studies, small phase II trials, and subgroup analyses of phase III trials. A phase II trial

evaluating 44 patients with unresectable liver-only metastases showed that the FOLFOX regimen was associated with a 33% rate of R0 resection and a median OS of 26 months [17]. Importantly, the results from that study (and from the others cited later in this section) refer to all patients who received conversion chemotherapy, including those who did not meet resectability criteria and did not receive surgery, which differs from the conditions in this study.

When irinotecan was added to fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the FOLFOXIRI regimen, the R0 resection after conversion chemotherapy ranged from 19% to 36% in prospective trials [6,18]. In a subgroup analysis of a phase III trial that compared FOLFOXIRI and FOLFOX as first-line treatments for metastatic CRC, 36% of the patients with liver-only metastases treated with FOLFOXIRI underwent R0 resection compared with 12% of those treated with FOLFOX ($P=0.017$) [6]. Similarly, in a phase II trial that evaluated bevacizumab plus FOLFOX or bevacizumab plus FOLFOXIRI for 82 patients with initially unresectable liver metastases from CRC, the R0 resection rates were 23% and 49%, respectively [20]. However, that study did not clarify the role of the addition of bevacizumab in that scenario.

Regarding the use of EGFR monoclonal antibodies, phase II studies evaluated conversion chemotherapy with cetuximab or panitumumab combined with FOLFOX or FOLFIRI (infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan) regimens [5,7,15,19]. Results showed R0 resection rates ranging from 25.7% to 38% and median OS ranging from 29 to 49 months. One of the studies randomly assigned 138 patients with KRAS wild-type synchronous unresectable liver metastases to cetuximab plus chemotherapy (FOLFOX or FOLFIRI) or chemotherapy alone. The arm that received cetuximab had better R0 resection rates (25.7% v 7.4%; $P=0.01$) and OS (median OS, 30.9 v 21.0 months; $P=0.013$) than the chemotherapy alone arm. Finally, a small phase II trial evaluated 43 patients with unresectable liver metastases (69% of whom had confirmed KRAS wild-type tumors) and showed that conversion chemotherapy with cetuximab plus chrono-modulated irinotecan, fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (chrono-IFLO) achieved an R0 resection rate of 60% [11].

It is important to highlight that recent studies suggested that the laterality of the primary tumor influences the response to EGFR monoclonal antibodies; patients with right-sided tumors do not benefit from this treatment. Thus, it is possible that the laterality might influence decisions on the choice of conversion therapy. When used as a first-line regimen for metastatic CRC, the FOLFOXIRI regimen and the addition of bevacizumab or EGFR monoclonal antibodies to chemotherapy are associated with higher response rates. Together, this evidence and the results of the trials discussed here, suggests that these treatment strategies could be considered options for conversion chemotherapy. As mentioned previously, the response rate after conversion chemotherapy for unresectable liver metastases correlates with the resection rate.

This study has limitations because of its retrospective character and the small sample size. Another im-

portant limitation is that we were not able to evaluate patients who received chemotherapy with the intention of conversion to surgery but who could not meet the resectability criteria. It is not possible to eliminate a selection bias in which patients with better response to treatment and more favorable prognosis were selected.

The strengths of our study are that, to the best of our knowledge, it is the first to report results of conversion chemotherapy with mFLOX, and we provide real-world data from public health care institutions in a developing country. Moreover, the approaches proposed are an example of how patient-centered treatment is possible and may lead to favorable outcomes even when resources are limited.

Of note, in a previous study from our institution, the use of mFLOX instead of FOLFOX as first-line therapy led to a cost decrease of R\$13,000 (US\$3,218) per patient for a treatment duration of 20 weeks. Addition of irinotecan (FOLFOXIRI) or monoclonal antibodies (cetuximab, panitumumab, or bevacizumab) increases treatment costs. In the future, the availability of monoclonal antibody biosimilars may allow treatment intensification at an affordable cost for limited-resources settings.

In conclusion, treatment of B/U liver metastases from CRC with conversion chemotherapy using mFLOX followed by surgical resection was associated with favorable outcomes in terms of surgical outcomes and survival. In view of these results, mFLOX can be considered a low-cost option for therapy. Moreover, when resectability criteria are met, complete surgical resection should be pursued because it is associated with improved PFS and OS. Additional randomized studies will be required to confirm our findings.

References

1. Alberts S.R., Horvath W.L., Sternfeld W.C. et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: A North Central Cancer Treatment Group phase II study // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 9243-9249.
2. Arkenau H.T., Arnold D., Cassidy J. et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomized trials // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 5910-5917.
3. Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* – 2018. – Vol. 68. – P. 394-424.
4. de Gramont A., Figer A., Seymour M. et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 2938-2947.
5. Douillard J.Y., Oliner K.S., Siena S. et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer // *New Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 1023-1034.
6. Falcone A., Ricci S., Brunetti I. et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1670-1676.
7. Folprecht G., Grothey A., Alberts S. et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: Correlation between tumour response and resection rates // *Ann. Oncol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 1311-1319.

8. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 1539-1544.

9. Harris P.A., Taylor R., Thielke R. et al. Research electronic data capture (REDCap)-a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support // J. Biomed. Inform. – 2009. – Vol. 42. – P. 377-381.

10. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350. – P. 2335-2342.

11. Komori H., Beppu T., Baba Y. et al. Histological liver injury and surgical outcome after FOLFOX followed by a hepatectomy for colorectal liver metastases in Japanese patients // Int. J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 15. – P. 263-270/

12. Kozloff M., Yood M.U., Berlin J. et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: The BRiTE observational cohort study // Oncologist. – 2009. – Vol. 14. – P. 862-870.

13. Masi G., Loupakis F., Pollina L. et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases // Ann. Surg. – 2009. – Vol. 249. – P. 420-425.

14. Nebuloni D.R., Mak M.P., Souza F.H. et al. Modified FLOX as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients in the public health system in Brazil: Effectiveness and cost-utility analysis // Mol. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 1. – P. 175-179.

15. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): Long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2013. – Vol. 14. – P. 1208-1215.

16. Oki E., Ando K., Nakanishi R. et al. Recent advances in treatment for colorectal liver metastasis // Ann. Gastroenterol. Surg. – 2018. – Vol. 2. – P. 167-175.

17. Primrose J., Falk S., Finch-Jones M. et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: The New EPOC randomised controlled trial // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15. – P. 601-611.

18. Tournigand C., Andre T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22. – P. 229-237.

19. Van Cutsem E., Kohne C.H., Hitre E. et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer // New Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 1408-1417.

20. Vauthey J.N., Pawlik T.M., Ribero D. et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24. – P. 2065-2072.

21. Ychou M., Rivoire M., Thezenas S. et al. A randomized phase II trial of three intensified chemotherapy regimens in first-line treatment of colorectal cancer patients with initially unresectable or not optimally resectable liver metastases. The METHEP trial // Ann. Surg. Oncol. – 2013. – Vol. 20. – P. 4289-4297.

CONVERSION CHEMOTHERAPY WITH A MODIFIED FLOX REGIMEN FOR BORDERLINE OR UNRESECTABLE LIVER METASTASES FROM COLORECTAL CANCER

Kamishov S.V., Tillyashaikhov M.N., Islamov Kh.D., Bresaler R.S., Niyozova Sh.Kh.

Objective: Conversion chemotherapy is often used for borderline or unresectable (B/U) liver metastases from colorectal cancer (CRC) with the aim of achieving resectability. Although intensive and costly regimens are often used, the best regimen in this scenario remains unclear. We aimed to evaluate the outcomes of patients with B/U liver metastases from CRC treated with conversion chemotherapy with the modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFLOX) regimen followed by metastasectomy. **Material and methods:** We performed a single-center retrospective analysis of patients with B/U liver metastases from CRC treated with chemotherapy with the mFLOX regimen followed by surgery. B/U disease was defined as at least one of the following: more than four lesions, involvement of hepatic artery or portal vein, or involvement of biliary structure. **Results:** Fifty-four consecutive patients who met our criteria for B/U liver metastases were evaluated. Thirty-five patients (64%) had more than four liver lesions, 16 (29%) had key vascular structure involvement, and 16 (29%) had biliary involvement. After chemotherapy, all patients had surgery and 42 (77%) had R0 resection. After a median follow-up of 37.2 months, median progression-free survival (PFS) was 16.9 months and median overall survival (OS) was 68.3 months. R1-R2 resections were associated with worse PFS and OS compared with R0 resection (PFS: hazard ratio, 2.65; $P=0,007$; OS: hazard ratio, 2.90; $P=0,014$). **Conclusion:** Treatment of B/U liver metastases from CRC with conversion chemotherapy using mFLOX regimen followed by surgical resection was associated with a high R0 resection rate and favorable survival outcomes. On the basis of our results, we consider mFLOX a low-cost option for conversion chemotherapy among other options that have been proposed.

Key words: chemotherapy, colorectal cancer, metastases.



THE ROLE OF XENOBIOTIC ENZYME GENES OF THE FIRST AND SECOND PHASES IN THE PATHOGENESIS OF FETAL GROWTH RESTRICTION SYNDROME

Mavlyanova N.N., Najmutdinova D.K., Boboev K.T.

РОЛЬ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ КСЕНОБИОТИКОВ ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ФАЗЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА ОГРАНИЧЕНИЯ РОСТА ПЛОДА

Мавлянова Н.Н., Нажмутдинова Д.К., Бобоев К.Т.

ХОМИЛА РИВОЖЛАНИШИНИ ЧЕКЛАШ СИНДРОМИ ПАТОГЕНЕЗИДА БИРИНЧИ ВА ИККИНЧИ ФАЗАЛИ КСЕНОБИОТИК ФЕРМЕНТЛАРИ ГЕНЛАРИНИНГ ЎРНИ

Мавлонова Н.Н., Нажмутдинова Д.К., Бобоев К.Т.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology, Research Institute of Hematology and Blood Transfusion

Цель: оценка выявляемости аллельных вариантов полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков у беременных с синдромом ограничения роста плода. **Материал и методы:** под наблюдением были беременные с синдромом потери плода (СПП), образцы ДНК больных и здоровых доноров, гены глутатионтрансфераз *GSTM1* (1p13.3), *GSTT1* (22q11.2) и ген глутатионтрансфераз *GSTP1* (11e 105 Val). У всех беременных проводили общеклинические, лабораторные и функциональные, молекулярно-генетические исследования. **Результаты:** при анализе ассоциированности межгенных комбинаций нулевых полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* было выявлено, что шанс развития патологии при наличии данной сочетаний генотипического варианта *del/del* генов *GSTM1* и *GSTT1* значимо возрастает: до 7.8 раза больше по сравнению другими генотипами ($\chi^2=12.4$; $P=0.0004$; $OR=7.8$; 95% CI 2.146-28.65). Функционально неблагоприятный аллель *G* гена *GSTP1* в 2.7 раза статистически достоверно преобладал в исследованных хромосомах беременных с СПП по сравнению с беременными без СПП ($\chi^2=4.6$; $P=0.03$; $OR=4.5$; 95% CI 1.061-19.5). **Выводы:** по вариантам генотипов *del/del* генов *GSTM1* и *GSTT1* и аллелей *G* гена *GSTP1* можно определить прогноз риска развития синдрома потери плода, характеризующиеся нарушением процесса детоксикации организма во время беременности.

Ключевые слова: гены ферментов детоксикации *GSTM1* и *GSTT1*, *GSTP1*, синдром ограничения роста плода, прогнозирование.

Мақсад: ҳомила ривожланиши чегараланиш синдромида ксенобиотикларнинг биотрансформация ферментлари генларининг аллеллик вариантларини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** ҳомила ривожланиш чегараланиш синдроми билан ифодаланган ҳомиладорлар (ХРЧС), беморлар ва донор соғломлар ДНК намуналари, глутатионтрансфераз *GSTM1* (1p13.3), *GSTT1* (22q11.2) ва глутатионтрансфераз *GSTP1* (11e 105 Val) генлари. Барча ҳомиладорларда умумий-клиник, лаборатор ва функционал, молекуляр-генетик тадқиқот ишлари олиб борилди. **Натижалар:** текшириш ишлари шуни кўрсатмоқдаки, ҳомила ривожланишининг чегараланиш синдроми ривожланишининг эҳтимолида *GSTM1* ва *GSTT1* генларининг бирлашган нол генотипларида 7,8 мартаба юқори аҳамиятга эга бўлди ($\chi^2=12.4$; $P=0.0004$; $OR=7.8$; 95% CI 2.146-28.65). Ҳамда *GSTP1* генининг номаъқул *G* аллели эса ҳомила ривожланиш чеклови синдромида ҳомидаликнинг нормал ҳолатига нисбатан 2,7 мартагача ҳаққоний равишда ошиши кузатилди. ($\chi^2=4.6$; $P=0.03$; $OR=4.5$; 95% CI 1.061-19.5). **Хулоса:** *GSTM1* ва *GSTT1* генларининг *del / del* генотиплари ва *GSTP1* генининг *G* аллели вариантларида ҳомиладорлик пайтида организмнинг детоксикация жараёнининг бузилиши билан тавсифланадиган ҳомила йўқотиш синдроми ривожланиш хавфини аниқлаш мумкин.

Калит сўзлар: детоксикация ферментларининг генлари *GSTM1* ва *GSTT1*, *GSTP1*, ҳомила ривожланишининг чегараланиш синдроми, аниқлаш.

Fetal growth restriction syndrome (FGRS) is a clinical syndrome caused by morphological and functional changes in the placenta and penetrant by limit of the growth and development of the fetus, its hypoxia, that arise as a result of the combined reaction of the fetus and placenta to various disorders of the pregnant woman. This syndrome is based on pathological changes in the fetal and / or uterin-placental complexes with a derangement of the compensatory-adaptive mechanisms at the molecular, cellular and tissue levels. In this case, the transport, trophic, endocrine, metabolic, antitoxic functions of the placenta underlying the pathology of the fetus and newborn are disordered [1,3,8-10,15,17].

The most significant risk factors of FGRS development include preeclampsia and a combination of pregnancy with extragenital pathology, accompanied by

vascular damage. Various etiological factors, affecting at different stages of the development and functioning of the placenta, are ultimately involved in the general pathogenetic mechanism leading to the development of the fetal growth limit syndrome, one of the main manifestations of which is considered a violation of placental circulation - the main function of the placenta [5,6,7,8,11,13,15,20,21,23,24,30,33,34].

For practical health care, the importance of using an advanced pre-coceptual examination algorithm, monitoring of pregnant women in terms of prevention of FGLS, adverse pregnancy and childbirth outcomes is justified.

In this regard, the main direction in the study of the problem of FGLS, is the development of objective methods for prediction, preclinical diagnosis, optimal preven-

tion and treatment, which can significantly reduce the frequency of FGLS, and its complications.

Currently, the most implemented approach to studying the mechanisms of formation of the fetal growth limit syndrome is the identification of disease associations with DNA polymorphisms of candidate genes or their protein products.[25-29,31,32,35]

According to R.L. Bick et al. (2008), there is a clear link between the heterozygous mutation MTHFR and PR, that risk of developing increases by 2 times. Whereas S.C. Guba and R.M. Ridker found a frequency of occurrence of a factor V mutation (Leiden) in 2-3 times.

The prevalence of the MTHFR C677T mutation in various ethnic groups varies significantly from 4% to 65%. Among Asian populations, particularly in Japan, homozygotes were 13.1%, heterozygotes – 47.5%, the same trend was observed in China – 14.0 and 43.8%, in Korea – 7.3% and 66.1%.

The works of H.Ya. Karimov and K.T. Boboev (2008) show the frequency of mutation of a number of genetic markers – the FV factor gene (G1691A), the blood coagulation factor II gene (G20210A) and the methylenetetrahydrophalate reductase gene (MTHFR) (C6771). that the prevalence of mutant alleles among patients in Uzbekistan is for FV Leiden – 12.9%, prothrombin – 4%, MTHFR – 47.8%.

The works N.I. Lyubchich, S.N. Sultanova (2016) revealed a high degree of influence of the joint carriage of FV G1691A + MTHFR C677T genotypes on the risk of premature birth, which confirms the importance of both individual alleles of genes and their combination in the development of thrombophilic complications during pregnancy.

Recently, special attention has been paid to studying the genes of xenobiotic biotransformation enzymes (XBES), which are candidate genes for the formation of a predisposition to these pathologies, since their protein products interact with the environment, detoxifying or toxicizing foreign chemical compounds that enter the body, including also drugs [7,8,10,12,13-15,18].

However, they have not yet been sufficiently studied as genetic predisposition factors in fetal growth limit syndrome. According to the literature, these genes are a rather complex object of study due to a number of their specific features. [10,15,16,19,22] These are overlapping substrate specificity, inducibility, and participation in the metabolism of endogenous compounds. But it is precisely these features of XBE that make it possible to assume that they can be genetic markers at all stages of the development of the disease from its initiation to the outcome and, accordingly, will make it possible to identify a predisposition, help in the early diagnosis of the disease, knowing the patient's genotype, make a prognosis of the course of the disease, and choose the most suitable therapy.

The aim of our research was to study the detectability of allelic variants of gene polymorphism of xenobiotic biotransformation enzymes of pregnant women with fetal growth limit syndrome.

Materials and methods

The object and subject of the study were pregnant women with fetal loss syndrome (FLS), DNA samples from patients and healthy donors, glutathione transfer-

ase genes GSTM1 (1p13.3), GSTT1 (22q11.2) and glutathione transferase gene GSTP1 (11e 105 Val).

The study included 143 pregnant women aged 19 to 34 years, observed at the clinic of Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (RSSPMCOG MH RUz). All pregnant women underwent general clinical, laboratory and functional studies according to the standard for diagnostics and therapy (2015). Molecular genetic testing of biomaterials (DNA) was carried out on the basis of the Department of Molecular Medicine and Cellular Technology Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. The object and subject of the study were DNA samples of pregnant and healthy donors, glutathione transferase genes of the first phase – GSTM1 (1p13.3), GSTT1 (22q11.2) and the second phase – GSTP1 (11e 105 Val).

During genetic studies, the population control was used as a comparison group, which was represented by DNA samples (n 72) of conditionally healthy ones from the DNA bank of this department. DNA samples were isolated from peripheral blood lymphocytes in accordance with a modified methodology. The concentration and purity of the extracted DNA was evaluated by measuring the optical density of DNA-containing solutions at a wavelength of 260 and 280 nm against TE on a NanoDrop 2000 spectrophotometer (USA). Genotyping of GSTT1 and GSTM1 polymorphism was carried out by PCR on programmable thermal cyclers CG-1-96 Corbett Research (Australia) and 2720 Applied Biosystems (USA), using test systems of LLC Litekh (Russia), according to the manufacturer's instructions.

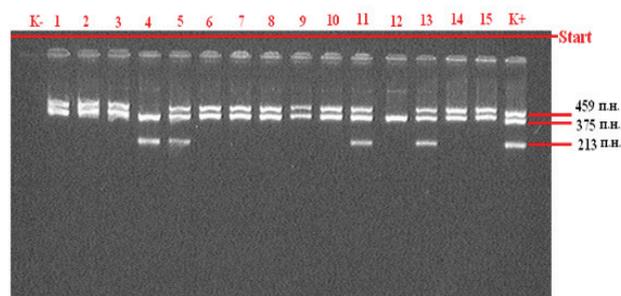


Fig. 1. Statistical analysis of the results was carried out using the statistical software package "OpenEpi 2009, Version 2.3".

GSTM1 and GSTT1 gene detection electrophoregram (459 bps - GSTT1 gene, 375 bps - β -globin, 213 bps - GSTM1)

K - Negative control;

K + Positive control;

1,3,8,9 – wild genotype A/A;

2,4,5,6,7,10 – heterozygous genotype A/G.

The results of the study

Clinical, laboratory and functional studies have shown that among the 143 pregnant women examined, fetal growth limit syndrome was detected in 105, which amounted to 73.4%. According to the severity degree, I – the degree of severity was diagnosed in 35 (33.3%), II –

the degree – in 48 (45.7%) and III – degree – in 22, which amounted to 20.9%, respectively.

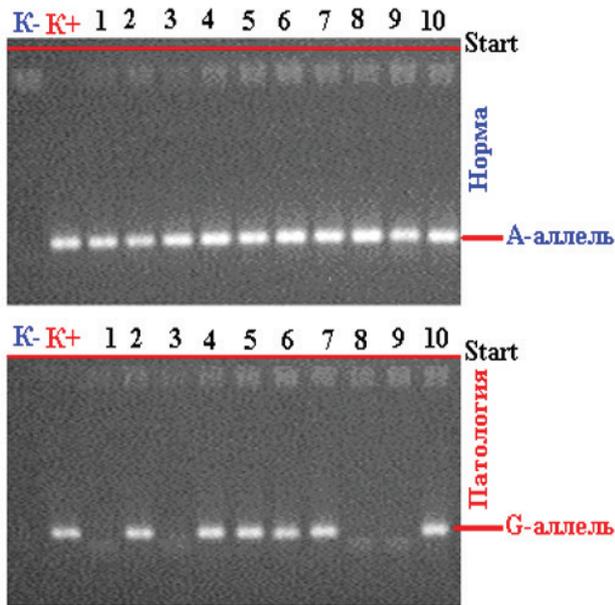


Fig. 2. Electrophoregram for the detection of polymorphism (A / G) of the gene mutation -1 glutathione-S-transferase P1 (rs-):

Information on gene sequences and primer structure was obtained taking into account the original liter-

ary source [1] and Gene Bank. The characteristics of the genetic marker and the sequence of synthesized oligo-primers are shown in table 1.

Table 1
The sequence of oligonucleotide primers used for PCR

Gene, localization	Poly-morphism	The structure of oligoprimers
GSTM1 (1p13.3)	deletion	F 5'-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3' R 5'-GTTGGGCTCAAATATAGGGTGG-3'
GSTT1 (22q11.2)		F 5'-TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC-3' R 5'-TCACCGGATCATGGCCAGCA-3'

Table 2
The sequence of oligonucleotide primers used for PCR

Gene, localization	Poly-morphism	The structure of oligoprimers
GSTP1 (11.g13)	detection	5'-ACCAGGGCTCTATGGCCAA- 5'-TGACCCGAGAAGAACGGGT-3'

Molecular genetic studies of the glutathione transferase genes GSTM1 (1p13.3), GSTT1 (22q11.2) and Ile 105 Val of the GSTP1 xenobiotic enzyme gene in the blood of pregnant women with FGLS revealed the following features of the distribution of alleles and genotypes of GSTM1 and GSTP1 gene polymorphisms (tables 3, 4).

Distribution frequency of alleles and genotypes of del / del genes polymorphism of the GSTM1 and GSTT1 in pregnant and control groups

Table 3

Groups	Genotype Distribution Frequency							
	GSTM1 «+»		GSTM1 (0/0)		GSTT1 «+»		GSTT1 (0/0)	
	*n	%	*n	%	*n	%	*n	%
The main group, n=59	40	67,8	19	32.2	12	20,3	47	79.6
The control group, n=72	46	64.0	26	36.1	54	75.0	18	25.5

n – number of patients examined, * *n* is the number of alleles studied.

As it can be seen from table 3, in the main group of pregnant women with SPP, functional alleles of GSTM1 “+” were detected in 67.8% of cases (40), while deletion variants (non-functional) of GSTM1 (0/0) were detected

in 32.2% (19) cases. Whereas, functional allelic variants of GSTT1 “+” genotypes were detected in 20.3% of cases, and deletion variants in 79.6% (47) cases, respectively.

The distribution frequency of alleles and genotypes of polymorphism Ile 105 Val of the GSTP1 gene in groups of patients and control

Table 4

Group	Allele frequency				Genotype distribution frequency					
	A		G		A\A		A/G		G/G	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
The main group, n= 57	74	64.9	40	35.1	21	36,8	32	56,1	4	7,02
The control group, n=72	126	87.5	18	12.5	57	79.2	14	19.4	1	1.4

n – number of patients examined, * *n* is the number of alleles studied.

As the comparative analysis of the distribution frequencies of the alleles and genotypes of the Ile 105 Val polymorphism of the GSTP1 xenobiotic enzyme gene among 114 DNA samples in 57 pregnant women revealed the presence of the normal A allele and 64.1% of the G allele in 35.1% of cases. Whereas, in the con-

trol group, the frequency of occurrence of the mutant allele Ile 105 Val of the GSTP1 xenobiotic enzyme gene was 12.5%, which was 2.8 times lower in comparison to the main group (P<0.05).

For a detailed assessment of the prognostic criterion for the significance of the polymorphism of the gen-

otypes of xenobiotic enzymes GSTM1, GSTT1 and GSTP1 in the development of fetal loss syndrome in pregnant women, we analyzed the results of analyzes depending

on the presence of fetal loss syndrome (FGLS) and without (table 5).

Table 5
Frequency distribution of combined genotypes of deletion polymorphisms of the GSTM1 and GSTT1, GSTP1 genes in groups of pregnant women with and without fetal loss syndrome (FGLS)

Groups	Genotype Distribution Frequency							
	GSTM1 0/0 + GSTT1 0/0		GSTM1 0/0 + GSTT1 «+»		GSTT1 0/0 + GSTM1 «+»		GSTM1 «+» + GSTT1 «+»	
	n	%	n	%	n	%	n	%
I group pregnant with FLS, n=39	11	28,2*	3	7,7	21	53,8	4	10,3
II group pregnant without FLS, n=20	4	20,0	1	5,0	11	55,0	4	20,0

n – number of patients examined; * – reliability in relation to indicators of II – group ($P < 0.05$).

As it follows from the table 5, pregnant women with FGLS, combined functionally defective genotypes GSTM10 / 0 + GSTT10 / 0 were found in 28.2% of cas-

es (11 pregnant women with FLS) than in the II control group individuals (20.0%), which is 1.4 times higher than in this group.

Table 6
Distribution frequency of alleles and genotypes of Ile 105Val polymorphism of the GSTP1 gene in pregnant groups with and without fetal loss syndrome (FLS)

Groups	Genotype Distribution Frequency					
	A/A		A/G		G/G	
	n	%	n	%	n	%
I – group pregnant with FGLS, n=46	13	28,3*	29	63,04*	4	17,4*
II – group pregnant without FGLS, n=11	8	72,7	3	27,3		

n – number of patients examined, * – reliability in relation to indicators of II – group ($P < 0.05$).

As it follows from the table, in the group of pregnant women with FGLS “functionally unfavorable” A/G genotypes of the GSTP1 gene was found in 63.04% (29) versus 27.3% (3) of pregnant women without FLS, which

was 2.3 times higher than the indicators of this groups ($P < 0.05$). It should be noted that unfavorable homozygous genotypes were detected only in the I – group of pregnant women with FLS, which amounted to 17.4%.

Table 7
Predictive efficacy of the studied genetic markers

Genetic marker	SE	SP	AUC	OR (95%CI)	*p
del/del genes GSTM1	0.32	0.64	0.48	0.8; 0.4-1.74	0.6
del/del genes GSTT1	0.80	0.75	0.77	11.7; 5.132- 26.9	<0.05
GSTM1+GSTT1	0.86	0.43	0.65	7.8; 2.146- 28.65	0.0004

As it follows from table 7, the indicators of the level of specificity and sensitivity of the del/+ polymorphism of the GSTT1 gene were SE=0.8 and SP=0.75, respectively, at significantly high values (OR=11.7; 95% CI 5.132-26.9). At the same time, the calculated AUC indicator demonstrates a high level of effectiveness for predicting the development of the disease, which indicates the possible independent effect of this polymorphism on the risk of pathology development.

The SE and SP indices of the combined variant of the del / + polymorphisms of the GSTM1 + GSTT1 genes deviate towards sensitivity and are equal to 0.86 and 0.43, respectively, and the efficiency rating is 0.65. These indicators also show a rather significant level of prognostic value of combinations of unfavorable genotypes as a genetic marker for predicting the development of fetal loss syndrome.

Then, studies of the expected and observed heterozygous frequencies of the Ile 105 Val polymorphism of the GSTP1 gene in pregnant women with FLS and without revealed distinctive features (table 8).

As it follows from the table, the observed, i.e. the actual distribution of GSTP1 gene A/G combinations is significantly higher than expected (63.04 versus 48.09, respectively). The relative deviation D of the observed heterozygosity from that expected in the main group of patients was positive, i.e., $D = + 0.31$). Whereas in the group of pregnant women without FGLS, the distribution of A/G combinations of the GSTP1 gene in the expected group turned out to be higher (23.55 versus 19.44, respectively). The deviation D of the observed heterozygosity from the expected one turned out to be negative, i.e. $D = -0.17$.

Table 8
The difference between the expected and observed frequencies of heterozygosity of the Ile 105 Val polymorphism of the GSTP1 gene

Groups	Observed heterozygosity (H_{obs})	Expected heterozygosity (H_{exp})	D*
Pregnant with FLS	63,04	48,09	+0,31
Pregnant women without FLS	19,44	23,55	-0,17

Pregnant women with FGLS, the frequency of the observed heterozygosity of the Ile 105 Val polymorphism of the GSTP1 gene was 63.04%, which was 3.2 times higher than that of pregnant women without FGLS, and the frequency of the expected heterozygosity was 48.09%, which was 2.4 times higher indicators of pregnant women without FGLS ($P < 0.05$).

An analysis of the results shows that the distribution of all genotypes of the Ile 105 Val polymorphism of the GSTP1 gene in the group of pregnant women and the control corresponds to PXB, indicating the absence of the influence of systematic or random factors that can change the genetic structure of populations. A study of the genetic structure of this marker revealed a relatively high level of expected heterozygosity in the main group of patients in relation to the control group (63.04% and 19.4%, respectively). In both groups, the indicator D is to the left of 0, that means it is negative ($D < 0$). The revealed fact indicates higher frequencies of the expected heterozygotes, and not actually calculated heterozygotes.

Thus, an analysis of the association of intergenic combinations of zero polymorphisms of the GSTM1 and GSTT1 genes revealed that in the group of pregnant women with fetal loss syndrome, combinations of the homozygous del/del genotype responsible for a lower level of protein product synthesis are significantly more common. The chance of developing pathology in the presence of this combination of the genotypic variant of del/del genes GSTM1 and GSTT1 significantly increases: up to 7.8 times more compared to other genotypes ($\chi^2 = 12.4$; $P = 0.0004$; $OR = 7.8$; 95% CI 2.146-28.65). Whereas, the functionally unfavorable G allele of the GSTP1 gene 2.7 times statistically significantly prevailed in the studied chromosomes of pregnant women with FLS compared with pregnant women without FLS ($\chi^2 = 4.6$; $P = 0.03$; $OR = 4.5$; 95% CI 1.061-19.5).

Analysis of the results of molecular genetic studies shows that female individuals of the Uzbek population with combined zero genotypes of the xenobiotic enzymes GSTM1 and GSTT1, as well as hetero / homozygous genotypes of the Ile 105 Val GSTP1 polymorphism, have a tendency to risk fetal loss syndrome ($\chi^2 = 12.4$; $P = 0.0004$; $OR = 7.8$; 95% CI 2.146-28.65).

Thus, the combined null genotypes GSTM10/0+GSTT10/0 of the xenobiotic enzyme genes GSTM1 and GSTT1, as well as hetero (G/A) / homozygous (G/G) genotypes of the Ile 105 Val polymorphism of the GSTP1 gene, are significant markers of an increased risk of loss syndrome fetus in Uzbekistan ($P < 0.05$). Allele A and the

functionally favorable genotype A/A Ile 105 Val of the GSTP1 gene are significant protective markers for the development of pathology ($\chi^2 = 18.6$; $P < 0.05$; $OR = 3.9$; 95% CI 2.023-7.07).

The results obtained indicate that the variants of polymorphisms of the GSTM10/0 + GSTT10/0 genotypes of the GSTM1 and GSTT1 genes, as well as the G/A Ile 105 Val genotypes of the GSTP1 gene, are significant prognostic criteria for the risk of fetal growth limit syndrome, which are caused by disorders of the detoxification process in the body in women during pregnancy.

Conclusion

An analysis of the association of intergenic combinations of zero polymorphisms of the GSTM1 and GSTT1 genes revealed that in the main group of patients, combinations of the homozygous del/del genotype responsible for a lower level of protein product synthesis are significantly more common. The chance of developing pathology in the presence of this combination of the genotypic variant of del/del genes GSTM1 and GSTT1 significantly increases: up to 7.8 times more compared to other genotypes ($\chi^2 = 12.4$; $P = 0.0004$; $OR = 7.8$; 95% CI 2.146-28.65). There was a slight increase in the frequency of combinations of the heterozygous genotype 0/0 / "+" of these genes in the patient group compared to the control group (60.9% and 52.7%, respectively; $\chi^2 = 0.1$; $P = 0.3$; $OR = 1.4$; 95% CI 0.697-2.82).

When analyzing the frequency distribution of alleles and genotypes of this polymorphism in the group of pregnant with FLS, significant differences were found compared with the control group. The functionally unfavorable GST allele of the GSTP1 gene 2.7 times statistically significantly prevailed in the studied chromosomes of pregnant women with FLS compared with pregnant women without FLS ($\chi^2 = 4.6$; $P = 0.03$; $OR = 4.5$; 95% CI 1.061-19.5).

Thus, the G allele and hetero / homozygous genotypes of the Ile 105 Val polymorphism of the GSTP1 gene are significant markers of an increased risk of developing fetal loss syndrome in Uzbekistan ($p < 0.05$). Allele A and the functionally favorable A/A genotype are significant protective markers for the development of pathology ($\chi^2 = 18.6$; $P < 0.05$; $OR = 3.9$; 95% CI 2.023-7.07).

Based on the variants of the del/del genotypes of the GSTM1 and GSTT1 genes and G alleles of the GSTP1 gene, one can determine the prognosis of the risk of developing fetal loss syndrome, characterized by a violation of the detoxification process of the body during pregnancy.

The data obtained allows us to predict the risk of developing fetal loss syndrome, taking into account the assessment of the nature of the detoxification of the body during pregnancy and can be recommended for widespread use of the diagnostic method in obstetric practice.

References

- Алтухов Ю.П., Салменкова Е.А. Полиморфизм ДНК в популяционной генетике // Генетика. – 2002. – Т. 38, №9. – С. 1173-1195.
- Аульченко Ю.С., Аксенович Т.П. Методологические подходы и стратегии картирования генов, контролирующих комплексные признаки человека // Вестн ВОГиС. – 2006. – №10 (1). – С. 189-202.

3. Ахмед-заде В.А. Беременность и роды при антифосфолипидном синдроме: течение, перинатальные исходы // *Мед. новости.* – 2011. – №5. – С. 81-85.
4. Баранов В.С., Айламазян Э.К. Экологические и генетические причины нарушения репродуктивного здоровья и их профилактика // *Журн. акуш. и жен. бол.* – 2007. – Т. LVI, №1. – С. 3-10.
5. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. – СПб: Интермедика, 2000. – 271 с.
6. Баринаева И.В. Патогенез антенатальной смерти: фенотипы плодовых потерь и танатогенез // *Рос. вестн. акуш.-гин.* – 2015. – №1. – С. 68-76.
7. Беспалова О.Н. Генетика невынашивания беременности // *Журн. акуш. и жен. бол.* – 2007. – Т. LVI, №1. – С. 81-95.
8. Гавалов С.М., Рябова О.А., Вавилин В.А. и др. Ассоциация полиморфизма генов ферментов биотрансформации и детоксикации ксенобиотиков с особенностями бронхиальной астмы у детей // *Аллергология.* – 2000. – №3. – С.14-21.
9. Гузов И.И. Полиморфизм гена ингибитора активаторов плазминогена-1 (PAI-1) и риск развития акушерской патологии // www.cironline.ru/board/index.
10. Гулямова Г.Ш., Мавлянова Ш.З., Бобоев К.Т. Роль полиморфного варианта гена фактора некроза опухоли-альфа в развитии атопического дерматита в популяции Узбекистана // *Клин. дерматол. и венерол.* – 2015. – Т. 14, №4. – С. 79-83.
11. Давыдова Н.А., Дмитриева А.И., Севостьянова Н.В. и др. Анализ полиморфных вариантов генов глутатион-S-трансфераз T1, M1 и P1 у больных раком предстательной железы // 11-й Российский онкологический конгресс: Материалы. – М., 2007. – С. 224.
12. Елисеева Ю.Е. Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль // *Вопр. мед. химии.* – 2001. – №1. – С. 15-21.
13. Каримов Х.Я., Саидов А.Б., Бобоев К.Т. и др. Фундаментальные и прикладные аспекты молекулярной генетики в медицине. – Ташкент: Узбекистан, 2016. – 352 с.
14. Любич Н.И. Патогенетические аспекты преждевременных родов при тромбофилии (принципы диагностики и профилактики): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ташкент, 2016. – 76 с.
15. Любич Н.И., Бобоев К.Т. Изучение роли полиморфизма генов свёртывающей системы в возникновении преждевременных родов у женщин узбекской популяции // *Мед. генетика.* – 2015. – Т. 14, №5 (155). – С. 37-41.
16. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. – М.: Триада-X, 2007. – С. 55-112.
17. Мелкозёрова О.А. и др. Молекулярно-генетические предикторы аномальных маточных кровотечений у девочек, рожденных с синдромом задержки внутриутробного роста // *Акуш. и гин.* – 2016. – №11. – С. 95-100.
18. Мозговая Е.В. Исследование генетической предрасположенности к гестозу: полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия // *Журн. акуш. и жен. бол.* – 2003. – Т. LI, №2. – С. 25-34.
19. Морозова К.В., Луценко Н.Н. Роль полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы в генезе невынашивания беременности // *Акуш., гинекол. и репрод.* – 2015. – №2. – С. 54-61.
20. Орлов А.В., Крукиер И.И., Друккер Н.А., Каушанская Л.В. Роль факторов роста в патогенезе неразвивающейся беременности // *Рос. вестн. акуш.-гин.* – 2005. – №3. – С. 4-6.
21. Попова С.Н., Сломинский П.А., Галушкин С.Н. и др. Полиморфизм глутатион-S-трансфераз M1 и T1 в ряде популяций России // *Генетика.* – 2002. – Т. 3s, №2. – С. 2S1-2S4.
22. Спиридонова М.Г., Трифонова Е.А., Фалюшина С.В. и др. Молекулярно-генетический анализ полиморфных маркеров генов, ответственных за функционирование факторов эндотелиальной системы в связи с осложненным протеканием беременности // *Мед. генетика.* – 2007. – Т. 6, №7 (61). – С. 38-42.
23. Тышкевич О.В. Особенности системы гемостаза у женщин с привычным невынашиванием беременности и наличием в плазме крови антифосфолипидных антител: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2004. – 24 с.
24. Умарова Л.Н., Ишниязова Н.Д., Абдурахманова Ф.Р. Современное представление о синдроме задержки внутриутробного развития ребенка и критерии его оценки // *Вестн. ТМА.* – 2013. – №2. – С. 101-105.
25. Федорова И.А., Дерюгина Л.А., Краснова Е.И. Молекулярно-генетические аспекты метанефрогенеза в норме и при патологии // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* – 2012. – Т. 57, №5. – С. 45-51.
26. Ходжаева Д.А., Луниина С.Н., Луценко Н.Н. Роль полиморфизма гена SOD2 у женщин в генезе неразвивающейся беременности // *Вестн. РГМУ.* – 2011. – №2. – С. 134-136.
27. Amirchaghmaghi E., Rezaei A., Moini A. et al. Gene expression analysis of VEGF and its receptors and assessment of its serum level in unexplained recurrent spontaneous abortion // *Cell. J.* – 2015. – Vol. 16, №4. – P. 538-545.
28. Bermano G., Pagmantidis V., Holloway N. et al. Evidence that a polymorphism within the 3'UTR of glutathione peroxidase 4 is functional and is associated with susceptibility to colorectal cancer. School of Life Sciences, the Robert Gordon University, Aberdeen, AB25 1HG, UK // *Genes Nutr.* – 2007. – Vol. 2, №2. – P. 225-232.
29. Lin J.C., Kuo W.R., Chiang F.Y. et al. Glutathione peroxidase 3 gene polymorphisms and risk of differentiated thyroid cancer // *Surgery.* – 2009. – Vol. 145, №5. – P. 508-513.
30. Liu S.Y., Zhang C.J., Si X.M. et al. Association between single nucleotide polymorphisms of 5'-untranslated region of GPx4 gene and male infertility // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* – 2011. – Vol. 28, №3. – P. 270-274.
31. Mlakar S.J., Osredkar J., Prezelj J., Marc J. Antioxidant enzymes GSR, SOD1, SOD2, and CAT gene variants and bone mineral density values in postmenopausal women: a genetic association analysis // *Menopause.* – 2012. – Vol. 19, №3. – P. 368-376.
32. Murphy S.J., Hughes A.E., Petterson Ch.C. et al. A population-based association study of SNPs of GSTP1, MnSOD, GPX2 and Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma // *Carcinogenesis.* – 2007. – Vol. 28, №6. – P. 1323-1328.
33. Quick S.K., Shields P.G., Nie J. et al. Effect modification by catalase genotype suggests a role for oxidative stress in the association of hormone replacement therapy with postmenopausal breast cancer risk // *Cancer Epidemiol/Biomarkers Prev.* – 2008. – Vol. 17, №5. – P. 1082-1087.
34. Ramprasath T., Murugan P.S., Kalaiarasan E. et al. Genetic association of Glutathione peroxidase-1 (GPx-1) and NAD(P)H: Quinone Oxidoreductase 1(NQO1) variants and their association of CAD in patients with type-2 diabetes // *Mol. Cell. Biochem.* – 2012. – Vol. 361, №1-2. – P. 143.
35. Yang H., Yang S., Liu J. et al. The association of GSTM1 deletion polymorphism with lung cancer risk in Chinese population: evidence from an updated meta-analysis // *Sci Rep.* – 2015. – Vol. 23, №5. – P. 9392.

THE ROLE OF XENOBIOTIC ENZYME GENES OF THE FIRST AND SECOND PHASES IN THE PATHOGENESIS OF FETAL GROWTH RESTRICTION SYNDROME

Mavlyanova N.N., Najmutdinova D.K., Boboev K.T.

Objective: Was to assess the detectability of allelic variants of gene polymorphism of xenobiotic biotransformation enzymes in pregnant women with fetal growth restriction syndrome. **Material and method:** were pregnant women with fetal loss syndrome (SPF), DNA samples from patients and healthy donors, glutathione transferase genes *GSTM1* (1p13.3), *GSTT1* (22q11.2) and glutathione transferase gene *GSTP1* (Ile 105 Val). All pregnant women underwent general clinical, laboratory and functional, molecular genetic studies. **Results:** An analysis of the asso-

ciation of intergenic combinations of zero polymorphisms of the *GSTM1* and *GSTT1* genes revealed that the chance of developing pathology in the presence of this combination of the genotypic variant del / del of the *GSTM1* and *GSTT1* genes significantly increases: up to 7.8 times more compared to other genotypes ($\chi^2=12.4$; $P=0.0004$; $OR=7.8$; 95% CI 2.146-28.65). The functionally unfavorable G allele of the *GSTP1* gene 2.7 times statistically significantly prevailed in the studied chromosomes of pregnant women with fetal growth restriction syndrome compared with pregnant women without fetal growth restriction syndrome ($\chi^2=4.6$; $P=0.03$; $OR=4.5$; 95%CI1.061-19.5).

Key words: detoxification enzyme genes *GSTM1* and *GSTT1*, *GSTP1*, fetal growth restriction syndrome, prediction.



К ВОПРОСУ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ

Назарова Ж.А., Рахматова С.Н., Бахадирханов М.М., Абдурахмонова К.Б.

ISHEMIK INSULTNI TASHXISLASHDA NEYROVIZUALIZOTSION TADQIQOTLARIDAN FOYDALANISH TO'G'RISIDA

Nazarova J.A., Raxmatova S.N., Bahadirkhanov M.M., Abduraxmonova K.B.

ON THE USE OF NEUROIMAGING STUDIES IN THE DIAGNOSIS OF ISCHEMIC STROKES

Nazarova Zh.A., Rakhmatova S.N., Bakhadirkhanov M.M., Abdurakhmonova K.B.

Ташкентский институт усовершенствования врачей, Бухарский государственный медицинский институт

Maqsad: miya moddalari va miya gemodinamikasidagi o'zgarishlarni baholashda ishemik insult (II) va MRT klinik ko'rinishining o'zaro bog'liqligini o'rganish. **Materiallar va usul:** ish 2017-2019 yillarda nevrologiya kafedrasida o'tkazilgan. MRT bilan tasdiqlangan va klinik tekshiruvdan o'tgan 110 II bemor. **Natijalar:** keng qamrovli yurak xuruji asoratlarni keltirib chiqaradi va juda yomon prognozga ega. MRT bo'yicha II kasalligi jiddiyligining muhim mezonlari perifokal shishlar, leykoarozning aniqlanishi, ichki va tashqi gidrosefali. Ushbu belgilar kombinatsiyasi ishemik insultning eng yomon oqibatlarini taxmin qilishga asos bo'ladi. Shunday qilib, katta infarkt o'lchamlari bilan, morfologik jihatdan ahamiyatli nuqsonga ega, ammo ushbu uchta omil ishtirokisiz ijobiy infeksion va nevrologik dinamikasi infarktning kattaligi kichikroq bo'lgan bemorlarga qaraganda ancha aniqroq, ammo bu tarkibiy qismlar mavjudligi bilan. **Xulosa:** Miyaning venoz qon aylanishidagi o'zgarishlar magnit-rezonans tomografiya va magnit-rezonans angiografiyada aniqlanadi va miyaning turli xil holatlari bilan doimiy ishonchli doimiy aloqani aniqlaydi va uning qon ta'minoti tashkil etilishi va tomir miya shikastlanishining darajasi va jiddiyligini aniqlash bo'yicha muhim ma'lumotlarni oladi.

Kalit so'zlar: ishemik insult, miya gemodinamikasi, magnit-rezonans tomografiya va magnit-rezonans angiografiya.

Objective: To study the relationship of the clinical picture of ischemic stroke (II) and MRI in assessing changes in brain matter and cerebral hemodynamics. **Material and methods:** The study was conducted at the Department of Neurology in 2017-2019. 110 patients with II confirmed by MRI and clinically examined. **Results:** The presence of an extensive heart attack leads to complications and has an extremely poor prognosis. Significant criteria for the severity of the course of AI on MRI are pronounced perifocal edema, the detection of leukoaraosis, severe internal and external hydrocephalus. The combination of these signs gives reason to predict the worst outcome of ischemic stroke. So, with large infarct sizes with a morphologically significant defect, but without the presence of these three factors, positive clinical and neurological dynamics are more pronounced than in patients with smaller infarct sizes, but with the presence of these components. **Conclusions:** Changes in the venous blood circulation of the brain are detected on magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography and reveal a persistent reliable regular relationship with various brain conditions and carry important information about the organization of its blood supply and identification of the degree and severity of vascular brain damage.

Key words: ischemic stroke, cerebral hemodynamics, magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography.

На сегодняшний день в мире цереброваскулярными болезнями страдают около 9 млн человек. Основное место среди них занимают инсульты, которые каждый год поражают от 5,6 до 6,6 млн человек и уносят 4,6 млн жизней. Смертность от цереброваскулярных заболеваний уступает лишь смертности от заболеваний сердца и опухолей всех локализаций и достигает в экономически развитых странах 11-12% [3,4]. Многие миллионы людей становятся инвалидами.

Успешное развитие и внедрение в медицину высокоинформативных технологий привело к появлению открытий в этиологии и патогенезе цереброваскулярных нарушений и пересмотру подходов к их профилактике и лечению. Наука достигла значительного прогресса в диагностике патогенетического варианта острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) благодаря широкому использованию МРТ и МР-ангиографии [1].

В последнее десятилетие специалисты проявляют особый интерес к изучению венозной дисциркуляции мозгового кровообращения, в становлении которой важную роль играют изменения тонуса

внутричерепных вен и нарушения оттока венозной крови из полости черепа, вызванными различными этиологическими факторами [5,6]. Значительная частота церебральной венозной дисциркуляции подтверждается еще систематически дополнениями перечня причин нарушений венозного кровообращения и исследованиями церебральной гемодинамики при разных заболеваниях нервной системы и соматической сферы [2]. Следует помнить, что клиническая картина мозговой венозной дисциркуляции недостаточно изучена и специфична, что усложняет ее своевременную диагностику.

Цель исследования

Изучение взаимосвязи клинической картины ишемического инсульта (ИИ) и МРТ в оценке изменений вещества мозга и церебральной гемодинамики.

Материал и методы

Исследование проводилось в отделении неврологии в 2017-2019 гг. Обследованы 110 пациентов с ИИ, подтвержденным на МРТ и клинически. Распределение больных в зависимости от типа ИИ представлено в таблице 1.

Распределение больных по полу, возрасту и подтипу ишемического инсульта, абс. (%)

Подтип инсульта	Возраст, лет	Мужчины	Женщины	Всего
Атеротромботический (Ат)	62,6±3,2	19 (17,3)	23 (20,9)	42 (38,2)
Лакунарный (Лак)	59,4±2,7	16 (14,5)	14 (12,7)	30 (27,3)
Кардиоэмболический (Кэ)	57,2±3,1	12 (10,9)	10 (9,1)	22 (20,0)
Гемодинамический (Гд)	75,2±3,4	7 (6,4)	9 (8,2)	16 (14,5)
Итого	65,9±3,1	54 (49,1)	56 (50,9)	110 (100,0)

При неврологическом осмотре у 86 (78,2%) больных выявлены двигательные нарушения, в том числе в виде легко-го или умеренного правостороннего гемипареза у 60 (54,5%), левостороннего гемипареза – у 26 (23,6%); координаторные (77,4%) и чувствительные (64,5%) расстройства. Все эти симптомы не наблюдались при лакунарном ИИ. Элементы моторной афазии наблюдались у 7 (6,4%) пациентов, сенсорной – у 5 (4,5%), смешанная афазия – у 4 (3,6%).

МРТ проводилась на аппарате Siemens Magnetom Symphony, оснащенный сверхпроводящей магнитной системой с силой поля 1,5 Тесла. Томограммы получали по стандартной методике в аксиальной, сагиттальной и корональной проекциях с помощью импульсных последовательностей T2, T1, программ FLAIR и DWI. При интерпретации МРТ головного мозга оценивалось наличие очаговых, диффузных (лейкоареоз) и атрофических изменений белого вещества головного мозга.

При анализе результатов исследования выделяли следующие МРТ-признаки ИИ: отсутствие сигнала оттока крови по сосуду в зоне поражения, изменение интенсивности сигнала в режимах T1 и T2, компрессия и/или дислокация срединных структур головного мозга и локальный отек ткани мозга.

Изображение ишемического очага при МРТ имеет определенную динамику, что обусловлено сочетанием признаков церебральной дисциркуляции и изменений в самом веществе головного мозга. Самый ранний МРТ-признак отражает нарушение гемодинамики и состояния просвета сосуда (обычно – отсутствие сигнала кровотока), но проявляется лишь у четверти всех обследуемых в первые сутки. Часто определяется при обширных и крупных инфарктных очагах при окклюзии крупных артерий мозга. При окклюзии корковых и глубоких ветвей церебральных артерий этот признак обычно выявить не удается.

У 36 (32,7%) больных при МРТ констатировано расширение желудочковой системы и ликворных пространств головного мозга разной степени выраженности: слабое – у 29 (26,4%) больных, умеренной степени – у 66 (60%), выраженное – у 15 (13,6%) больных.

Локальные ишемические изменения вещества мозга на МРТ отмечались у 107 (97,3%) больных. У большинства пациентов (102, 92,7%) очаговые изменения в виде глубоких малых инфарктов вещества мозга были локализованы в области белого вещества семиовальных центров, в области подкорковых ганглиев, внутренней капсулы, а также в структурах ствола – в мозжечке, таламусе, мосту, гиппокампе. У 33 (30%) больных крупноочаговые изменения сочетались с очагами среднего размера, у 9 (8,2%) – с несколькими мелкими очагами.

Снижение плотности белого вещества головного мозга (лейкоареоз) выявлено у 97 (88,2%) обследованных. Очаговые изменения в области перивентрикулярного белого вещества зафиксированы как ограниченный лейкоареоз у 30 (27,3%) больных, умеренные диффузные изменения перивентрикулярного белого вещества отмечались у 14 (14,5%), а выраженные диффузные изменения белого вещества подкорковой области обнаружены у 9 (8,2%).

Ишемические очаги в ткани головного мозга более точно демонстрируют распространенность и динамику ишемии и проявляются изменением интенсивности МРТ-сигнала и признаками локального отека. Локальный отек ткани головного мозга зачастую выявлялся в период до 3-х суток, спадая в остром периоде (до 21 сут); в периоде реабилитации не отмечался ни у одного больного. Локальный отек качественнее визуализировался в T1-режиме, у большинства больных (107, 97,3%) был выявлен к истечению первых суток ИИ. Однако выявление очагов ИИ корковой локализации и ствольных очагов в T2-режиме отображалось чаще, чем в T1-режиме.

Динамика МРТ проявлялась в изменении сигнала от гетерогенного к гомогенному и контурированию очага ИИ с более четкой демаркацией. На МРТ в первые 12 часов негетерогенность сигнала отмечалась у 88 (80%) больных, к 7-м суткам – у 50 (45,5%), а на момент выписки из стационара (20-21 сут) – только у 8 (7,3%) обследованных ($p < 0,05$).

Выявлено, что в острейшем периоде ИИ чаще встречались нечеткие контуры очага (90, 81,8%). Однако к началу острого периода (7 сут) констатировали увеличение числа очагов с четкими контурами, а на момент выписки из стационара (20-21 сут) четкость контуров очагов констатированы у 102 (92,7%) больных ($p < 0,05$). Четко ограниченные очаги обнаруживали чаще в T2-режиме.

Таким образом, МРТ имеет высокую информативность в диагностике очагов ишемического процесса, а ранними МРТ-признаками ИИ являются сосудистые изменения, визуализирующие нарушение кровотока и просвет сосудов, наряду с изменениями в веществе головного мозга, проявляющимся изменением сигнала в T2 и локальным отеком в T1-режиме.

Чувствительность и точность МРТ для диагностики ИИ составила около 90%, специфичность – 100%.

Метод МР-ангиографии позволил без введения контрастного вещества визуализировать у всех обследованных многоплоскостную картину сосудов головного мозга и шеи, выявить место (уровень) поражения, определить анатомические отклонения их строения

и оценить возможность коллатерального кровотока. МР-ангиография, наряду с МР-томографией, необходимо включать в протокол МР-исследования больных с ИИ в остром периоде заболевания.

Анализ МРТ и МР-ангиографии показал, что самым частым осложнением ИИ было объемное воздействие на различные отделы ликворной системы, срединные структуры мозга и стволотельные отделы. Степень выраженности этого воздействия зависела от величины и локализации очага инфаркта. Максимальная латеральная и аксиальная дислокация констатирована при обширных инфарктах мозга. При больших очагах инфаркта в бассейне СМА мы наблюдали смещение срединных структур мозга не до такой степени, как при обширных инфарктах. При очагах ИИ в бассейнах передней и задней мозговых артерий смещение структур мозга визуализировалось как компрессия соответствующих отделов боковых желудочков без смещения срединных полушарных структур вещества мозга. Объемное воздействие при средних полушарных ИИ, расположенных в глубинных отделах паренхимы мозга, проявлялось компрессией прилегающих отделов желудочков. При малоочаговых инфарктах мозга эффект смещения отсутствовал. Нами доказана прямая достоверная значимая связь объема поражения вещества мозга и возникновения осложнений ($p < 0,05$).

На основании полученных данных доказано, что наличие обширного инфаркта приводит к возникновению осложнений и имеет крайне неблагоприятный прогноз. Весомыми критериями тяжести течения ИИ на МРТ являются выраженный перифокальный отек, выявление лейкоареозиса, выраженная внутренняя и наружная гидроцефалия. Сочетание этих признаков дает основание прогнозировать худший исход ишемического инсульта. Так, при крупных размерах инфаркта с морфологически значимым дефектом, но без наличия этих трех факторов положительная клинико-неврологическая динамика более выражена, нежели у пациентов с меньшими размерами инфаркта, но с присутствием данных компонентов.

Наиболее часто изменения МРТ-картины встречались при атеротромботическом и лакунарном типах ИИ. При этом по данным МРТ и МР-ангиографии у 57 (79,2%) больных с атеротромботическим и лакунарным ИИ отмечалась асимметрия магистральных церебральных вен; яремные вены и мозговые синусы были расширены справа у 26 (36,1%) больных, слева – у 31 (43,1%). У 5 (6,9%) человек констатированы врожденные аномалии развития дренажной системы головного мозга: у 2 (2,8%) – гипоплазия одного из поперечных синусов, у 2 (2,8%) – аплазия поперечного синуса, у 1 (1,4%) – гипоплазия сигмовидного синуса. У всех пациентов с аномалиями развития венозных синусов мы констатировали компенсаторное расширение контралатеральных синусов.

При проведении МР-ангиографии в венозную фазу мозгового кровообращения в группе с атеротромботическим ИИ у 32 (76,2%) больных и у 25 (83,3%) больных группы с лакунарным ИИ обнаружены структурные изменения церебральной венозной

системы, соответствующие разным этапам ишемического поражения мозга и имеющие некоторую вариабельность анатомического строения. Церебральное венозное русло отличается значительной структурной устойчивостью к гемодинамическим сдвигам при ОНМК благодаря компенсаторным возможностям.

Наиболее распространенными формами поражения экстра- и интракраниальных сосудов у больных обеих групп явились: удлинение сосудов, сужение просвета или окклюзия сосуда (табл. 2).

Таблица 2
Частота встречаемости различных форм поражений сосудов

Вид нарушения	Атеротромботический ИИ		Лакунарный ИИ	
	1 сторона	2 стороны	1 сторона	2 стороны
Удлинение сосуда	7	1	5	0
Сужение просвета сосуда	21	11	19	8
Окклюзия сосуда	6	1	2	0
Легкая изогнутость	9	3	7	2
Средняя изогнутость	5	2	4	2
Перегиб под острым углом	1			

Частота выявления изгибов хотя бы одного сосуда у больных с ИИ составила 48,6% (35 больной), у 9 (12,5%) больных изгибы были двусторонними. По локализации наиболее часто страдал начальный сегмент и сифон ВСА (13, 18,1%).

При выраженном и длительном нарушении оттока по одной из внутренних яремных вен площадь поперечного сечения контралатеральной внутренней яремной вены увеличивается в 3-8 раз. При гемодинамически значимом сдавлении увеличивается площадь поперечного сечения и других венозных коллекторов, появляются коллатерали и шунты, которые достигают максимального развития при двустороннем поражении. Чем ниже уровень поражения, тем в меньшей степени выражены компенсаторные изменения.

Изменения венозного и артериального кровообращения мозга выявляются на МРТ и МР-ангиографии и обнаруживают закономерную связь с различными состояниями мозга и несут важную информацию об организации его кровоснабжения и идентификации степени и тяжести сосудистого поражения мозга.

Литература

1. Быкова О.Н., Гузева О.В. Факторы риска и профилактика ишемического инсульта // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2013. – №4 (44). – С. 46-48.
2. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы // Доктор. Ру. – 2013. – №5. – С. 2-7.
3. Сидоров А.М., Лукьянов А.Л., Шамалов Н.А. Организация медицинской помощи больным церебральным инсультом на догоспитальном этапе // Неврол., нейропсихиатр.,

психосоматика. Инсульт. Спец. вып. – 2013. – №2S. – С. 4-8.

4. Kaste M., Fogelholm R., Rissanen A. // Publ. Hlth. – 1998. – Vol. 112. – P. 103-112.

5. Valdueza J.M. et al. Postural dependency of the cerebral venous outflow // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 200-201.

6. Zamboni P. et al. Venous Collateral Circulation of the Extracranial Cerebrospinal Outflow Routes // J. Curr. Neurovasc. Res. – 2009. – Vol. 6. – P. 204-212.

К ВОПРОСУ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ

Назарова Ж.А., Рахматова С.Н., Бахадирханов М.М., Абдурахмонова К.Б.

Цель: изучение взаимосвязи клинической картины ишемического инсульта (ИИ) и МРТ в оценке изменений вещества мозга и церебральной гемодинамики.

Материал и методы: исследование проводилось в отделении неврологии в 2017-2019 гг. Обследованы 110 пациентов с ИИ, подтвержденным на МРТ и клинически. **Результаты:** наличие обширного инфаркта приводит к возникновению осложнений и

имеет крайне неблагоприятный прогноз. Весомыми критериями тяжести течения ИИ на МРТ являются выраженный перифокальный отек, выявление лейкоареозиса, выраженная внутренняя и наружная гидроцефалия. Сочетание этих признаков дает основание прогнозировать худший исход ишемического инсульта. Так, при крупных размерах инфаркта с морфологически значимым дефектом, но без наличия этих трех факторов положительная клинико-неврологическая динамика более выражена, нежели у пациентов с меньшими размерами инфаркта, но с присутствием данных компонентов. **Выводы:** изменения венозного кровообращения мозга выявляются на магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной ангиографии и обнаруживают стойкую достоверную закономерную связь с различными состояниями мозга и несут важную информацию об организации его кровоснабжения и идентификации степени и тяжести сосудистого поражения мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт, церебральная гемодинамика, магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная ангиография.



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ ПРИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Нуралиев Н.А., Хамдамов Б.З.

TANANING PASTKI EKSTREMAL ISHEMIYASIDA DIABETIK OYOQ SINDROMI BO'LGAN BEMORLARNING IMMUNITETINI QIYOSIY BAHOLASH

Nuraliev N.A., Hamdamov B.Z.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME IN CRITICAL LOWER LIMB ISCHEMIA

Nuraliev N.A., Khamdamov B.Z.

Бухарский государственный медицинский институт

Maqsad: diabetik oyoq sindromi (DOS) bilan og'riqan bemorlarning immun tizimi ko'rsatkichlarini o'rganish. **Materiallar va usullar:** tananing pastki ekstremal ishemiyasi bo'lgan diabetik oyoq sindromli 412 bemor tekshirildi, ulardan 283 (68,7%) erkaklar va 129 (31,3%) ayollar. Bundan tashqari, tekshirilganlarning barchasida tizimli yallig'lanish reaksiyasi mavjud. Bemorlarning 99 nafari shahar aholisi (24,0%), 313 kishi qishloq joylarda yashagan (76,0%). Tekshirilganlarning o'rtacha yoshi 62,2 yoshni tashkil etadi. Nazorat guruhi solishtirish mumkin bo'lgan jins va yoshdagi 30 sog'lom shaxslardan iborat edi. **Natijalar:** klinik belgilari bo'lgan va sog'lom odamlarda diabetik oyoq sindromi bo'lgan bemorlarda sitokin holatini qiyosiy tahlil shuni ko'rsatdiki, bemorlarda ikkala sitokin (IL-17A va IL-10) darajasi nazorat qiymatlaridan sezilarli darajada oshgan va o'zgarish tendentsiyasi va yo'nalishi bir xil bo'lgan. **Xulosa:** IL-17A ta'rifi klinik belgilari bo'lgan qandli diabet bilan og'riqan bemorlarda asoratlarni erta tashhislash uchun qo'shimcha sinov sifatida katta diagnostik ahamiyatga ega.

Kalit so'zlar: diabetik oyoq sindromi, tananing pastki ekstremal ishemiyasi, erta tashxis, sitokin holati.

Objective: To study the indicators of the immune system of patients with diabetic foot syndrome (SDS) with signs of critical lower limb ischemia (CINC). **Material and methods:** 412 patients with diabetic foot syndrome with signs of CINC were monitored, of which 283 (68.7%) were men and 129 (31.3%) were women. Moreover, all examined had a systemic inflammatory response syndrome. 99 patients were urban residents (24.0%), 313 people lived in rural areas (76.0%). The average age of the examined is 62.2 years. The control group consisted of 30 healthy individuals of comparable gender and age. **Results:** A comparative analysis of the cytokine status in patients with SDS with signs of CINC and healthy individuals showed that the level of both cytokines (IL-17A and IL-10) in patients significantly exceeded the control values, and the trend and direction of changes were the same. **Conclusions:** The definition of IL-17A has great diagnostic value as an additional test for early diagnosis of complications in patients with diabetes mellitus with signs of CINC.

Key words: diabetic foot syndrome, critical lower limb ischemia, early diagnosis, cytokine status.

Убольных, страдающим сахарным диабетом, критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) встречается примерно в пять раз чаще, чем в популяции. Особой тяжестью отличаются гнойно-некротические осложнения синдрома диабетической стопы (СДС) [1,12,13].

Установлено, что развитие синдрома диабетической стопы с признаками КИНК у больных приводит к различным осложнениям, к числу которых относится синдром системной воспалительной реакции (ССВР), что отрицательно сказывается на результатах лечения, зачастую вызывая органые дисфункции [9-11,14]. Как известно, критическая ишемия нижних конечностей характеризуется наличием иммунодефицита по Т-звену иммунитета, дисбалансом показателей гуморальной защиты, про- и противовоспалительных цитокинов [2,6,15].

При этом исследователи большое значение придают изучению ССВР, которая представляет собой универсальный генерализованный ответ организма на различные повреждающие воздействия, в том числе системную и локальную гипоксию и обусловлена выбросом в циркуляторное русло медиаторов воспаления [3,7,8]. Проявления ССВР у больных с критической ишемией нижних конечностей при синдроме диабетической стопы связаны с гипоксией большой массы мышечной ткани, которая, по сути, и определяет тяжесть течения заболевания, способству-

ет возникновению грубых иммунологических перестроек, которые могут приводить к развитию ССВР, замыкая при этом возникающий порочный круг [4,5,14,15].

Цель исследования

Изучение показателей иммунной системы больных с синдромом диабетической стопы с признаками критической ишемии нижних конечностей.

Материал и методы

Под наблюдением были 412 больных с синдромом диабетической стопы с признаками КИНК, из них 283 (68,7%) мужчины и 129 (31,3%) женщин. При этом у всех обследованных имелся синдром системной воспалительной реакции. 99 пациентов были городскими жителями (24,0%), 313 человек проживали в сельской местности (76,0%). Средний возраст обследованных – 62,2 года. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц сопоставимого пола и возраста.

Забор крови в количестве 5,0 мл осуществляли из локтевой вены в центрифужную пробирку, обработанную гепарином. 10 мкл были отобраны для подсчета лейкоцитов и лимфоцитов на камере Горяева с помощью краски С.И. Задорожного, И.М. Дозорова (1987).

Мононуклеарные клетки из периферической крови получали путем выделения на градиенте плотности фиколл-верографина с плотностью 1,077 г/л по Vouum (1968). Число клеток подсчитывали в камере Горяева общеприня-

тым методом под микроскопом и доводили концентрацию лимфоцитов до 2×10^6 в 1 мл, жизнеспособность лимфоцитов определяли в тесте с 0,1% трипановым синим.

Состояние иммунной системы организма больных и здоровых оценивали по экспрессии антигенов CD-дифференцировочных и активационных. Определяли следующие маркеры иммунокомпетентных клеток: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD23+, CD38+, а также CD25+, CD95+-лимфоцитов. Экспрессию рецепторов CD проводили в реакции розеткообразования с помощью моноклональных антител серии LT производство ООО «Сорбент» (РФ) по методу Ф.Ю. Гариба и соавт. (1995).

Концентрацию иммуноглобулинов М, А и G в сыворотке крови обследованных определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини (1963).

Интерлейкины (цитокины) определяли в сыворотке крови больных методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Для реализации этого варианта использовали по два моноклональных антитела с различной этиотропной специфичностью к интерлейкинам-10 и 17А. Один из них иммобилизован на внутренней поверхности лунок планшета, второй конъюгирован с пероксидазой. На первой стадии анализа в калибровочных и исследуемых пробах производилось связывание интерлейкина с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованный интерлейкин взаимодействовал с конъюгатом вторых антител пероксидазой. Количество связавшегося конъюгата было прямо пропорционально количеству интерлейкина в исследуемом образце. Во время инкубации с субстратной смесью происходило окрашивание раствора в лунках. Интенсивность окраски была прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывали концентрацию интерлейкина в определяемых образцах. При этом был использован тест набор Цитокин (Санкт-Петербург, РФ).

Все исследования проводились в отделении гнойной хирургии Бухарского областного многопрофильного медицинского центра и в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз.

Результаты исследований обрабатывали общепринятым методом вариационной статистики. Был использован пакет программ для медико-биологических исследований. При организации и проведении исследований применяли принципы доказательной медицины.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты показали, что если двукратное увеличение количества лейкоцитов у больных с синдромом диабетической стопы с признаками критической ишемии нижних конечностей ($12270 \pm 70 \times 10^9 / л$) по сравнению данными здоровых лиц ($6200 \pm 73 \times 10^9 / л$) были проявлением воспалительного процесса в организме, то уменьшение относительного и абсолютного количества лимфоцитов (соответственно $22,14 \pm 1,40\%$ и 2717 ± 171 мкл) указывало на снижение резистентности организма (табл. 1).

Изучение относительного и абсолютного количества лимфоцитов, несущих на своей поверхности дифференцирующие маркеры CD3+ (Т-лимфоциты), показало, что они изменились разнонаправлено по отношению к данным контроля. Если относительное количество CD3+-клеток

в 1,2 раза достоверно снижается по сравнению с контролем (соответственно $57,64 \pm 1,20$ и $47,45 \pm 1,29\%$, $p < 0,05$), то абсолютное количество этих клеток достоверно возрастало в 1,1 раза (соответственно 1289 ± 35 и 1130 ± 23 мкл). То есть у больных с синдромом диабетической стопы с признаками КИНК был установлен Т-иммунодефицит.

Таблица 1
Показатели клеточного иммунитета у больных с СДС с признаками КИНК и у здоровых лиц, М±т

Показатель	Здоровые лица	Больные с СДС с признаками КИНК
Лейкоциты, $10^9 / л$	6200 ± 73	12270 ± 70
Лимфоциты, мкл	1953 ± 60	2717 ± 171
Лимфоциты, %	$31,51 \pm 0,97$	$22,14 \pm 1,40$
CD3+-клетки, %	$57,64 \pm 1,20$	$47,45 \pm 1,29$
CD3+-клетки, мкл	1130 ± 23	1289 ± 35
CD4+-клетки, %	$31,66 \pm 0,80$	$26,15 \pm 2,18$
CD4+-клетки, мкл	618 ± 16	710 ± 59
CD8+-клетки, %	$23,14 \pm 0,68$	$20,0 \pm 1,16$
CD8+-клетки, мкл	452 ± 13	543 ± 32
CD4+/CD8+, ед	$1,37 \pm 0,01$	$1,31 \pm 0,02$
CD38+-клетки, %	$15,84 \pm 0,55$	$20,44 \pm 1,07$
CD38+-клетки, мкл	309 ± 11	555 ± 29

Далее нами были изучены основные субпопуляции Т-лимфоцитов – Т-хелперы/индукторы (CD4+-клетки) и Т-супрессоры/цитотоксические лимфоциты (CD8+-клетки).

Тенденция и направленность изменений относительного и абсолютного количества этих субпопуляций были такими же, как и у CD3+-лимфоцитов, но с разной интенсивностью. Дефицит относительного количества CD4+-клеток у больных было 1,2-кратным по отношению к данному параметру здоровых лиц – соответственно $26,15 \pm 2,18$ против $31,66 \pm 0,80\%$ ($p < 0,05$), но дефицит CD8+-клеток было мало заметным – в 1,1 раза (соответственно $20,0 \pm 1,16$ и $23,14 \pm 0,68\%$, $p < 0,05$). В обоих случаях абсолютные значения, как и у CD3+-лимфоцитов, были достоверно выше контрольных значений ($P < 0,05$). На этом фоне иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) у больных также был достоверно ниже нормы – соответственно $1,31 \pm 0,02$ и $1,37 \pm 0,01$ ед. ($p < 0,05$).

Сравнительное изучение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов (CD3+-клетки) и их регуляторных субпопуляций – Т-хелперов/индукторов (CD4+-клеток) и Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов (CD8+-клетки) показали, что у больных с СДС с признаками КИНК параметры изменялись с одинаковой тенденцией и разнонаправленностью. Абсолютные количества всех клеток у больных были достоверно повышенными, но относительные показатели достоверно ниже, чем у здоровых лиц.

Учитывая тот факт, что в клинической иммунологии деятельность иммунной системы оцениваются по функциональным состояниям иммунокомпетентных клеток обследованных, то относительное количество клеток указывает на истинное состояние иммунного статуса. Исходя из этого, нами установлено, что у больных с СДС с признаками КИНК имеется Т-иммунодефицит.

Известно, что маркер CD38+ обнаруживается на поверхности многих иммунокомпетентных клеток и участвует в процессах гибели клеток, апоптоза и других. CD38+ участвует в регуляции метаболизма и в патогенезе процесса старения и воспаления. Учитывая это, мы сочли целесообразным определение лимфоцитов, несущих на своей поверхности маркер CD38+.

Полученные результаты показали, что относительное количество CD38+-лимфоцитов, в отличие от Т-лимфоцитов и их субпопуляций, выше нормы в 1,3 раза – соответственно $20,44 \pm 1,07$ и $15,84 \pm 0,55\%$ ($p < 0,05$). Идентичные показатели были получены и при анализе абсолютных показателей этих лимфоцитов: разница между данными у больных и здоровых лиц была 1,8-кратной, составив соответственно 555 ± 29 и 309 ± 11 мкл ($p < 0,001$).

Таким образом, относительное и абсолютное количество CD38+-лимфоцитов у больных с СДС при КИНК было достоверно выше нормы соответственно в 1,3 и 1,8 раза. Данный факт свидетельствует о том, что в отличие от Т-лимфоцитов и их субпопуляций, функциональная активность CD38+-лимфоцитов усиливается, о чем свидетельствует увеличение их количества. Если учесть, что CD38+-лимфоциты участвуют в процесс старения и воспаления, то для изучения иммунного статуса этих больных рекомендуется использовать этот показатель (CD38+-клеток) в качестве дополнительного, высокоинформативного критерия оценки состояния иммунного статуса у больных старшего возраста.

На следующем этапе исследований нами были изучены параметры В-системы лимфоцитов (табл. 2).

Полученные результаты показывают, что в отличие от Т-системы лимфоцитов относительное и абсолютное количество В-лимфоцитов (CD20+ клетки) у больных было достоверно больше, чем у здоровых лиц, в среднем соответственно в 1,2 и 1,6 раза ($p < 0,05$) – $22,80 \pm 0,96\%$ и 619 ± 26 мкл у больных и $19,42 \pm 1,39\%$ и 379 ± 27 мкл у здоровых лиц.

Таблица 2
Показатели В-системы лимфоцитов и гуморального иммунитета у больных с СДК с признаками КИНК и у здоровых лиц, М±т

Показатель	Здоровые лица	Больных с СДК с признаками КИНК
CD20+-клетки, %	$19,42 \pm 1,39$	$22,80 \pm 0,96$
CD20+-клетки, мкл	379 ± 27	619 ± 26
CD23+-клетки, %	$12,86 \pm 0,50$	$19,25 \pm 1,48$
CD23+-клетки, мкл	251 ± 10	523 ± 40
IgM, г/л	$0,92 \pm 0,04$	$2,65 \pm 0,05$
IgA, г/л	$1,89 \pm 0,08$	$4,26 \pm 0,12$
IgG, г/л	$9,10 \pm 0,27$	$9,61 \pm 0,09$

Практически такие же результаты получены в отношении CD23+-лимфоцитов, относительное и абсолютное содержание которых было достоверно больше, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$) – в среднем

соответственно $19,25 \pm 1,48$ и $12,86 \pm 0,50\%$ (разница в 1,5 раза, $p < 0,001$) и 523 ± 40 и 251 ± 10 мкл (разница в 2,1 раза, $p < 0,001$).

Показатели гуморального иммунитета (Ig M, A и G) имели такую же тенденцию и направленность изменений у обследованных больных, как и CD20+- и CD23+-клетки.

Концентрация всех изученных иммуноглобулинов сыворотки крови у больных было выше контрольных значений, только лишь с разной интенсивностью (рис. 1).

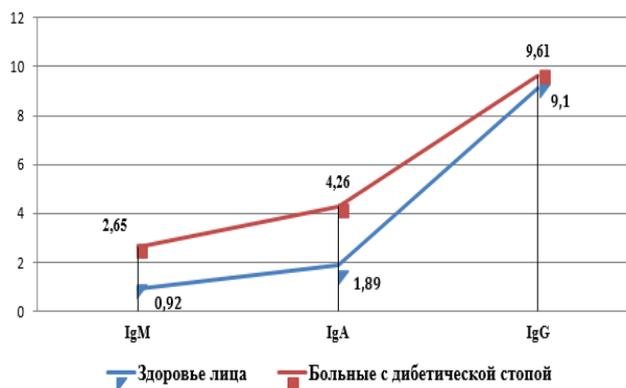


Рис. 1. Содержание основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови больных с СДК с признаками КИНК и у здоровых лиц, г/л.

Если показатели IgM у больных были выше, чем у здоровых лиц в среднем в 2,9 раза (соответственно $2,65 \pm 0,05$ и $0,92 \pm 0,04$ г/л, $p < 0,001$), то практически такая же тенденция наблюдалась и по содержанию в сыворотке крови больных и здоровых IgA, отличие составило в 2,3 раза – соответственно $4,26 \pm 0,12$ и $1,89 \pm 0,08$ г/л ($p < 0,001$). Интенсивность отличий между содержанием в периферической крови у больных и здоровых лиц IgG была относительно низкой – в среднем в 1,1 раза увеличена у пациентов в сравнении с здоровыми – соответственно $9,61 \pm 0,09$ и $9,10 \pm 0,27$ г/л ($p < 0,05$).

Таким образом, сравнительная оценка параметров В-системы лимфоцитов и гуморального иммунитета у больных с СДК и здоровых лиц показала, что относительное и абсолютное содержание CD20+- и CD23+-клеток у больных достоверно превышало контроль в среднем в 1,2-2,1 раза. Такая же тенденцию и направленность изменений наблюдались и при сравнительном анализе содержания IgM, IgA и IgG в сыворотке крови у больных. Наибольшему увеличению были подвержены IgM, уровень которых увеличился в 2,9 раза ($p < 0,001$), а наименьшее повышение регистрировалось в отношении IgG, уровень которых отличался от контроля в 1,1 раза ($p < 0,05$).

Сравнительное изучение параметров иммунной системы Т- и В-системы лимфоцитов показало, что у больных с СДК с признаками КИНК эти показатели изменились в противоположную сторону – снижение содержания Т-лимфоцитов и увеличение концентрации В-лимфоцитов. Это указывает на следующие выявленные нами закономерности: во-первых, у больных наблюдается дисбаланс показателей

T- и B-лимфоцитов; во-вторых, этот дисбаланс указывает на наличие напряженности в иммунной системе больных; в-третьих, снижение одного компонента иммунной системы организма обуславливает повышение другого компонента иммунитета, которые взаимно дополняют функции друг друга.

На следующем этапе исследований был проведен анализ экспрессии некоторых активационных маркеров на поверхности лимфоцитов периферической крови у больных с СДС с признаками КИНК и здоровых лиц. Оценивали особенности экспрессии маркера ранней активации лимфоцитов – CD25+ клеток, определяя готовность клеток к апоптозу на основании содержания экспрессии CD95+ клеток (табл. 3).

Таблица 3
Содержание лимфоцитов с маркером активации и апоптоза, натуральных киллеров у больных с СДС с признаками КИНК и у здоровых лиц, М±т

Показатель	Здоровые лица	Больные с СДС с признаками КИНК
CD25+-клетки, %	18,53±0,76	15,33±1,19
CD25+-клетки, мкл	362±15	417±32
CD95+-клетки, %	26,63±0,92	19,58±1,28
CD95+-клетки, мкл	520±18	527±35
CD16+-клетки, %	12,70±0,50	17,82±1,01
CD16+-клетки, мкл	248±10	484±27

Полученные результаты показали, что маркеры лимфоцитов CD25+клетки у больных были достоверно ниже, чем у здоровых лиц: соответственно 15,33±1,19 и 18,53±0,76% (P<0,05). Полученная 1,2-кратная разница указывает на увеличение содержания лимфоцитов с маркерами ранней активации (CD25+клеток), такую же картину наблюдали при оценке CD95+клеток, отвечающих за готовность клеток к апоптозу: соответственно 19,58±1,28 и 26,63±0,92% (разница в 1,4 раза, p<0,05).

Известно, что натуральные киллеры (Natural killers cells – NK-клетки), содержащие на своей поверхности маркер CD16+, отвечают за обнаружение и уничтожение опухолевых клеток. Активация CD16+клеток указывала на наличие напряженности в иммунной системе.

Исследованиями установлено, что как и лимфоциты с маркерами активации, лимфоциты с готовностью к апоптозу клеток (CD25+ и CD95+клетки), так и CD16+лимфоциты характеризовались усилением функциональной активности, то есть их содержание было достоверно выше нормы: в среднем соответственно 17,82±1,0 и 12,70±0,50% (разница в 1,4 раза, p<0,05).

Таким образом, изучение лимфоцитов с маркерами ранней активации (CD25+клетки) и готовности клеток к апоптозу (CD95+клетки), а также натуральных киллеров (CD16+клеток) у больных с СДС с признаками КИНК показало, что содержание всех изученных клеток были достоверно повышенным. Это факт указывает на то, что все лимфоциты активизированы, и иммунная система напряжена.

С целью ранней диагностики, мониторинга течения, а также прогнозирования исхода заболевания определяли содержание провоспалительного цитокина ИЛ-17А и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (табл. 4).

Таблица 4
Содержание про- и противовоспалительных цитокинов у больных с СДС с признаками КИНК и у здоровых лиц, М±т

Показатель	Здоровые лица	Больные с СДС с признаками КИНК
ИЛ-17А, пг/л	3,98±0,51	222,93±4,74
ИЛ-10, пг/л	17,60±1,43	65,33±1,08

Установлено, что содержание ИЛ-17А в сыворотке крови здоровых лиц составило в среднем 3,98±0,51 пг/л, а у больных с СДС с признаками КИНК оно увеличилось в 56,0 раз, составив в среднем 222,93±4,74 пг/л (p<0,001).

Содержание в сыворотке крови у больных противовоспалительного цитокина ИЛ-10 имело тенденцию к увеличению в 3,7 раза: этот показатель в среднем был равен соответственно 65,33±1,08 и 17,60±1,43 пг/л (p<0,001). Видно, что уровень обоих цитокина (ИЛ-17А и ИЛ-10) у больных был достоверно выше нормы. Этот факт подтверждает, что у больных воспалительный процесс был развит сильно, о чем свидетельствовали большое количество патогенов в инфицированном очаге и наличие как признаков критической ишемии, так и развитие у больных синдрома системной воспалительной реакции, что, на наш взгляд, усугубляет течение патологического процесса, а воспалительный процесс, в свою очередь, приводит к усугублению признаков критической ишемии. Таким образом, возникает порочный круг с взаимным отягощением воспаления и критической ишемии.

При этом обращает на себя внимание высокая кратность разницы между сравниваемыми группами больных и здоровых лиц (рис. 2).

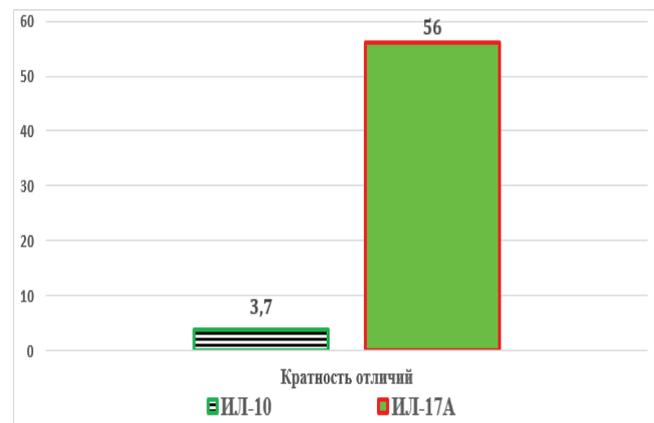


Рис. 2. Кратность отличий ИЛ-17А и ИЛ-10 между больными с СДС с признаками КИНК и здоровыми лицами.

Таким образом, сравнительный анализ цитокинового статуса у больных с СДС с признаками КИНК

и здоровыми лицами показал, что уровень обоих цитокинов (ИЛ-17А и ИЛ-10) у больных достоверно превышал контрольные значения, причем тенденция и направленность изменений были одинаковыми. Разница была существенной по интенсивности изменений: уровень провоспалительного цитокина ИЛ-17А повышался в среднем в 56,0 раз (цитокинный взрыв), а противовоспалительного цитокина ИЛ-10 – в 3,7 раза. Из сказанного следует, что активность провоспалительного цитокина у больных на порядок больше, чем противовоспалительного цитокина. В связи с выраженными изменениями содержания в сыворотке крови больных можно предположить, что определение ИЛ-17А имеет большую диагностическую ценность в качестве дополнительного теста ранней диагностики развития осложнений у больных СДС с признаками КИНК.

Выводы

1. Изучение относительного и абсолютного количества CD3+-клеток и их регуляторных субпопуляций CD4+- и CD8+-клеток показало, что у больных с синдромом диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей эти параметры изменились с одинаковой тенденцией и разнонаправленностью, при этом абсолютное количество клеток было повышенным, а относительное – достоверно сниженным по отношению к контролю.

2. Относительное и абсолютное количество CD38+-лимфоцитов у больных с синдромом диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей было достоверно повышено в 1,3 и 1,8 раза по отношению к нормальным значениям, что указывает на функциональную активность CD38+-лимфоцитов.

3. Относительное и абсолютное содержание CD20+ и CD23+клеток достоверно повышается у больных в среднем в 1,2-2,1 раза по отношению к контролю.

4. Тенденция к повышению наблюдается в содержании IgM, IgA и IgG в сыворотке крови, при этом наибольшему увеличению подвержен IgM, уровень которого выше нормы в 2,9 раза.

5. Сравнительное изучение параметров иммунной системы Т- и В- системы лимфоцитов показало, что у больных с синдромом диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей эти показатели изменились в противоположные стороны: содержание Т-лимфоцитов снижалось, а концентрация В-лимфоцитов увеличивалась.

6. В ходе исследований выявлены следующие закономерности: у больных наблюдается наличие дисбаланса показателей Т- и В-лимфоцитов, который указывает на наличие напряженности в иммунной системе больных; при этом снижение одного компонента иммунной системы организма обуславливает повышение другого, что взаимно дополняют функции друг друга.

7. Изучение лимфоцитов с маркерами ранней активации (CD25+-клетки) и готовности клеток к апоптозу (CD95+-клетки), а также натуральных киллеров (CD16+-клеток) у больных с синдромом диа-

бетической стопы с критической ишемией нижних конечностей показало, что содержание всех изученных клеток у больных было достоверно повышенным. Этот факт указывает на развитие синдрома системной воспалительной реакции.

8. Сравнительный анализ цитокинового статуса у больных с синдромом диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей и у здоровых лиц показал, что у больных содержание ИЛ-17А и ИЛ-10 достоверно превышало контрольные значения.

9. Тенденция и направленность изменений содержания ИЛ-17А и ИЛ-10 у изученных показателей было одинаковым. Разница была существенной по интенсивности изменений: уровень провоспалительного цитокина ИЛ-17А увеличивался в среднем в 56,0 раз, а противовоспалительного цитокина ИЛ-10 – в 3,7 раза, что означало, что активность провоспалительного цитокина у больных на порядок больше, чем противовоспалительного.

10. Определение ИЛ-17А имеет большую диагностическую ценность и рекомендуется в качестве дополнительного теста ранней диагностики развития осложнений в виде синдрома системной воспалительной реакции и органических дисфункций у больных с синдромом диабетической стопы с критической ишемией конечности.

Литература

- Ахмедов Р.М., Хамдамов Б.З., Хамдамов И.Б. Оценка способностей ампутации на уровне голени при тяжёлых формах синдрома диабетической стопы // Пробл. биол. и медицины. – 2019. – №4 (113). – С. 29-32.
- Вдович О.В., Потрохова Е.А. Перспективы диагностического исследования интерлейкина 17 при ревматоидном артрите // Вопр. диагностики в педиатр. – 2013. – №4. – С. 24-27.
- Гариб Ф.Ю. Механизмы взаимодействий патогенных бактерий с врожденными иммунными реакциями хозяина: Учеб.-метод. пособие. – М., 2012. – 44 с.
- Косаев Д.В., Ахмедова Л.М., Гаджиева Г.К. Мониторинг иммунологических показателей у больных с критической ишемией нижних конечностей при комплексном лечении с применением лазеротерапии // Лазерная медицина. – 2010. – Т. 14, №1. – С. 4-7.
- Куликова А.Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, №3. – С. 14-19.
- Лазаренко В.А., Николаев С.Б., Быстрова Н.А., Конопля А.И. Коррекция иммунометаболических нарушений у больных с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза // Человек и его здоровье. – 2010. – №2. – С. 78-83.
- Нуралиев Н.А., Рахмонова Р.С., Исмаилов Б.А. Иммунология. Маъруза матнлари тўплами. – Тошкент, 2010. – 58 б.
- Шилова Л.Н., Паньшина Н.Н., Чернов А.С. и др. Иммунопатологическое значение интерлейкина -17 при псориазическом артрите // Соврем. пробл. науки и обр. – 2015. – №6.
- Choe Sung Sik, Jin Young Huh, In Jae Hwang et al. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders // Front. Endocrinol. – 2016.
- Hlinkova E., Nemcova J., Ziakova K. Educational Assessment of Diabetics Requiring Vascular Surgery // Central Europ. J. Nurs. Midw. – 2017.
- Kress S., Anderten H., Borck A. et al. Preulcerous Risk Situation in Diabetic Foot Syndrome - Proposal for a Simple Ulcer Prevention Scoring System // Diab. Stoffw. Herz. – 2017.

12. Khamdamov B.Z., Nuraliev N.A. Pathogenetic approach in complex treatment of diabetic foot syndrome with critical lower limb ischemia // Amer. J. Med. Med. Sci. – 2020. – Vol. 10, №1. – P. 17-24.

13. Sari A., Anshasi H.A., Alkhalwaldeh J. et al. An Assessment of Self-Care Knowledge among Patients with Diabetes Mellitus // Diab. Metab. Syndrome. – 2019.

14. Świątoniowska N., Chabowski M., Jankowska-Polańska B. Quality of Foot Care Among Patients With Diabetes: A Study Using a Polish Version of the Diabetes Foot Disease and Foot Care Questionnaire // J. Foot Ankle Surg. – 2010.

15. Toliver-Kinsky T., Kobayashi M., Suzuki F., Sherwood E.R. The Systemic Inflammatory Response Syndrome // Total Burn Care: Fifth Ed. – 2018.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ ПРИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Нуралиев Н.А., Хамдамов Б.З.

Цель: изучение показателей иммунной системы больных с синдромом диабетической стопы (СДС) с признаками критической ишемии нижних конечностей (КИНК). **Материал и методы:** под наблюдением были 412 больных с синдромом диабетической стопы с признаками КИНК, из них 283 (68,7%) муж-

чины и 129 (31,3%) женщин. При этом у всех обследованных имелся синдром системной воспалительной реакции. 99 пациентов были городскими жителями (24,0%), 313 человек проживали в сельской местности (76,0%). Средний возраст обследованных – 62,2 года. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц сопоставимого пола и возраста. **Результаты:** сравнительный анализ цитокинового статуса у больных с СДС с признаками КИНК и здоровыми лицами показал, что уровень обоих цитокинов (ИЛ-17А и ИЛ-10) у больных достоверно превышал контрольные значения, причем тенденция и направленность изменений были одинаковыми. **Выводы:** определение ИЛ-17А имеет большую диагностическую ценность в качестве дополнительного теста ранней диагностики развития осложнений у больных СДС с признаками КИНК.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, критическая ишемия нижних конечностей, ранняя диагностика, цитокиновый статус.



СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИХ ГРУППАХ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Рахманова Ж.А.

INSON PAPILLOMAVIRUSI BILAN FILOGENETIK GURUHLARDAGI TURLI KO'RSATKICHLARNI QIYOSIY TAHLIL QILISH

Рахманова Ж.А.

COMPARATIVE DATA OF VARIOUS INDICATORS OF HPV PHYLOGENETIC GROUPS

Rakhmanova J.A.

Ташкентский институт усовершенствования врачей

Maqsad: O'zbekiston Respublikasida tug'ish yoshidagi ayollar orasida HPV filogenetik guruhlarining tarqalishini va uning klinik ahamiyatini o'rganish. **Material va usullar:** 2015 yildan 2018 yilgacha. Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazida HPV filogenetik guruhini aniqlash uchun 18 yoshdan 65 yoshgacha bo'lgan 6431 ayol tekshirildi. Sinov real vaqt rejimida o'tkazildi, bu yuqori kanserogen xavfli 12 HPV genotipini farqlashga imkon beradi. **Natijalar:** A5/A6, A7, A9 filogenetik guruhlarida HPVning tarqalishi yosh guruhlarida HPV epidemiologiyasini global miqyosda takrorlaydi. HPVni aniqlash darajasi 20 yoshdan boshlanadi, yoshi bilan oshib boradi va 25-35 yoshda maksimal darajaga etadi, shundan so'ng uning aniqlanishi pasayadi. Eng keng tarqalgan turi A5/A6 (51 va 56 turdagi) – 631 (54,2±1,4) holatlarda, A7 – 508 (18, 39, 45, 59 turdagi) (43,6±1,4). holatlar, A9 (16, 31, 33, 35, 52, 58) – 331 (28,4±1,3) holatlarda, ko'rsatkichlar statistik jihatdan bir-biridan sezilarli darajada farq qilgan ($p<0.001$). Viruslarning kontsentratsiyasi qancha yuqori bo'lsa, bemorlarning yoshi shuncha past bo'ladi, bu barcha filogenetik guruhlarda 25-30 yoshda o'zgaradi va teskari korrelyatsion bog'liqlikka ega. **Xulosa:** vaksinatsiyani joriy etish orqali inson papillomavirusi tarqalishining oldini olish, shuningdek, ayollarda bachadon bo'yni saratoni profilaktikasi bo'yicha skrining tekshiruvi zarur.

Kalit so'zlar: inson papillomavirusi, filogenetik guruhlar, bachadon bo'yni saratoni, emlash.

Objective: To study the prevalence of phylogenetic groups of HPV, as well as the degree of its clinical significance among women of childbearing age in the Republic of Uzbekistan. **Material and methods:** For the period from 2015 to 2018. In the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology, 6431 women aged 18 to 65 years were examined to determine the phylogenetic group of HPV. Testing was carried out in real-time mode, which allows differentiating 12 HPV genotypes of high carcinogenic risk. **Results:** The prevalence of HPV in the phylogenetic groups A5/A6, A7, A9 among age groups repeats the epidemiology of HPV on a global scale. The level of HPV detection begins at 20 years old, increases with age, reaching its maximum at the age of 25 to 35 years, and then there is a decrease in its – detection. The most common type is A5 / A6 (51 and 56 types) – in 631 (54.2±1.4) cases, A7 – in 508 (18, 39, 45, 59 types) (43.6±1.4) cases, A9 (16, 31, 33, 35, 52, 58) – in 331 (28.4±1.3) cases, while the indicators were statistically significantly different from each other ($p<0.001$). The higher the concentration of viruses, the lower the age of the patients, which varies between 25-30 years in all phylogenetic groups and has an inverse correlation dependence. **Conclusions:** Prevention of the spread of the human papillomavirus by introducing vaccination is necessary, as well as screening studies of women for the prevention of cervical cancer.

Key words: human papillomavirus, phylogenetic groups, cervical cancer, vaccination.

Проблема диагностики и лечения заболеваний, обусловленных вирусом папилломы человека (ВПЧ), продолжает привлекать внимание врачей различных специальностей ввиду достоверного роста заболеваемости во всем мире, значительной контагиозности и доказанной высокой онкогенности определенных типов ВПЧ [2,10]. На настоящий момент известно около 400 различных типов вирусов папилломы человека, которые выявляются в тканях бородавок, кондилом и других опухолевых образований [1,5,6]. В связи с этим ранняя диагностика ВПЧ и в настоящее время остается актуальной проблемой. Одним из наиболее удобных сегодня методов, позволяющих обнаружить вирус, а также дать ответ на вопрос, каким генотипом ВПЧ произошло заражение, сколько генотипов присутствует одновременно, какова вирусная нагрузка, является метод ПЦР в режиме «реального времени» [3,11].

Цель исследования

Изучение распространенность филогенетических групп ВПЧ, а также степени клинической зна-

чимости его среди женщин фертильного возраста в Республике Узбекистан.

Материал и методы

За период с 2015 по 2018 гг. в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства и гинекологии было проведено обследование 6431 женщины в возрасте от 18 до 65 лет с целью определения филогенетической группы ВПЧ. Тестирование проводили в режиме «реального времени», что позволяет дифференцировать 12 генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска. Обнаружено ДНК ВПЧ трех основных филогенетических групп: А7 (18, 39, 45, 59 типы) и А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58 типы) и А5/А6 (51 и 56 типы) типов. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистических прикладных программ SPSS 16, 21 и STATA 10.0 SE. Использовались приемы описательной статистики с вычислением 95% доверительных интервалов, а также симуляция экономической модели с анализом чувствительности.

Результаты и обсуждение

Из числа обследованных пациенток положительных оказалось 1162 (18,1%). Изучение абсолютного показателя выявляемости ВПЧ инфекции по возрастам обратившихся пациенток показало, что наивысший уровень выявляемости ВПЧ различных филогенетических групп приходится на возраст 18-35 лет. Показатель среднего возраста в зависимости от степени клинической значимости концентрации ВПЧ филогенетической группы А9: клинически малозначимое значение концентрации вируса встречается у женщин, прошедших обследование в возрасте 25-35 лет; клинически значимое значение концентрации вируса встречается у женщин в возрасте 27-32 лет; повышенная концентрация вируса встречается в возрасте 27-30 лет.

Показатель среднего возраста в зависимости от степени клинической значимости концентрации ВПЧ филогенетической группы А9: клинически малозначимое значение концентрации вируса встречается у женщин, прошедших обследование в возрасте 25-35 лет; клинически значимое значение концентрации вируса встречается у женщин в возрасте 27-32 лет; повышенная концентрация вируса встречается в возрасте 27-30 лет.

Показатель среднего возраста в зависимости от степени клинической значимости концентрации ВПЧ филогенетической группы А5/А6: клинически малозначимое значение концентрации вируса встречается у женщин, прошедших обследование в возрасте 25-35 лет; клинически значимое значение концентрации вируса встречается у женщин в возрасте 28-31 года; повышенная концентрация вируса встречается в возрасте 27-32 лет.

Динамика абсолютного показателя выявляемости ВПЧ инфекции по возрастам обратившихся пациенток показывает наивысший уровень выявляемости ВПЧ различных филогенетических групп в возрасте 18-35 лет с постепенным снижением как уровня выявляемости, так и числа обследуемых. Это подтверждает данные, полученные другими учеными [5,6]. Распространённость различных филогенетических групп ВПЧ среди возрастных групп повторяет эпидемиологию ВПЧ в мировом масштабе, когда начиная с возраста вступления женщин в активную половую жизнь увеличивается риск заражения ВПЧ инфекцией, уровень выявляемости ВПЧ увеличивается, достигая своего максимума в возрасте от 25 до 35 лет, а затем отмечается снижение ее выявляемости [4,7].

Для оценки распространенности различных филогенетических групп было проведено 1184 исследования. Оценка частоты встречаемости филогенетических групп дала следующие результаты: наиболее часто встречается тип А5/А6 (51 и 56 типы) – в 631 (54,2±1,4) случае, А7 в 508 (18, 39, 45, 59 типы) – в 508 (43,6±1,4) случаях, А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58) – в 331 (28,4±1,3) случае, при этом показатели статистически значимо отличались друг от друга ($p < 0,001$). Наши данные подтверждают наиболее распространенные типы ВПЧ высокого онкогенно-

го риска во всем мире [4,7,8]. Но при планировании профилактических мероприятий необходимо особое внимание обращать на то, что наиболее часто встречается тип А5/А6, что, наряду с внедрением вакцинации, предполагает дополнительные профилактические мероприятия. Чем выше уровень вирусов, тем меньше возраст пациенток, который варьирует в пределах 25-30 лет во всех филогенетических группах и имеет обратную корреляционную зависимость.

Генитальные инфекции ВПЧ часто протекают бессимптомно и чаще всего встречаются у сексуально активных молодых женщин в возрасте от 18 до 30 лет с резким снижением распространенности после 30 лет. Половой акт не является обязательным условием для инфекции, поскольку ВПЧ слизистой оболочки может передаваться половым путем [9].

Таким образом, распространённость ВПЧ в филогенетических группах А5/А6, А7, А9 среди возрастных групп повторяет эпидемиологию ВПЧ в мировом масштабе. Уровень выявляемости ВПЧ начинается в 20 лет, с возрастом увеличивается, достигая своего максимума в возрасте от 25 до 35 лет, а затем отмечается снижение ее выявляемости. Наиболее часто встречается тип А5/А6 (51 и 56 типы) – в 631 (54,2±1,4) случае, А7 – в 508 (18, 39, 45, 59 типы) (43,6±1,4) случаях, А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58) – в 331 (28,4±1,3) случае, при этом показатели статистически значимо отличались друг от друга ($p < 0,001$). Чем выше уровень концентрации вирусов, тем меньше возраст пациенток, который варьирует в пределах 25-30 лет во всех филогенетических группах и имеет обратную корреляционную зависимость.

Литература

1. Al-Awadhi R., Al-Mutairi N., Albatineh A.N., Chehadeh W. Association of HPV genotypes with external anogenital warts: a cross sectional study // BMC Infect Dis. – 2019. – Vol. 19, №1. – P. 375.
2. Cassani B., Soldano G., Finocchiaro D. et al. Detection and genotyping of HPV-DNA through different types of diagnostic platforms in liquid-based cervical-cytology samples // Pathologica. – 2018. – Vol. 110, №4. – P. 294-301.
3. El-Salem F., Mansour M., Gitman M. et al. Real-time PCR HPV genotyping in fine needle aspirations of metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Exposing the limitations of conventional p16 immunostaining // Oral Oncol. – 2019. – Vol. 90. – P. 74-79.
4. Kabekkodu S.P., Bhat S., Pandey D. et al. Prevalence of human papillomavirus types and phylogenetic analysis of HPV-16 L1 variants from Southern India // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2015. – Vol. 16, №5. – P. 2073-2080.
5. Mobini Kesheh M., Keyvani H. The Prevalence of HPV Genotypes in Iranian Population: An Update // Iran J. Pathol. – 2019. – Vol. 14, №3. – P. 197-205.
6. Park E., Kim J.Y., Choi S. et al. Carcinogenic risk of human papillomavirus (HPV) genotypes and potential effects of HPV vaccines in Korea // Sci. Rep. – 2019. – Vol. 9, №1. – P. 12556.
7. Sait K., Turki R., Abuzenadah A.M. et al. Genetic diversity and phylogenetic analysis of HPV 16 & 18 variants isolated from cervical specimens of women in Saudi Arabia // Saudi J. Biol. Sci. – 2019. – Vol. 26, №2. – P. 317-324.
8. Senapati R., Nayak B., Kar S.K., Dwivedi B. HPV genotypes co-infections associated with cervical carcinoma: Special focus on phylogenetically related and non-vaccine targeted genotypes // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, №11. – P. e0187844.

9. Siu J.Y., Fung T.K.F., Leung L.H. Social and cultural construction processes involved in HPV vaccine hesitancy among Chinese women: a qualitative study // Int. J. Equity Health. – 2019. – Vol. 18, №1. – P. 147.

10. Wang H.Y., Park S., Lee D. et al. Prevalence of type-specific oncogenic human papillomavirus infection assessed by HPV E6/E7 mRNA among women with high-grade cervical lesions // Int. J. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 37. – P. 135-142.

11. Zhu C., Hu A., Cui J. et al. A Lab-on-a-Chip Device Integrated DNA Extraction and Solid Phase PCR Array for the Genotyping of High-Risk HPV in Clinical Samples // Micromachines (Basel). – 2019. – Vol. 10, №8.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИХ ГРУППАХ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Рахманова Ж.А.

Цель: изучение распространенность филогенетических групп ВПЧ, а также степени клинической значимости его среди женщин фертильного возраста в Республике Узбекистан. **Материал и методы:** за период с 2015 по 2018 гг. в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства и гинекологии было проведено обследование 6431 женщины в возрасте от 18 до 65 лет с целью определения филогенетической группы ВПЧ. Тестирование проводили в режиме «реального

времени», что позволяет дифференцировать 12 генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска. **Результаты:** распространённость ВПЧ в филогенетических группах А5/А6, А7, А9 среди возрастных групп повторяет эпидемиологию ВПЧ в мировом масштабе. Уровень выявляемости ВПЧ начинается в 20 лет, с возрастом увеличивается, достигая своего максимума в возрасте от 25 до 35 лет, а затем отмечается снижение ее выявляемости. Наиболее часто встречается тип А5/А6 (51 и 56 типы) – в 631 (54,2±1,4) случае, А7 – в 508 (18, 39, 45, 59 типы) (43,6±1,4) случаях, А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58) – в 331 (28,4±1,3) случае, при этом показатели статистически значимо отличались друг от друга ($p < 0,001$). Чем выше концентрация вирусов, тем меньше возраст пациенток, который варьирует в пределах 25-30 лет во всех филогенетических группах и имеет обратную корреляционную зависимость. **Выводы:** необходима профилактика распространения вируса папилломы человека путем внедрения вакцинации, а также проведение скрининговых исследований женщин для профилактики рака шейки матки.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, филогенетические группы, рак шейки матки, вакцинация.



ДИСЦИРКУЛЯТОР ЭНЦЕФАЛОПАТИЯДА КОГНИТИВ БУЗИЛИШЛАРИ МАВЖУД ЭРКАК ВА АЁЛЛАРДА КАСАЛЛИКНИНГ ҚИЁСИЙ ИНСТРУМЕНТАЛ ТЕКШИРИШ НАТИЖАЛАРИ

Рахматова С.Н., Назарова Ж.А., Ўринов Р.М.

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Рахматова С.Н., Назарова Ж.А., Гринов Р.М.

RESULTS OF A COMPARATIVE INSTRUMENTAL STUDY OF THE DISEASE IN MEN AND WOMEN WITH COGNITIVE IMPAIRMENT IN CIRCULATORY ENCEPHALOPATHY

Rakhmatova S.N., Nazarova J.A., Urinov R.M.

Бухоро давлат тиббиёт институти, Тошкент врачлар малакасини ошириш институти

Цель: ультразвуковое и транскраниальное доплеровское исследование у пациентов для раннего выявления когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии с целью профилактики деменции. **Материал и методы:** под наблюдением были 66 пациентов с КБД при ДЭ (средний возраст 64,5±1,5 года), в том числе 28 мужчин (средний возраст 65,2±1,4 года) и 38 женщин (средний возраст 63,8±1,6 года). **Результаты:** по данным дуплексного сканирования экстракраниальных сосудов, очевидные структурные и стенотические изменения стенок мозговых артерий составляют от 40 до 70% сосудистой стенки и наблюдаются в основном у мужчин с эректильной дисфункцией. У обследованных пациентов отмечалось снижение мозгового кровотока из экстракраниальных областей БМА и ММА, а также повышение цереброваскулярного тонуса. **Выводы:** морфотип, соматический статус и поведенческие характеристики (короткая шея, избыточная масса тела, соматические заболевания, длительная работа по дому с опущенной головой) важны для женщин с дисциркуляторной энцефалопатией.

Ключевые слова: энцефалопатия, когнитивный статус, доплер, ангиопатия.

Objective: To conduct ultrasound and transcranial dopplerography examinations of patients for early detection of cognitive impairment in circulatory encephalopathy and prevention of dementia. **Materials and methods:** DE has 66 patients with CB (mean age 64.5 ± 1.5 years), including 28 men (mean age 65.2 ± 1.4 years) and 38 women (mean age 63,8 ± 1.6 years). Duplex scanning (DS) and transcranial duplex scanning (TKDS) of the main trunk vessels and extracranial sections of the cerebral vessels were performed. According to the DS data of extracranial vessels, both in stage 1 of the disease (1.16 mm ± 0.03 and 0.92 ± 0.02 mm, respectively) and in stage 2 (1.2 ± 0.04 and 1.02 ± 0) , 03 mm) also showed that the mean size of the intima-media complex (IMC) was significantly higher in men ($r < 0.01$) than in women with DE in the distal parts of the common carotid artery (CCA). **Results:** according to extracranial vascular DS data, obvious structural and stenotic changes in the walls of the cerebral trunk vessels range from 40% to 70% of the vascular wall, mainly in the early stages of DE in male patients. In the examined patients, a decrease in blood flow from the extracranial areas of BMA and OMAs detected in the cerebral vessels DS, as well as an increase in cerebrovascular tone were detected. No significant differences were found between blood flow rates from the extracranial areas of BMA and OMAs, as well as CVR rates, in men and women who had DE in CD. **Conclusion:** In women examined with DE, morphotype, somatic status, and behavioral specificity (short neck, overweight, somatic disease, prolonged homework with the head bowed) are important.

Key words: encephalopathy, cognitive status, dopplerography, angiopathy.

ДЭнинг ривожланиши миянинг сурункали гипоперфузияси ва такрорланиб турувчи ўткир церебрал дисциркуляцияга асосланган [1,5,9]. ДЭда кузатиладиган миянинг сурункали гипоперфузияси мияни озиклантирадиган томирларнинг зарарланиши (кўпинча гипертоник ёки атеросклеротик ангиопатия), ҳамда мия қон айланишига танқисликни чақирадиган тизимли гемодинамиканинг бузилишига боғлиқ [2,3,8].

Беморларда бош мия магистрал артериялар ва церебрал томирлар деворидаги патологик ўзгаришларнинг (гипертоник, атеросклеротик ангиопатиялар) мавжудлиги ДЭ нинг юзага келиши ва ривожланишида тизимли гемодинамикадаги бузилишларнинг патогенетик аҳамиятини оширади. Мияда қон айланишнинг ауторегуляцияси бузилганда, мияга қон оқимининг келиш даражаси шунча кўп гемодинамик тизимнинг ҳолатига боғлиқ

бўлади, гемодинамик тизим ҳам ўз навбатида юрак қон-томир тизими касалликлари натижасида нотурғун бўлиб қолган бўлади [4,6,11]. Мияда қон айланиш танқислигининг ривожланишида кардиал патология ўзининг аҳамиятли даражадаги хиссасини қўшади [3,5,7]. Мияда қон айланишнинг ауторегуляциясининг бузилиши перфузиянинг ёмонлашуви ва мия гипоксиясининг ривожланишига олиб келади [4,6,10] бу жараён ўз навбатида патобиокимёвий реакциялар каскадини ишга солиб, астроцитоз, микроглиал активлик, асептик яллиғланиш ва аутоиммун жараёнларнинг ривожланишига, бу патологик жараёнлар нерв хужайраларининг структур-функционал ўзгаришларига ва уларнинг озикланишига танқислик пайдо бўлишига олиб келади [9,10,11]. Ўткир фазадаги оқсиллар (С-реактив протеин ва комплемент омиллари) [11] томонидан синтезла-

нишнинг блокляниши туфайли нейротрофик ўсиш омилларининг етишмовчилиги миянинг нейропластиклигини чегаралайди ва ДЭда асаб хужайраларининг ўлимининг асосий механизми бўлган нейронал структураларнинг апоптозига олиб келади [1,9].

Мияда сурункали ишемик ўзгаришлар заминиди мияда қон айланишининг ўткир бузилиш эпизодларининг кузатилиши мияда ўчоқли ишемик ўзгаришларнинг шаклланишида ва ДЭда когнитив бузилишнинг оғирлашиб боришига олиб келади [2,11]. Асосан, қари кишиларда АГни атеросклероз билан бирга келишида тромб ҳосил бўлишининг тизимли омили ва ишемик типдаги мияда қон айланишининг ўткир бузилиши сифатида томир девори атромбоген хусусиятларининг пасайиши ва гемостазнинг фаоллашуви билан кечадиган эндотелий дисфункцияси катта аҳамият касб этади [3,4,6]. Мияда қон айланишининг ўткир бузилиш эпизодларининг ривожланишида артериолаларнинг окклюзиясига олиб келувчи АТ-пилакчалардан ажралиб чиқаётган артерио-артериал микроэмболиялар ва тромбоцитар агрегантлар ҳам маълум аҳамиятга эга [5,7,10]. ДЭ си мавжуд беморларда мияда қон айланишининг ўткир бузилиш эпизодлари кузатилганда, мия хужайраларининг жароҳатланиш механизмлари “ишемик каскад” нинг кетма-кет этапларининг ишга тушиши билан боғлиқ [9,11].

Тадқиқот мақсади

Когнитив бузилишлари бор беморларда УЗДГ ва транскраниал текшириш усулларини олиб бориш ва касаллик асоратларини, яъни дем енцияни олдини олиш.

Материал ва усуллар

ДЭда КБ бор 66 та беморни (ўртача ёш 64,5±1,5 й.), улар орасида 28 та эркак (ўртача ёш 65,2±1,4 й.) ва 38 та аёл (ўртача ёш 63,8±1,6 й.) ни бош магистрал томирлари ва бош мия томирларининг экстракраниал бўлимларини дуплексли сканирлаш (ДС) ва транскраниал дуплексли сканирлаш (ТКДС) ўтказилди. 1-босқичдаги ДЭ 16 та (5 та эркак ва 11 та аёл), 2-босқичдаги ДЭ – 50 та (24 та эркак ва 26 та аёл) текширилган беморларда кузатилди. Текшириш натижаларини шу ёшга мос келувчи деярли соғлом одамларнинг қон оқими кўрсаткичлари билан таққосланди.

Экстракраниал томирларни ДС маълумотларига биноан, касалликнинг 1-босқичида (мос ҳолда 1,16 мм±0,03 ва 0,92±0,02 мм) ҳам, 2-босқичида (1,2±0,04 ва 1,02±0,03 мм) ҳам интима-медиа комплексининг (ИМК) ўртача ўлчами умумий уйқу артерияси (УУА) нинг дистал қисмларида ДЭ си бор эркакларда (р<0,01) аёлларга нисбатан сезиларли даражада юқори кўрсаткичларга эга. ИМК нинг 0,9 ммдан юқори бўлиши атеросклероз (АТ) бошланишининг белгиси эканлигини ҳисобга олган ҳолда, олинган маълумотлар ДЭси бор текширилган беморларда бош магистрал артериялари (БМА) деворларининг АТ туфайли жароҳатланишини кўрсатиши мумкин, айниқса, бу эркакларда юқори даражада намоён бўлади.

Қон оқимига қаршилиқ кўрсатмайдиган бош магистрал артерияларда ички уйқу артерияси (ИУА) кичик гомоген гиперэхоген АТ-пилакчалари статистик жиҳатдан аҳамиятли (р<0,01) равишда кўпроқ аёлларда (45,7% аёллар, 12,1% эркаклар), бош маги-

страл артерияларда гемодинамик жиҳатдан аҳамиятсиз стенозни (40% дан 70% гача диаметрда) қақирувчи гетероген АТ-пилакчалар кўпроқ эркакларда (56,6% эркаклар, 23,7% аёллар, р<0,05) устунлик қилган. Қўшилиб келган ИУА ва умуртқа артериясини (УА) гемодинамик аҳамиятсиз стенозига олиб келувчи (<70% диаметрда) 33,3% эркак ва 7,9% аёлларда (р<0,05) аниқланган, ИУАнинг гемодинамик жиҳатдан аҳамиятли стенози (>70% диаметрда) эса 11,1% эркак ва 2,6% аёлларда (р>0,05) кузатилган, бу маълумотларга кўра, асосан, эркакларда ДЭнинг эрта босқичларида бош магистрал артериялари (БМА) экстракраниал бўлимларида томир деворларидаги структур ўзгаришлар яққол намоён бўлади.

БМА экстракраниал соҳалари қон оқими тезлик параметрлари таҳлили бўйича ДЭнинг 1-босқичида иккала жинс вакилидаги беморларда ёш меъёрларига қараб таққосланганда, чап умумий уйқу артерияси (УУА) бўйлаб қон оқими вақт бирлиги ичида босилган масофа билан ўлчанадиган, яъни чизиқли тезлиги (р<0,01) кўрсаткичларининг пасайишидан (ўртача (М) (27,5±2,4 см/с эркакларда ва 25,9±1,8 см/с аёлларда), энг баланд систолик (Б) (мос ҳолда 86,8±5,3 см/с ва 89,2±4,6 см/с) ва энг пастки диастолик (Б) (27,2±2,6 см/с ва 28,2±1,8 см/с) ташқари, аниқ бир катта фарқ аниқланмаган. 2-босқичдаги ДЭ си бор беморларда қон оқими чизиқли тезлигининг пасайиши давом этади (М, Б ва Б) чап УУА бўйлаб, эркакларда ҳам (мос ҳолда 24,5±1,2 см/с; 83,7±2,1 см/с ва 25,5±1,2 см/с), аёлларда ҳам (мос ҳолда 25,1±1,2 см/с; 84,9±1,0 см/с ва 26,7±0,9 см/с), касалликнинг 1-босқичи кўрсаткичлари билан таққосланганда, статистик аҳамиятга эга бўлган фарқ аниқланмаган. Бундан ташқари, ДЭ 2-босқичида ёш меъёрларига нисбатан иккала ИУА (ўнг томондан 28,9±1,3 см/с эркакларда ва 29,5±1,1 см/с аёлларда; чап томондан 26,6±2,4 см/с ва 27,0±2,8 см/с) ва УА (ўнг томонда: 19,6±2,1 см/с эркакларда ва 20,4±1,9 см/с аёлларда; чап томонда: мос ҳолда 19,1±1,9 см/с ва 19,9±1,9 см/с), бўйлаб қон оқими чизиқли тезлигининг пасайиши кузатилган ҳамда иккала ИУА бўйлаб Пурсело циркулятор қаршилиқ индексининг ошиши (ўнг томонда 0,82±0,1 эркакларда ва 0,82±0,09 аёлларда; чап томонда мос ҳолда 0,87±0,11 ва 0,86±0,09) кузатилган, аммо жинс вакиллари орасида кўринарли фарқ аниқланмаган.

Натижа ва муҳокамалар

Ўрта мия артериясида (ЎМА) қон оқими параметрлари ДЭси бор беморларда 16-жадвалда кўрсатилган ТКДС натижаларига кўра, 1-босқичдаги ДЭ ли иккала жинс вакилларида Пурсело ва Гослингнинг пульсация индекси (Р1) ёш меъёрларидан юқори (р<0,05), буэса артериал гипертония ва атеросклероз туфайли церебрал томир ўзанининг структур ўзгаришларига асосланган периферик томир қаршилигининг ошишидан далолат беради. Касалликнинг 2-босқичида аёлларда ҳам, эркакларда ҳам (р<0,01) ва Р1 (р<0,05) миқдори статистик аҳамиятли даражада ошади (р<0,05), ёш меъёрларига нисбатан ЎМА орқали қон оқими чизиқли тезлиги кўрсаткичларининг пасайиши жинсга нисбатан фарқланмайди.

Экстра- ва интракраниал томирларни ультратовушли текшириш натижаларининг қиёсий характеристикаси

Кўрсаткичлар	Текширилган гуруҳлар			
	ДЭ I босқич		ДЭ II босқич	
	эркак, n=5	аёл, n=11	эркак, n=24	аёл, n=26
-в	40,4±4,5	42,7±2,4	33,6±1,2*	32,5±1,0*
-Б	80,7±3,5	83,2±2,7	65,7±1,6**	66,5±1,4*
Олек -Э	35,9±4,5	37,1±2,3	26,8±1,1*	27,3±1,0*
-Б	34,7±3,7	35,2±2,1	23,8±0,9**	24,4±0,9*
Маск	42,5±4,8	44,3±2,4	36,8±0,8*	36,7±0,9*
-в	40,5±4,4	42,5±2,4	33,4±1,2*	32,6±1,0**
ТАМХ -Э	53,6±5,1	54,2±2,2	47,6±1,2*	48,2±1,0**
-8	51,2±3,8	52,8±2,5	43,6±1,3*	44,1±1,2**
P1-Б. оркамия арт.	1,08±0,04*	1,03±0,02*	1,08±0,03*	1,09±0,02*
-8	1,06±0,05*	1,06±0,03**	1,12 ±0,02**	1,09±0,02*
1Я-Э	0,59±0,02*	0,7±0,01*	0,67±0,01**	0,6±0,01**
	0,61±0,02*	0,63±0,01*	0,68±0,01*	0,68±0,01**

Изох. * - ёш меъёрлари бўйича таққослангандаги фарқ (*- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$).

Олинган маълумотларга кўра, цереброваскуляр реактивликни (ЦВР) (тинчликда ва физиологик зўриқишда ЎМА орқали қон оқими тезлик кўрсаткичлари) текширганда, ДЭда КБ бор беморларда гиперкапния (ЎМА бўйича қон оқими чизиқли тезлигининг ошиши кўринишида мусбат) ва гипокания (ЎМА бўйича қон оқими чизиқли тезлигининг пасайиши кўринишида манфий) синамаларига жавобан физиологик реакциялар билан бирга нафасни сақлаб туриш синамасига жавобан кучли ифодаланган мусбат ва парадоксал (қон оқими тезлик кўрсаткичларининг пасайиши кўринишида) реакциялар аниқланиши эҳтимол, ЎМА структураларининг ўзгариши ва эндотелиал дисфункция сабабли секинлик билан цереброваскуляр захиранинг камайиб бориши билан боғлиқ. ДЭнинг эрта босқичларида ЦВР кўрсаткичларининг эркак ва аёллар орасидаги фарқ жуда кам.

ТКДС усули орқали ДЭси бор беморларда бош мия венос қон айланишини текшириш натижалари 16-жадвалга кўрсатиб ўтилган. Бу жадвалга кўра, ДЭнинг 1-босқичида иккала жинс вакилларидаги беморларда ёш меъёрларига нисбатан Розентал чап венасида (РВ) чизиқли тезликнинг ошиши кузатилган, аёлларда эса бундан ташқари, тўғри синусда ҳам (ТС) чизиқли тезлик ошади ($p < 0,05$). ДЭнинг 1-босқичига нисбатан 2-босқичида барча беморларда жинсидан қатъий назар иккала РВ ($p < 0,01$) ва ТС ($p < 0,05$) венос оқимнинг ошиши кузатилган. Бунда касалликнинг иккала босқичида ҳам текширилган чуқур венос томирлар бўйича ўртача қон оқими чизиқли тезлиги аёлларда эркакларга нисбатан статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада юқори бўлган ($p < 0,05$).

Ички бўйинтуруқ веналари (ИБВ) визуализациясида аёлларда касалликнинг босқичига қарамасдан, ИБВ иккала пастки пиёзчаларининг диаметрининг (ммларда) ўртача ўлчами эркаклардаги худди шу кўрсаткичлар билан таққосланганда, сезиларли да-

ражада юқори ($p < 0,05$, $p < 0,01$), бу эса аёл беморларда калла бўшлиғидан югуляр венос оқимда ўзгаришлар борлигини бош мия томирларининг ремоделлаштиришнинг ўзига хослигини кўрсатади. Бунда, ДЭ ЕКБ аёлларда нормага нисбатан статистик аҳамиятга эга бўлган (> 10 мм), ИБВ иккала пастки пиёзчаларининг кенгайиши ($p < 0,05$, $p < 0,01$) аниқланган, ҳолбуки, эркакларда ушбу белгилар фақат чап томондан аниқланган ($p < 0,05$). Касалликнинг ЎКБда ИБВ иккала пастки пиёзчаларининг диаметри қайси жинс эканлигидан қатъий назар, статистик жиҳатдан ошиб борган ($p < 0,05$, $p < 0,01$)

2-жадвал

ТКДС натижаларига кўра, ДЭси бор эркак ва аёлларда Розентал венаси ва тўғри синусда ўртача қон оқими чизиқли тезлигининг кўрсаткичлари (см/с, $M \pm t$)

Локализацияси	Текширилган гуруҳлар			
	ДЭ I босқич, n=16		ДЭ II босқич, n=50	
	эркак, n=5	аёл, n=11	эркак, n=24	аёл, n=26
Розент. Венаси-Б	13,3±1,1	13,7±1,0	23,3±1,0**	26,5±1,0**
-в	16,2±1,1*	19,7±1,1*	25,1±1,0**	28,5±1,0*
Тўғри синус	24,2±1,5	28,5±1,7*	28,8±1,0*	32,4±1,0*

3-жадвал

ДЭси бор эркак ва аёлларда ички бўйинтуруқ веналари пиёзчалари диаметри (мм, $M \pm t$)

Вена	Текширилган гуруҳлар			
	ДЭ I босқич, n=15		ДЭ II босқич, n=50	
	эркак, n=4	аёл, n=11	эркак, n=23	аёл, n=27
-D	10,4±0,8	13,3±0,8*	14,4±0,7*	17,2±0,6**
-S	13,5±1,0*	16,5±0,4*	15,2±0,6*	18,2±0,4**

Корреляцион таҳлил маълумотларига кўра, ДЭси бор аёлларда Розентал веналари бўйлаб, қон оқими чизиқли тезлигининг ўртача кўрсаткичлари би-

лан Бэк шкаласи бўйича депрессия даражаси ўртасида боғлиқлик борлиги аниқланган ($r=0,75$, $p<0,01$), антиортостатик синамада ВАШ бўйича бош оғриқ интенсивлиги ошишининг ўртача балли ($r=0,77$, $p<0,01$), Мак-Гилл сўровномасининг аффектив шкаласи бўйича БОДИ ($r=0,47$, $p<0,05$), ҳамда ИБВ пастки пиёзчаларининг ўртача диаметри ($r=0,39$, $p<0,05$) текширилган. ДЭда КБ бор эркаларда чуқур веналар бўйлаб қон оқими чизиқли тезлигининг ўртача кўрсаткичлари билан депрессия даражаси ўртасидаги ($r=0,37$, $p<0,05$), антиортостатик синамада ВАШ бўйича бош оғриқ интенсивлиги ошишининг ўртача балли ўртасидаги корреляцион боғлиқлик камроқ ($r=0,55$, $p<0,05$), аммо бош мия венос қон оқими кўрсаткичлари билан БОДИ ўртасида аниқ бир корреляция эркаларда аниқланмаган.

Шундай қилиб, экстракраниал томирларни ДС маълумотларига кўра, бош мия магистрал томирлари деворларининг яққол структур ва стенозловчи ўзгаришлари томир девори 40%дан 70%гача, асосан қўшилиб келадиган ҳолати асосан, эркак жинсдаги беморларда ДЭнинг эрта босқичларида устунлик қилади. Текширилган беморларда церебрал томирларни ДСда аниқланган БМА ва ўМАларининг экстракраниал соҳаларидан қон оқимининг пасайиши, ҳамда цереброваскуляр тонуснинг ошиши аниқланди. ДЭда КБ бор текширилган эркак ва аёлларда БМА ва ўМАларининг экстракраниал соҳаларидан қон оқимининг кўрсаткичлари, ҳамда ЦВР кўрсаткичлари орасида катта фарқ аниқланмаган.

ДЭнинг эрта кўринишлари мавжуд беморлар текширилганда, уларда маълум бир венос дисгемик бузилишларнинг (базал веналар ва тўғри синусда қон оқими чизиқли тезлигининг ошиши) аниқланганлиги, мияни озиқлантирувчи артериал ҳаттоки, кўзга деярли кўринмайдиган ўзгаришлар мавжуд бўлганда, томир энцефалопатияси шаклланишида калла ичи веналарининг жараёнга эрта жалб қилиниши кўпгина олимларнинг фикрини тасдиқлайди. Венос церебрал дисциркуляция ва депрессия орасидаги боғлиқликнинг аниқланиши (аёлларда узвий боғланган) адабиётлар маълумотлари билан мувофиқ келади: депрессия асосида ётувчи миянинг бир қатор нейрокимёвий тизимларининг дисфункцияси церебрал томирларнинг тонусига ва калла бўшлиғидан венос оқимга таъсир қилувчи омиллардан бири бўлиб ҳисобланади. ДЭси бор беморларда мия венос қон оқим кўрсаткичларининг бош оғриғи интенсивлиги билан корреляцияси (асосан, аёлларда) ДЭси бор беморларда алоҳида носпецифик айниқса, цефалгик синдромларнинг манифестациясида венос церебрал дисциркуляциянинг клиник аҳамиятга эга.

Хулоса

ДЭда КБ бор аёлларда эркаларга нисбатан кўпроқ аниқланган калла бўшлиғидан венос оқим бузилишининг доплерографик белгилари уларда кўпинча, интракраниал венос димланишни ҳамда венос церебрал дисциркуляция ташқи клиник белгиларини кўрсатадиган клиник индикатор бўлиб ҳисобланувчи эрталабки ва кечкурунги бош оғриқлар кузатилиши тушунчаси билан мувофиқ келади. Бу

эҳтимол, биологик, психологик ва феъл-атвор омилларининг комплекси билан боғлиқ бўлиб, ёшга боғлиқ бўлган ва АГ билан бирга қўшилиб келган асосий аёллар жинсий гормонлари (эстрадиол ва прогестерон) концентрациясининг ўзгариши, бу эса ўз навбатида климактерик ва менопаузага боғлиқ бўлган томир бошқарувининг бузилишига олиб келади, аёлларда эмоционал-аффектив бузилишларнинг устунлик қилиши; ДЭси бор текширилган аёлларда морфотип, соматик статус ва хулқ-атворнинг ўзига хослиги (калта бўйин, тана вазнининг ортиқчалиги, соматик касалликлар, боши эгилган ҳолда узок муддат уй ишларини бажариши) аҳамиятга эга.

Адабиётлар

1. Гомазков О.А. Апоптоз нейрональных структур и роль нейротрофических факторов. Биохимические механизмы эффективности пептидных препаратов мозга // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. Приложение «Инсульт». – 2002. – Вып. 7. – С. 17-21.
2. Дамулин И.В. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // Болезни нервной системы: Руководство для врачей. – В 2-х т.; Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2001. – Т. 1. – Гл. 3. – С. 231-302.
3. Дамулин И.В. Дисциркуляторная энцефалопатия: Метод. рекомендация. – М.: РКИ Северо-пресс, 2001. – 32 с.
4. Кадыков А.С. Справочник по головной боли. – М.: Милкош, 2005. – 170 с.
5. Котов С.В. Комплексная терапия хронической ишемии мозга; Под ред. В.Я. Неретина. – М.: РКИ Северо-пресс, 2002. – 96 с.
6. Лобов М.А., Котов С.В., Рудакова И.Г. Патологические, патогенетические и терапевтические аспекты хронической ишемии головного мозга. // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 25.-С. 1156-1159.
7. Суслина З.А. Артериальная гипертензия, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. – М., 2006. – 200 с.
8. Чуканова Е.И. Влияние церебролизина на прогрессирование и развитие инсультов у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Рус. мед. журн. – 2006. — Т. 14, №9. – С. 1-6.
9. Шабалин В.Н. Организация работы гериатрической службы в условиях прогрессирующего демографического старения населения Российской Федерации // Успехи геронтолог. – 2009. – Т. 22, №1. – С. 185-195.
10. Schmidtke K. Cerebral small vessel disease: how does it progress // Neurol. Sci. – 2005. – Vol. 229/230. – P. 13-20.
11. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. Mortality and morbidity after stroke, Eprosartan compared with Nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomised controlled study (MOSES) // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 1218-1226.

ДИСЦИРКУЛЯТОР ЭНЦЕФАЛОПАТИЯДА КОГНИТИВ БУЗИЛИШЛАРИ МАВЖУД ЭРКАК ВА АЁЛЛАРДА КАСАЛЛИКНИНГ ҚИЁСИЙ ИНСТРУМЕНТАЛ ТЕКШИРИШ НАТИЖАЛАРИ

Рахматова С.Н., Назарова Ж.А., Ўринов Р.М.

Мақсад: дисциркулятор энцефалопатияда когнитив бузилишларни эрта аниқлаш мақсадида ва деменция ҳолатини олдини олиш мақсадида беморларга УЗД ва транскраниал доплерография текширувларини ўтказиш. **Материал ва усуллар:** ДЭда КБ бор 66 та беморни (ўртача ёш $64,5 \pm 1,5$ й.), улар орасида 28 та эркак (ўртача ёш $65,2 \pm 1,4$ й.) ва 38 та аёл

(ўртача ёш $63,8 \pm 1,6$ й.) ни бош магистрал томирлари ва бош мия томирларининг экстракраниал бўлимларини дуплексли сканирлаш (ДС) ва транскраниал дуплексли сканирлаш (ТҚДС) ўтказилди. Экстракраниал томирларни ДС маълумотларига биноан, касалликнинг 1-босқичида (мос ҳолда $1,16 \text{ мм} \pm 0,03$ ва $0,92 \pm 0,02$ мм) ҳам, 2-босқичида ($1,2 \pm 0,04$ ва $1,02 \pm 0,03$ мм) ҳам интима-медиа комплексининг (ИМК) ўртача ўлчами умумий уйқу артерияси (УУА) нинг дистал қисмларида ДЭ си бор эркакларда ($p < 0,01$) аёлларга нисбатан сезиларли даражада юқори кўрсаткичларга эга. **Натижалар:** экстракраниал томирларни ДС маълумотларига кўра, бош мия магистрал томирлари деворларининг яққол структур ва стенозловчи ўзгаришлари томир девори 40%дан 70%гача, асосан қўшилиб келадиган ҳолати асосан, эркак жинсдаги

беморларда ДЭнинг эрта босқичларида устунлик қилади. Текширилган беморларда церебрал томирларни ДСда аниқланган БМА ва ўМАларининг экстракраниал соҳаларидан қон оқимининг пасайиши, ҳамда цереброваскуляр тонуснинг ошиши аниқланди. ДЭда КБ бор текширилган эркак ва аёлларда БМА ва ўМАларининг экстракраниал соҳаларидан қон оқимининг кўрсаткичлари, ҳамда ЦВР кўрсаткичлари орасида катта фарқ аниқланмаган. **Хулоса:** ДЭси бор текширилган аёлларда морфотип, соматик статус ва хулқ-атворнинг ўзига хослиги (калта бўйин, тана вазнининг ортиқчилиги, соматик касалликлар, боши эгилган ҳолда узоқ муддат уй ишларини бажариши) аҳамиятга эга.

Калит сўзлар: Энцефалопатия, когнитив ҳолат, доплерография, ангиопатия.



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА КЕНТРОН ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ НЕВРОПАТИИ ЛИЦЕВОГО НЕРВА

Рахматова Д.И.

KENTRON PREPARATINING YUZ NERVLARINING NEYROPATIASINING OG'IR SHAKLLARIDA SAMARADORLIGI

Raxmatova D.I.

THE EFFECTIVENESS OF THE DRUG KENTRON IN SEVERE FORMS OF NEUROPATHY OF THE FACIAL NERVE

Rakhmatova D.I.

Бухарский государственный медицинский институт

Maqsad: yuz neyropatiasining og'ir shakllarida kentron preparatining samaradorligini baholash. **Materiallar va usullar:** yuz nervi neyropatiasining og'ir darajasiga ega bo'lgan 52 (100%) bemor tadqiqotga kiritilgan. Ulardan 32 (61,5%) 10 kun davomida (asosiy guruh), taqqoslash guruhining 20 (38,4%) bemoriga kuniga 5 marta ml kentronning metabolik ta'siriga ega bo'lgan preparatni qo'shganda standart terapiya oldi. Qon terapiyasini, fizioterapiyani yaxshilaydigan angioprotektorlarni, yallig'lanishga qarshi dorilarni o'z ichiga olgan standart terapiya qabul qilindi. **Natijalar:** kentron yuz nervlarining motor tolalari bo'ylab o'tkazuvchanlikni yaxshilaydi, patologik jarayon tomonidan o'zgartirilgan asab tolalariga ta'sir qiladi va bu klinik ko'rinish bilan tasdiqlanadi. Kentronni yuz neyropatiasini kompleks davolashda qo'llash natijalarni yaxshilashga, yuz mushaklarining pareziyasining aniq pasayishiga va o'tkir bosqichda qisqa vaqt ichida yuz mushaklarining harakatlarini to'liq tiklashga imkon beradi. Kentronni tayinlashda biz kontrakturalarning rivojlanishini kuzatmadik. **Xulosa:** kentron – kasallikning davomiyligi va davolanishning boshlanishidan qat'i nazar, yuz neyropatiasini davolash uchun samarali dori. Preparatning samaradorligi erta qo'llanilish bilan ortdi va to'liq tiklanish vaqtining 7-10 kungacha kamayishi bilan aniqlandi.

Kalit so'zlar: yuz neyropati, kontraktura, elektroneuromiyografiya, kentron.

Objective: Assessment of the effectiveness of the drug Kentron in severe forms of facial neuropathy. **Material and methods:** 52 (100%) patients with severe degrees of IOL were included in the study. Of these, 32 (61.5%) received standard therapy with the addition of a drug with the metabolic effect of Kentron 5.0 ml IM once a day for 10 days (main group), 20 (38.4%) patients of the comparison group received standard therapy, including angioprotectors, anti-inflammatory drugs that improve blood rheology, physiotherapy and physiotherapy. **Results:** Kentron improves conduction along the motor fibers of the facial nerve, affects nerve fibers modified by the pathological process, which is also confirmed by the clinical picture. The use of Kentron in the complex treatment of facial neuropathy can improve results, achieve a pronounced decrease in paresis of the facial muscles, and in the acute stage, complete restoration of the movements of the facial muscles in a short time. When appointing Kentron, we did not observe the development of contractures. **Conclusions:** Kentron is an effective drug for the treatment of facial neuropathy, regardless of the duration of the disease and the start of treatment. The effectiveness of the drug increased with early administration and was determined by a decrease in the time of full recovery to 7-10 days.

Key words: facial neuropathy, contracture, electroneuromyography, Kentron.

Частота лицевой невропатии повышается до четвертого десятилетия жизни, после чего остаётся практически стабильной. Заболевание отличается хроническим течением и плохо поддаётся лечению [2,3]. Контрактура мимической мускулатуры с патологическими синкинезиями, рассматривающаяся как осложнение невропатии лицевого нерва (НЛН), привлекает внимание многих неврологов, нейростоматологов, косметологов и реабилитологов. По данным ВОЗ, паралич Белла – наиболее распространённый вид мононевропатии, который занимает второе место по частоте среди заболеваний периферической нервной системы [1,7]. В разных странах мира частота НЛН колеблется в пределах от 8 до 240 на 100 тыс. населения, с одинаковой частотой выявляясь как у мужчин, так и у женщин [4,8]. В странах Европы и Азии частота контрактур с патологическими синкинезиями, по разным данным, достигает 25-30% [7]. Хотя у большинства больных НЛН прогноз благоприятный (около 70% пациентов

выздоровливают в сроки до 2-х мес.), нередко наблюдаются осложнения в виде формирования постневропатической контрактуры мимических мышц с развитием синкинезий и дефектов мимики, что оказывает на больного выраженное психотравмирующее действие, значительно снижая качество жизни.

По мнению ряда авторов, при НЛН имеется первичная и вторичная ишемия в области патологического процесса: первичная развивается вследствие спазма сосудов, кровоснабжающих корешок, вторичная в результате сдавления сосудов отечным нервом [5]. Условия для компрессии особенно благоприятны в нижнем его отделе, где эпинеуральная оболочка на уровне шилососцевидного отростка утолщена и очень упруга.

В формирующемся патохимическом комплексе НЛН важное место занимает дезинтеграция метаболизма, активация перекисного окисления липидов, повышение калиевой проницаемости мембраны, угнетение антиоксидантных систем, развитие мие-

лино- и аксонопатии лицевого нерва и нарушение нервно-мышечной передачи, вследствие блокады высвобождения ацетилхолина из окончаний двигательных аксонов и нарушения взаимодействия ацетилхолина с его рецепторами на постсинаптической мембране, которая и становится причиной развития пареза мимических мышц [6].

Цель исследования

Оценка эффективности препарата кентрон при тяжелых формах невropатии лицевого нерва.

Материал и методы

В исследование включены 52 (100%) пациента с тяжелыми степенями НЛН. Из них 32 (61,5%) получали стандартную терапию с добавлением препарата с метаболическим эффектом кентрон по 5,0 мл в/м 1 раз в сутки в течение 10 дней (основная группа), 20 (38,4%) пациентов группы сравнения получили стандартную терапию, включающую ангиопротекторы, противовоспалительные, препараты, улучшающие реологию крови, физиопроцедуру и

лечебную гимнастику. Обследованные наблюдались в амбулаторных условиях. Из 32 (61,5%) пациентов основной группы было 18 (56%) мужчин в возрасте от 17 до 54 лет (средний возраст $33,9 \pm 6,5$ года) и 14 (44%) женщин в возрасте от 18 лет до 61 года (средний возраст $40,0 \pm 6,5$ года). Учитывая, что тяжелые стадии патологии лицевого нерва больше склонны к неблагоприятному исходу в виде развития контрактур лица и/или синкинезии, при анализе проводимой терапии выбирали больных с более длительным периодом анамнеза, у которых отсутствовал эффект от проводимой терапии в течение 10 дней и которые страдали IV, V и VI степенью дисфункции лицевого нерва по шкале Хауса – Браакмана (табл. 1). У 11 (34%) пациентов основной группы длительность заболевания с асимметрией лица в среднем была равна $11,3 \pm 3,2$ дня, у 21 (66%) – $22,4 \pm 2,7$ дня. Всем пациентам было проведено клинично-неврологическое, электронейромиографическое исследование, МСКТ височной кости.

Таблица 1

Степень выраженности дисфункции лицевого нерва по шкале Хауса – Браакмана

Степень тяжести пареза	Функции мышц	Клиническое проявление
I	Норма	Нормальная функция всех ветвей
II	Легкий паралич (парез)	А. Легкая слабость – незначительные синкинезии; Б. Симметричное лицо в покое, обычное выражение. В. Движения лицевых мышц: 1) в области лба: незначительные умеренные движения; 2) в области глаз: закрывается полностью с усилием; 3) в области рта: незначительная асимметрия
III	Умеренный паралич	А. Неглубокая асимметрия, невыраженная синкинезия; Б. Движения лицевых мышц: 1) в области лба: незначительные умеренные движения; 2) в области глаз: закрывается полностью с усилием; 3) в области рта: легкая слабость при максимальном усилии
IV	Паралич средней тяжести	А. Очевидная слабость и/или уродующая асимметрия; Б. Движения: 1) в области лба: отсутствуют; 2) в области глаз: не полностью закрывается; 3) в области рта: асимметрия при максимальном усилии
V	Тяжелый паралич	А. Едва заметные движения лицевой мускулатуры; Б. Асимметричное лицо в покое В. Движения: 1) в области лба: отсутствуют; 2) в области глаз: не полностью закрывается
VI	Тотальный паралич	Отсутствуют всякие движения мимической мускулатуры

Результаты и обсуждение

Изучение демографических характеристик и давности заболевания показало, что больных, страдающих НЛН, с длительностью более чем 23 дня было больше, чем больные с длительностью до 23 дней. Общее число больных мужского пола оказалось в 1,5 раза больше, чем женского пола (табл. 2).

Наблюдение за больными продолжалось в течение трех месяцев с сопоставлением динамики восстановления двигательной активности и результатов ЭНМГ в пораженной мимической мускулатуре. Как видно из полученных результатов, у больных с давностью до 12 дней (1-я подгр.) и более чем 23-дневным анамнезом заболевания (2-я подгр.),

получавших, наряду со стандартной терапией препаратом кентрон, отмечался достоверный регресс двигательных расстройств, восстановление активности мимических мышц пораженной половины лица. Динамика восстановления утраченных функций мимических мышц начиналась к 7-10-му дню у больных 1-й подгруппы и к 10-12-му дню у больных 2-й подгруппы, в то время как в контрольной группе подобное восстановление наблюдалось к 20-22-му дню терапии. В конце третьего месяца лечения появлялись первые симптомы формирования контрактуры пораженных мимических мышц, которые соответствовали легкой степени контрактуры по классификации С.А. Waterman с учетом роли гипертонусов мимической мускулатуры по Г.А. Иваничеву [1]. Исходя из этой классификации, при легкой степени контрактуры выявляется периодическое ощущение натянутости лица, незначительные спонтанные боли, асимметрия лица, выявляемые лишь при функциональных пробах, минимальные синкинезии. При пальпации определяются гипертонусы в какой-то одной мышце, выявляется слабая болезненность при растяжении пораженной мышцы.

Таблица 2

Распределение пациентов по демографическим характеристикам и давности заболевания, абс. (%)

Характеристика	Группа		
	конт рольная	основная	
		1-я подгр.	2-я подгр.
Число больных	20 (38,4)	11 (34)	21 (66)
Мужчины	12 (60)	8 (73)	10 (48)
Женщины	8 (40)	3 (27)	11 (52)
Длительность заболевания, день	16 и более	не более 12	более 23
Средняя длительность заболевания, день	18,2±2,9	11,3±3,2	22,4±2,7

Эти симптомы имели место у 7 (35%) пациентов контрольной группы, у 1 (9,1%) больного 1-й и у 2 (9,5%) – 2-й подгруппы, то есть всего у 18,6% больных основной группы. При этом предложенная схема терапии была в 2 раза эффективнее стандартного лечения. Полное восстановление в течение 5-месячного курса терапии в 1-й подгруппе наступило у 9 (82%) пациентов, во 2-й – у 16 (76,1%), то есть у 24 (75%) больных основной группы, и только у 6 (30,0%) больных контрольной группы.

У больных с хорошими и удовлетворительными результатами лечения наблюдалось уменьшение степени пареза, восстановление надбровного рефлекса на пораженной стороне лица, восстановление движений мимических мышц, что подтверждалось данными неврологического осмотра и инструментального исследования.

Наиболее информативный метод определения прогноза заболевания – электронейромиография. Оптимальный срок проведения ЭНМГ лицевого нерва – 10-14-й день от начала заболевания, когда

отмечалась наиболее высокая корреляция между клинической картиной и показателями ЭНМГ [4,5]. Наиболее чувствительными и объективными параметрами ЭНМГ для оценки функционального состояния и уровня поражения лицевого нерва являются амплитуда М-ответа и величина дистальной латентности. Показатели ЭНМГ можно использовать и для определения эффективности лечения и прогноза восстановления функции лицевого нерва, однако каждый из этих показателей специфичен для определенного периода заболевания.

Так, при анализе данных ЭНМГ значительное снижение амплитуды М-ответа регистрировалось у больных с выраженной степенью поражения лицевого нерва, умеренное снижение амплитуды М-ответа имело место у больных с умеренной степенью. У всех больных отмечалось удлинение латентности М-ответа. После курса лечения препаратом кентрон достоверно уменьшалась длительность латентного периода, увеличивалась скорость проведения импульса, возрастала амплитуда и нормализовалась форма М-ответа, что свидетельствовало о процессах ремиелинизации нерва и улучшении аксонального тока. После курса лечения препаратом кентрон уменьшились признаки аксонопатии, в целом увеличилась амплитуда М-ответов (табл. 3).

Таблица 3

Показатели ЭНМГ до и после лечения препаратом кентрон

Показатель	Лечение	
	до	после
Латентность (ms)		
Orbicularis oculi	3,52±0,24	3,06±0,29
Nasalis	3,48±0,27	2,94±0,25
Orbicularis oris	4,27±0,19	3,76±0,24
Амплитуда М-ответа (mV)		
Умеренная степень поражения		
Orbicularis oculi	1,44±0,13	1,97±0,35
Nasalis	1,4±0,15	1,95±0,25
Orbicularis oris	1,59±0,24	2,01±0,25
Амплитуда М-ответа (mV)		
Выраженная степень поражения		
Orbicularis oculi	0,85±0,14	1,27±0,17
Nasalis	0,68±0,1	1,1±0,32
Orbicularis oris	0,73±0,14	1,23±0,28

Препарат кентрон – лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий, в состав которого входят цитидин и уридин. Действие каждого из входящих в состав препарата компонентов, неоднократно изученное и описанное, потенцируется при одновременном введении. Цитидин участвует в синтезе комплекса липидов, образующих нейрональную мембрану, главным образом, сфингомиелин – основной компонент миелиновой оболочки. Кроме того, играет важную роль в образовании нуклеиновых кислот и белков, являющиеся основными элементами клеточного метаболизма. Уридин

участвует как кофермент в синтезе гликолипидов, нейрональных структур и миелиновой оболочки. Кентрон принимает участие в синтезе фосфолипидов и гликолипидов, являющиеся основными структурными единицами миелиновой оболочки и других нервных структур. Активируя метаболические процессы в нервных клетках, обеспечивает восстановление миелиновой оболочки и функциональную активность нервной клетки.

Выводы

1. Применение препарата кентрон в комплексном лечении невропатии лицевого нерва позволяет улучшить результаты, добиться выраженного уменьшения пареза мышц лица, а в острой стадии – полного восстановления движений мимических мышц в короткие сроки.

2. Кентрон показал себя эффективным препаратом в отношении невропатии лицевого нерва независимо от давности заболевания и начала лечения. Эффективность препарата возрастала при раннем назначении и определялась уменьшением сроков полного восстановления до 7-10 дней.

3. При назначении кентрона мы не наблюдали развития контрактур. Кентрон улучшает проводимость по моторным волокнам лицевого нерва, воздействует на измененные патологическим процессом нервные волокна, что подтверждается и клинической картиной.

Литература

1. Иваничев Г.А. Контрактура мимической мускулатуры. – Казань, 1992.
2. Лейдерман Н.Е., Щекина Р.В., Зайончковская И.М., Кочетков А.В. Невропатия лицевого нерва: оптимизация диагностики и лечения // Мед. вестн. МВД. – 2013. – №1 (62).
3. Орлова О.Р., Мозолевский Ю.В., Саксонова Е.В. Невропатия лицевого нерва (паралич Бэлла) // Лечение заболеваний нервной системы. – 2011. – №2 (7).
4. Рабиева М.М., Рустамов С.Г., Гончарова О.Ю. Применение препарата катадолон при лечении невропатии лицевого нерва, осложненной контрактурой мимических мышц с патологическими синкинезиями // Науч.-практ. журн. ТИППМК. – 2013. – №2.
5. Савицкая Н.Г., Янкевич Д.С., Остафийчук А.В., Павлов Э.В. Электромиография: прогноз и оценка эффективности терапии при параличе Белла // Неврол., нейропсихиатр., психосоматика. – 2011. – №3. – С. 60-64.

6. Уринов М.Б., Ахророва Ш.Б. Идиопатическая невропатия лицевого нерва у мужчин и женщин // Неврология. – 2008. – №3-4. – С. 186.

7. Уринов М.Б., Гафуров Б.Г. Распространенность и гендерные особенности идиопатических форм прозоплегических и прозопалгических синдромов // Неврология. – 2019. – №4. – С. 52-53.

8. Уринов М.Б., Рахматова Д.И. Ўткир юз нерви невротиясида электростимуляциянинг аҳамияти // Неврология. – 2014. – №4.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА КЕНТРОН ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ НЕВРОПАТИИ ЛИЦЕВОГО НЕРВА

Рахматова Д.И.

Цель: оценка эффективности препарата кентрон при тяжелых формах невропатии лицевого нерва.

Материал и методы: в исследование включены 52 (100%) пациента с тяжелыми степенями НЛН. Из них 32 (61,5%) получали стандартную терапию с добавлением препарата с метаболическим эффектом кентрон по 5,0 мл в/м 1 раз в сутки в течение 10 дней (основная группа), 20 (38,4%) пациентов группы сравнения получили стандартную терапию, включающую ангиопротекторы, противовоспалительные препараты, улучшающие реологию крови, физиопроцедуру и лечебную гимнастику. **Результаты:** кентрон улучшает проводимость по моторным волокнам лицевого нерва, воздействует на измененные патологическим процессом нервные волокна, что подтверждается и клинической картиной. Применение кентрона в комплексном лечении невропатии лицевого нерва позволяет улучшить результаты, добиться выраженного уменьшения пареза мышц лица, а в острой стадии – полного восстановления движений мимических мышц в короткие сроки. При назначении кентрона мы не наблюдали развития контрактур. **Выводы:** кентрон – эффективный препарат для лечения невропатии лицевого нерва независимо от давности заболевания и начала лечения. Эффективность препарата возрастала при раннем назначении и определялась уменьшением сроков полного восстановления до 7-10 дней.

Ключевые слова: невропатия лицевого нерва, контрактура, электронейромиография, кентрон.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗНОМ КОКСИТЕ У ЛИЦ ИЗ ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ РЕГИОНОВ

Рустамов Ф.Х., Назиров П.Х.

ЭКОЛОГИК ЖИХАТДАН НОҚУЛАЙ БЎЛГАН ҲУДУДЛАРДА ЯШОВЧИ ОДАМЛАРДА СИЛ КОКСИТИНИНГ ЧАНОҚ-СОН БЎҒИМИНИ ЭНДОПРОТЕЗЛАШ АМАЛИЁТИ НАТИЖАЛАРИ

Рустамов Ф.Х., Назиров П.Х.

RESULTS OF HIP REPLACEMENT WITH TUBERCULOSIS COXITIS IN PEOPLE FROM ENVIRONMENTALLY DISADVANTAGED REGIONS OF UZBEKISTAN

Rustamov F.X., Nazirov P.X.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии

Мақсад: Ўзбекистоннинг Орол бўйи ва бошқа минтақалардан бўлган беморларда сил кокситининг кечиши ва чаноқ-сон бўғимини эндопротезлаш амалиёти натижаларини ўрганиш ва таққослаш **Материаллар ва усуллар:** РИФваПИАТМ клиникасида, 2013-2018 йиллар мобайнида Ўзбекистоннинг Орол бўйи (Қорақалпоғистон Республикаси ва Хоразм вилояти) ва бошқа минтақалардан бўлган 53 нафар чаноқ-сон бўғими сили касаллиги билан оғриган беморларда сил касаллигининг кечиши ва беморларда бажарилган чаноқ-сон бўғимини тотал эндопротезлаш жарроҳлик амалиётларининг натижалари таққосланди ва ўрганилди. **Натижалар:** олиб борилган текширув натижаларига асосан Орол бўйи минтақалардан бўлган беморлар гуруҳида касалликнинг кечиши ва чаноқ-сон бўғими фаолиятида чуқур ўзгаришлар бўлиши ёки бўғим фаолиятининг бутунлай бузилиши кузатилди. Экологик жиҳатдан қулай минтақалардан бўлган беморларда бўғим ҳаракати чегараланган ҳолда фаолиятининг қисман сақланиб қолиши аниқланди. Касалликнинг клиник кечиши бирламчи симптомлар пайдо бўлгандан то касаллининг авж олишига қадар 12-14 ой мобайнида аста секинлик билан ривожланиб борган. **Хулоса:** олинган натижаларга асосан Ўзбекистоннинг экологик жиҳатдан ноқулай бўлган минтақаларида яшовчи сил коксити билан оғриган беморларни бошқа минтақалардан бўлган беморлар билан таққослаган ҳолда шуни айтиш мумкинки, чаноқ-сон бўғимларида чуқур ва кўпол деструктив ўзгаришлар, асоратланган клиник кечишлар ва даволаниш муддатининг давомийлиги узок бўлиши кузатилди.

Калит сўзлар: сил коксити, чаноқ-сон бўғими, тотал эндопротезлаш.

Intact – Compare to study the features of the course of tuberculosis coxitis and the results of hip replacement in patients from the Aral Sea regions and other regions of Uzbekistan. **Materials and methods:** In the clinic, the RSSPMC of Phthisiology and Pulmonology, the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan during 2013-2018, 53 operations were performed on total arthroplasty for patients with hip tuberculosis in order to study and compare the characteristics and results of hip arthroplasty in patients with devices and patients from other regions of Uzbekistan. **Results:** in patients from the Aral Sea region there were deep disturbances or a complete lack of joint function. The remaining patients who came from ecologically safe regions had a partial preservation of joint function with limited range of motion. Clinically, the disease was characterized by a protracted gradual onset. **Output:** Based on the results obtained, it can be argued that patients with tuberculosis lesions of the hip joint from ecologically disadvantaged regions of Uzbekistan have a relatively deep and extensive destructive disorder, an complicated clinical course and, correspondingly, increased recovery time.

Keywords: Tuberculosis coxitis, hip joint, total arthroplasty.

Республика Каракалпакстан на протяжении последних десятилетий остается зоной экологической катастрофы, связанной с высыханием Аральского моря. У населения этого региона среди вновь выявляемых форм внелегочной локализации на костно-суставной туберкулез приходится более трети случаев, при этом наибольший удельный вес составляют распространенные процессы в позвоночнике и крупных суставах, формирующие длительную и стойкую утрату трудоспособности [1,2,8,9]. В четверти случаев костно-суставного туберкулеза в процесс вовлекается тазобедренный сустав. Пока процесс локализуется в толще губчатой костной ткани, костей, составляющих тазобедренный сустав, в виде первичного фокуса, диагностика его крайне затруднена ввиду минимальных клинических проявлений, а после перехода процесса в полость сустава заболевание проходит под маской асептического некроза,

остеоартроза, неспецифических и аутоиммунных артритов, а также опухолей этой локализации [2-4,7].

Вызывает озабоченность увеличение заболеваемости туберкулезом, которая составляет 106,3 на 100 тыс. населения, что на 50% выше, чем в среднем по республике. Причем в последние годы наблюдается неблагоприятная эпидемиологическая тенденция как в целом по туберкулезу, так и по внелегочному, в частности костно-суставной локализации. Заболеваемость туберкулезом выросла на 42,4%, в том числе костно-суставным туберкулезом – на 51,8%. Вышеуказанное становится причиной поздней диагностики туберкулезных кокситов, зачастую осложненных его форм, что в свою очередь приводит к инвалидизации 76% больных [1].

Трудности и многочисленные ошибки дифференциальной диагностики специфических процессов, а также низкая эффективность консервативного и хирургического лечения не даёт оснований для оптимистического

прогноза развития эпидемиологической ситуации по костно-суставному туберкулезу на ближайшие годы. Это особенно проявляется в отдельных сельских районах Узбекистана, в частности в Республике Каракалпакстан, где произошла экологическая катастрофа [3-5,10].

Эндопротезирование тазобедренного сустава с каждым годом находит все более широкое применение во фтизиоортопедии. Это оперативное вмешательство позволяет больному избавиться от постоянной боли, восстановить движения в суставе и вернуться к полноценному образу жизни. Однако в современной медицине с ростом количества этих вмешательств наблюдается значительное количество осложнений, что заставляет ведущих фтизиоортопедов исследовать данную проблему и разрабатывать пути профилактики возможных негативных последствий операции [5,6].

Цель исследования

Сравнительное изучение особенностей течения туберкулезного коксита и результатов эндопротезирования тазобедренного сустава у больных, проживающих в Приаралье и в других регионах Узбекистана.

Материал и методы

В клинике РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии МЗ Республики Узбекистан в течение 2013-2018 гг. выполнено 53 операции тотального эндопротезирования лицам, перенесшим туберкулёз тазобедренного сустава. Из них 13 (24,5%) больных из Приаралья (Республика Каракалпакстан и Хорезмская область, 1-я группа) и 40 (75,4%) больных из других регионов Узбекистана (2-я группа). Среди больных мужчин было 34 (60,3%), женщин 19 (39,6%). Возраст оперированных – от 21 года до 72 лет (37 ± 6 лет). В комплекс обследования больных входили оценка ортопедического статуса, клинико-биохимические анализы, рентгенограммы грудной клетки. Обязательным исследованием для больных с поражением тазобедренного сустава была обзорная рентгенограмма костей таза и обоих тазобедренных суставов, МСКТ или МРТ (Siemens 1,5 Tesla) пораженных суставов. Всем больным, на фоне патогенетических средств назначали режим противотуберкулезной терапии, включающий: изониазид 5-10 мг/кг, рифампицин 15-25 мг/кг, этамбутол 15-25 мг/кг и пиразинамид 15-20 мг/кг массы тела. При наличии устойчивости МБТ к рифампицину или устойчивости к первому ряду назначали препараты второго ряда. Цифровые материалы обработаны методами вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

Общеклинические исследования выявили у больных из Приаралья отклонения от нормы в функции печени (АСТ – $0,80\pm 0,20$ ммоль/л; АЛ – $1,2\pm 0,30$ ммоль/л; общ. билирубин – $23,4\pm 2,5$ мкмоль/л), снижение уровня гемоглобина в среднем до $108,0\pm 10,0$ г/л. СОЭ в среднем составляла 25 ± 5 мм/ч, содержание фибриногена – $7,6\pm 2,8$ г/л. У пациентов 2-й группы уровень АСТ был равен $0,48\pm 0,20$ ммоль/л; АЛТ – $0,74\pm 0,30$ ммоль/л; общ. билирубин – $22,8\pm 2,5$ мкмоль/л. Содержание гемоглобина в среднем составляло 106 г/л $\pm 10,0$, СОЭ – 16 ± 5 мм/ч, уровень фибриногена в среднем был равен $6,9\pm 2,1$ г/л.

Клинически болезнь у 13 пациентов 1-й группы из Приаралья проявлялась глубокими нарушениями либо полным отсутствием функции сустава. Рентгенологически у 3 пациентов отмечалось поражение вертлужной впадины, у 2 обследованных имелась деструкция в головке бедренной кости, у остальных – полное выпадение функции сустава за счет полного рассасывания головки и шейки бедренной кости с секвестрацией вертлужной впадины, инфильтрацией и формированием абсцессов и свищей (рис. 1, 2).



а



б

Рис. 1. Обзорная рентгенограмма костей таза до (а) и после (б) операции тотального эндопротезирования правого тазобедренного сустава. Д-з: Туберкулёз правого тазобедренного сустава. Постартритическая стадия, фаза затихание. Осл. Контрактура, нарушение функции сустава.

При этом давность заболевания варьировала от 2-х до 5 месяцев с момента появления боли в суставе до разгара, когда пациент испытывает нестерпимую боль, плохо купируемую приемом анальгетиков (НПВС). У 8 пациентов поводом для их обращения за медицинской помощью послужило появление свища.

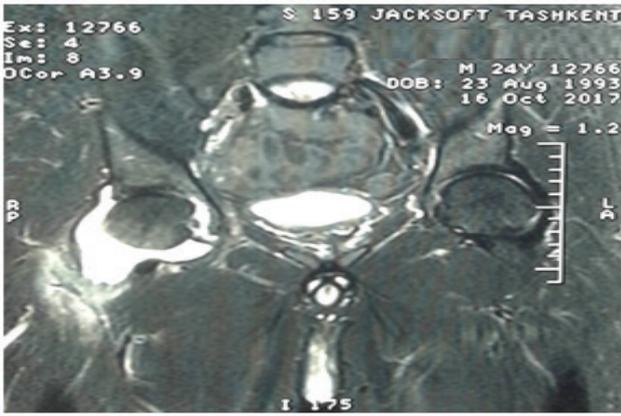


Рис. 2. МРТ-исследование костей таза. Туберкулез правого тазобедренного сустава. Артритическая стадия, активная фаза.

У остальных 40 больных 2-й группы, проживающих в экологически благополучных регионах, функция сустава была частично сохранена с ограничением объема движений. Клинически заболевание

характеризовалось затяжным постепенным началом, от момента появления первых симптомов до разгара прошло 12-14 месяцев. При этом, несмотря на давность процесса, деструкция в суставе имела ограниченный характер (рис. 3).

Осложнения: Параартикулярный абсцесс правого тазобедренного сустава, свищ.

После установления диагноза туберкулезного коксита, при стабилизации процесса на фоне противотуберкулезной терапии, пациентам проводилось тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава боковым доступом с использованием двухполюсных эндопротезов: **De Puy** – в 11 случаях, **Johnson&Johnson** (США) – в 9, **Zimmer** (Германия) – в 7, **Aescular** – в 3 с, **B. Braun** – 5, а также эндопротезы китайского производства **Titan Med** – 18 случаях. Выбор типа эндопротеза осуществлялся с учетом деструктивных изменений сустава, состояния костной структуры, соматического состояния, возраста и массы тела больного.



Рис. 3. Обзорная рентгенограмма костей таза до (а) и после (б) операции тотального эндопротезирования левого тазобедренного сустава. Туберкулёзный коксит слева. Постартритическая стадия, фаза затихание. Осл. Контрактура и нарушение функции левого тазобедренного сустава.

Обсуждение

Показаниями к операции являлись нарушение и/или отсутствие функции сустава, укорочение нижней конечности на стороне поражения от 3,0 до 7,5 см, выраженный болевой синдром. У 34 (64,1%) больных с поражением тазобедренного сустава туберкулезом отмечались сильные боли в области тазобедренного сустава даже в «покое», остальные пациенты испытали боли в основном при нагрузке, и

только 9 (17%) больных не ощущали боли из-за полного рассасывания головки и шейки бедренной кости. Клинические проявления пораженного сустава выражались в резкой гипотрофии мышц бедра и голени, контрактурах и резком ограничении движений в пораженном суставе. Движения в суставе после операции восстанавливались уже в первые сутки. Ходьбу с помощью костылей рекомендовали начинать на 5-7-е сутки (табл.).

Таблица

Группа	Сторона поражения			Укорочение конечности >2 см		Преобладающая контрактура		
	D	S	D&S	абс.	отн.	ограничение сгибания >90°	ограничение ротации	ограничение приведения и отведения
1-я	n=7	n=5	n=1	n=4	n=5	n=10	n=9	n=11
				n=9				
2-я	n=23	n=17	-	n=9	n=7	n=21	n=18	n=25
				n=16				

Выводы

1. У пациентов с туберкулезным поражением тазобедренного сустава из экологически неблагополучных регионов Узбекистана (Приаралье) от-

мечаются сравнительно глубокие и обширные деструктивные нарушения, осложненное клиническое течение, что влияет на сроки выздоровления.

2. Эндопротезирование тазобедренного сустава у пациентов с туберкулезным коксартрозом позволяет восстановить опорно-двигательную функцию нижней конечности и значительно улучшить качество жизни.

Литература

1. Агзамов Р.А., Стояновский Э.А., Хамракулов Р.Ш. Изучение заболеваемости туберкулеза среди животноводов и членов их семей в сельских районах Узбекистана // Вопросы борьбы с туберкулезом человека и животных. – Ташкент: Медицина УзССР, 1984. – С. 52-56.
2. Джураев Б.М. Заболеваемость особенности клинического течения и эффективность лечения костно-суставного туберкулеза в зоне Приаралья: Дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 1993. – 21 с.
3. Махмудова З.П., Назиров П.Х., Джураев Б.М. Эффективность реабилитационных мероприятий при эндопротезировании тазобедренного сустава больных с последствием туберкулезного коксита // Мед. журн. Узбекистана. – 2015. – №6. – С. 21-24.
4. Назиров П.Х., Рустамов Ф.Х. Клинико-рентгенологическое проявление туберкулезного коксита // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2016. – №6. – С. 296-300.
5. Рустамов Ф.Х., Назиров П.Х. Диагностика туберкулезного коксита // Вестн. ТМА. – 2017. – №2. – С. 98-101.
6. Сердобинцев М.С., Бердес А.И., Кафтирев А.С., Наконечный Г.Д. Социально-медицинская эффективность репаративных операций при прогрессирующем туберкулезе тазобедренного сустава // Пробл. туб. и бол. легких. – 2008. – №12. – С. 54-61.
7. Шеремет А.В., Гришко А.Н. Эпидемиология внелегочного туберкулеза в Северо-Западном федеральном округе, 1971-2004 гг. // Актуальные вопросы выявления, диагностики и лечения внелегочного туберкулеза: Науч. тр. Всерос. науч.-практ. конф. – СПб, 2006. – С. 50-54.
8. Agashe V, Shenai S. et al. Osteoarticular tuberculosis – diagnostic solutions in a disease endemic region // J. Infect. Dev. Crites. – 2009. – Vol. 3, №7. – P. 511-516.
9. Hutubessy R. The cost and cost-effectiveness of tuberculosis control in the Russian Federation: evidence from Ivanovo, Kemerovo, Orel and Samara // Bul. WHO. – 2005. – Vol. 83, №3.
10. Klein H., Seeger J., Schleicher I. Tuberculous coxitis: diagnostic problems and varieties of treatment: a case report // Open. Orthop J. – 2012. – Vol. 6. – P. 445-448.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗНОМ КОКСИТЕ У ЛИЦ ИЗ ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ РЕГИОНОВ

Рустамов Ф.Х., Назиров П.Х.

Цель: сравнительное изучение особенностей течения туберкулезного коксита и результаты эндопротезирования тазобедренного сустава у больных, проживающих в Приаралье и в других регионах Узбекистана. **Материал и методы:** в клинике РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии МЗ Республики Узбекистан в 2013-2018 гг. выполнено 53 операции тотального эндопротезирования лицам, перенесшим туберкулёз тазобедренного сустава. **Результаты:** у пациентов из Приаралья отмечались глубокие нарушения либо полное отсутствие функции сустава. У остальных пациентов, обратившихся из экологически благополучных регионов, имелось частичное сохранение функции сустава с ограничением объема движений. Клинически заболевание характеризовалось затяжным постепенным началом. **Выводы:** у пациентов с туберкулезным поражением тазобедренного сустава из экологически неблагополучных регионов Узбекистана (Приаралье) отмечаются сравнительно глубокие и обширные деструктивные нарушения, осложненное клиническое течение, что соответственно удлиняет сроки выздоровления.

Ключевые слова: туберкулезный коксит, тазобедренный сустав, тотальное эндопротезирование.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДИСБИОЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЛОССИТОМ

Серазетдинова А.Р., Кириллова В.П., Трунин Д.А., Султанова Н.И., Лямин А.В., Постников М.А.

VIRUSLI GLOSSITLI BEMORLARDA OG'IZ SHILLIQ QAVATINING DISBIOZINI TUZATISH SAMARADORLIGINI BAHOLASH

Serazetdinova A.R., Kirillova V.P., Trunin D.A., Sultanova N.I., Lyamin A.V., Postnikov M.A.

TO ASSESS THE EFFECTIVENESS OF CORRECTION OF DYSBIOSIS OF THE ORAL MUCOSA IN PATIENTS WITH VIRAL GLOSSITIS

Serazetdinova A.R., Kirillova V.P., Trunin D.A., Sultanova N.I., Lyamin A.V., Postnikov M.A.

Самара, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Maqsad: virusli glossitli bemorlarda og'iz shilliq qavatining disbiozini tuzatish samaradorligini baholash. **Material va usullar:** asosiy guruh EBV tufayli glossit tashxisi qo'yilgan 40 bemordan iborat edi. U erda 30 ayol, 10 erkak, bemorlarning yoshi – 32 dan 68 yoshgacha. Tekshirish guruhiga surunkali takrorlanadigan gerpetik stomatitli 38 bemor kirdi, ulardan 20 nafari ayollar, 18 nafari 47 yoshdan 70 yoshgacha bo'lgan erkaklar edi. **Natijalar:** dastlabki kasallikni muvaffaqiyatli davolash uchun yoki og'iz shilliq qavatining boshqa patologiyalari qo'ziqorin, bakterial, virusli nosologiyada shubha qilingan bo'lsa, og'iz shilliq qavatidan olingan mikrobiologik tekshiruv zarur. Mavjud dysbiozni aniqlash davolash rejimini tanlashda xatolardan qochishga va infeksiyani umumlashtirish, asoratlarning rivojlanishiga o'z vaqtida yo'l qo'ymaslik imkonini beradi. Dysbiotik holatni tuzatish makroorganizmga yumshoq munosabatda bo'lishni talab qiladi va ba'zi bakteriofaglarni, mahalliy immunomodulyatsion dorilarni tanlash, tegishli mutaxassis-larga murojaat qilish va simbiotik preparatlar bilan almashtirish terapiyasi bilan cheklangan bo'lishi kerak. **Xulosa:** og'iz bo'shlig'i shilliq qavatining disbiozini bakteriyofaglar yordamida tuzatish uchun tanlangan sxemasi klinik va laboratoriya samarali va antimikrobiyal vositalar bilan birgalikda shunga o'xshash sxema bilan taqqoslaganda juda samarali.

Kalit so'zlar: herpes virusi, Epstein – Barr virusi, glossit, disbioz, bakteriofaglar, antibiotiklarga qarshilik.

Objective: To evaluate the effectiveness of the correction of dysbiosis of the oral mucosa in patients with viral glossitis. **Material and methods:** The main group consisted of 40 patients with a diagnosis of glossitis due to EBV. There were 30 women, 10 men, the age of patients - from 32 to 68 years. The control group consisted of 38 patients with chronic recurrent herpetic stomatitis, of which 20 were women and 18 were men aged 47 to 70 years. **Results:** For successful treatment of the initial disease or if other pathology of the oral mucosa is suspected of fungal, bacterial, viral nosology, a microbiological examination of the smear taken from the oral mucosa is necessary. Identification of existing dysbiosis will help to avoid mistakes in choosing a treatment regimen and timely prevent the generalization of infection, the development of complications. Correction of a dysbiotic state requires a gentle attitude to the macroorganism and should be limited to the choice of certain bacteriophages, local immunomodulating drugs, referral to appropriate specialists and further substitution therapy with symbiotic drugs. **Conclusions:** The selected scheme for correcting dysbiosis of the oral mucosa by bacteriophages is clinically and laboratory effective and absolutely sparing compared to a similar scheme in combination with antimicrobial agents.

Key words: herpes virus, Epstein – Barr virus, glossitis, dysbiosis, bacteriophages, antibiotic resistance.

Современные исследования убедительно свидетельствуют о наличии тесной опосредованной взаимосвязи между балансом микрофлоры и риском развития различных патологических состояний, в первую очередь вирус-обусловленных [2,5]. Вырабатываемые микроорганизмами нуклеотические энзимы (ДНК-азы и РНК-азы) растворяют вирусную нуклеиновую кислоту независимо от вида вируса, создавая так называемое «буферное звено» между макроорганизмом и вирусами, в частности между высоко распространенным вирусом герпеса (особенно IV типа, Эпштейна – Барр – ВЭБ) [3,4,8]. При разрушении этого биологического барьера развивается дисбиоз. Наряду с вышесказанным, с каждым годом в развитых странах мира увеличивается процент антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, устойчивость которых определяется уже на уровне генома [1,6,7].

Цель исследования

Оценка эффективности коррекции дисбиоза слизистой оболочки полости рта у больных вирусным глосситом.

Материал и методы

Основную группу составили 40 больных с диагнозом глоссит, обусловленным ВЭБ. Женщин было 30, мужчин 10, возраст больных – от 32 до 68 лет. Контрольную группу составили 38 пациентов с хроническим рецидивирующим герпетическим стоматитом, из них 20 женщин и 18 мужчин в возрасте от 47 до 70 лет.

Диагнозы были подтверждены клиническими и лабораторными исследованиями (Патент на изобретение № 2612120 от 02.03.2017 г. «Способ диагностики глоссита, обусловленного поражением вирусом Эпштейна – Барр»). Общесоматической патологии на момент ведения у больных не выявлено.

У пациентов обеих групп на фоне основного заболевания был предположительно был диагностирован дисбиоз слизистой оболочки полости рта.

Поскольку он не является отдельной нозологической единицей, то его специфические клинические признаки отсутствуют. В итоге лабораторная диагностика является неотъемлемой частью установления дисбиотического состояния, сопровождающего и усложняющего течение основного заболевания.

У всех больных изучаемой группы были выявлены специфические признаки глоссита: жалобы на постоянную боль и жжение в языке, не связанные с приемом пищи, наличие плотного, бело-желтого, не удаляемого при поскабливании шпателем налета на дорсальной поверхности языка; неприятный запах изо рта; гиперплазия грибовидных, желобоватых, нитевидных и листовидных сосочков языка; гиперплазия лимфоидной ткани у корня языка. Пальпация слюнных желез безболезненна, консистенция преимущественно подчелюстных желез пастозна, количество отделяемой слюны резко снижено (слюна прозрачная, пенистая, повышенной вязкости) или отсутствует.

Больные контрольной группы на момент обследования предъявляли жалобы на периодически возникающие на слизистой оболочке щек и губ единичные болезненные афты, неприятный запах изо рта. При осмотре обнаруживали единичные афты на слизистой оболочке щек, губ (с венчиком гиперемии гиперемизированном основании, слабоболезненные при пальпации), умеренно выраженный бело-желтый налет в области дорсальной поверхности языка, не снимаемый при поскабливании шпателем, гипертрофированные листовидные сосочки языка. Пальпация слюнных желез безболезненна, количество и качество отделяемой слюны без признаков патологии.

Для диагностики глоссита, обусловленного ВЭБ, и хронического рецидивирующего герпетического стоматита проводили ПЦР-диагностику слюны на ДНК вируса герпеса соответственно I, II и IV типов.

Для микробиологического исследования пробы со слизистой оболочки ротовой полости брали утром натощак до приема пищи после утреннего туалета ротовой полости (после чистки зубов пастой без бактерицидных или бактериостатических добавок) и ополаскивания рта теплой кипяченой водой. Для сбора материала использовали зонд-тампоны из транспортировочных пробирок со средами для хранения и транспортировки биологического материала для микробиологического исследования. Материал собирали сухим стерильным ватным зонд-тампоном тщательно со слизистой оболочки щек, основания языка и десен. В лаборатории осуществляли посевы на плотные универсальные хромогенные среды, кровяной агар, агар Сабуро, шоколадный агар. Посевы инкубировали в течение 24-48 часов. Выросшие колонии идентифицировали с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии.

Для лечения изучаемых патологических состояний предпочтение отдавали противовирусным и симптоматическим препаратам в соответствии с протоколом ведения больных с вирусными заболеваниями слизистой оболочки полости рта.

Для коррекции дисбиоза слизистой оболочки полости рта пациентам изучаемой группы назначали соответствующие бактериофаги, местно и системно в течение 10 дней. Являясь специфическими по своей природе, они прицельно воздействуют на условно-патогенную флору, не нарушая естественного состава микробиоты. В случае обнаружения толстокишечной флоры, бактериофаги к которой в настоящее время еще не разработаны, ограничивались выбором дезинтоксикационных и местных иммуномодулирующих препаратов, отправляли на консультацию к гастроэнтерологу, ввиду выраженной генерализации дисбиоза желудочно-кишечного тракта.

Пациентам контрольной группы для коррекции дисбиоза назначали противомикробные препараты (в соответствии с результатами антибиотикорезистентности, внутрь) курсом 5-7 дней и соответствующие бактериофаги внутрь. Прототипом выбранной схемы лечения являлся «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» от 09.06.2003 г. Приказ Минздрава РФ № 231 об утверждении отраслевого стандарта.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием статистических программ Review Manager, а в них – четырехпольных таблиц, которые позволяли вычислять взвешенные (относительно размера включенного в анализ исследования) величины показателей и их доверительные интервалы. Статистическая значимость различий для проверки гипотезы о связи двух качественных признаков в группах обследованных рассчитывалась непараметрическими методами критерия χ^2 -квадрата с поправкой Йетса или точного критерия Фишера (если в клетках таблицы сопряженности 2×2 числа меньше 5). Составляли таблицу сопряженности, в которой приводили возможные неблагоприятные исходы, свидетельствующие о недостаточной эффективности фармакотерапии.

Результаты и обсуждение

ПЦР-диагностика вирусов герпеса показала преимущественно сохранение специфичности каждого из них по локализации исходного очага поражения – глоссит был обусловлен вирусом герпеса IV типа, герпетический стоматит – вирусом герпеса I, II типов.

У 80% пациентов основной и у 40% – контрольной группы диагностирован дисбиоз, характеризующийся многообразием микрофлоры, нетипичной для слизистой оболочки полости рта (табл. 1). При этом значительно выраженный дисбиоз у больных основной группы обусловлен, в первую очередь, иммунотропностью вируса Эпштейна – Барр. Дисбаланс, развивающийся в микробиоте слизистой оболочки полости рта на фоне местной иммуносупрессии, характеризуется преобладанием именно условно-патогенной флоры, зачастую из других микросистем организма и в значительной концентрации роста.

Через 14 дней после начала лечения 60% пациентов основной и 21% – контрольной группы отмечали улучшение самочувствия, уменьшение налета на дорсальной поверхности языка. При клиниче-

ском осмотре пациентов изучаемой группы сохранялась гиперплазия грибовидных, желобоватых и листовидных сосочков языка; гиперплазия лимфоидной ткани у корня языка.

Таблица 1
Условно-патогенная микрофлора, выделенная со слизистой оболочки полости рта больных, %

Условно-патогенный микроорганизм	Группа		КОЕ на тампон
	Основная	Контрольная	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	65	40	105-106
<i>Klebsiella oxytoca</i>	40	10	
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	5	105
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20	10	105
<i>Streptococcus pyogenes</i>	45	-	103-106
<i>Escherichia coli</i>	40	10	104-106
<i>Enterococcus faecalis</i>	50	50	105-106
<i>Enterococcus faecum</i>	10	-	
<i>Enterobacter cloacea</i>	25	-	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	70	-	
<i>Acinetobacter schindleri</i>	10	-	
<i>Acinetobacter pittii</i>	50	20	
<i>Acinetobacter junii</i>	60	-	

При осмотре пациентов контрольной группы специфических признаков герпетического стоматита не выявлено однако 50% обследованных отмечали увеличение неприятного запаха из полости рта, периоды повышенной сухости в полости рта, обильный плотный налет на спинке языка. Объективно наблюдали сниженный тургор слизистой полости рта.

Как видно из результатов повторного микробиологического исследования соскоба со слизистой оболочки полости рта, коррекция дисбиоза оказалась эффективной у пациентов основной группы. В

контрольной группе возрастало количество толстокишечной флоры, появлялись грибы рода *Candida*.

При этом обязательным условием успешной коррекции дисбиоза является заместительная терапия «опустевших» микробных ниш нормофлорой. Поэтому каждую схему коррекции дисбиоза дополняли препаратами преимущественно симбиотического профиля, курс лечения не менее месяца. Вместе с тем наблюдалось и сохранение ряда микроорганизмов, обладающих выраженным патогенным действием, что требовало продолжения курса лечения у профильных специалистов.

По результатам выбранных схем коррекции дисбиоза слизистой оболочки полости рта составляли таблицу сопряженности, в которой приводили возможные неблагоприятные исходы, свидетельствующие о недостаточной эффективности фармакотерапии (табл. 2).

Таблица 2
Таблица сопряженности

Группа	Исследуемый эффект (исход), случаи недостаточной эффективности		
	есть	нет	всего
Основная	16 (А)	24 (В)	40 (А+В)
Контрольная	31 (С)	7 (D)	38 (С+D)

По результатам рассчитанных рекомендованных ключевых показателей (табл. 3) у пациентов с глосситом, обусловленным ВЭБ, которым проводилась терапия бактериофагами без назначения антимикробных препаратов по сравнению с пациентами с общепринятым вмешательством в виде сочетания антимикробных препаратов с бактериофагами случаи недостаточной эффективности (отсутствие клинической и микробиологической выраженности коррекции дисбиоза) наблюдались реже: соответственно в 40 и 81%. Снижение абсолютного риска равно 42% при доверительном интервале 20-58%. Это означает, что число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) с использованием предполагаемого нами вмешательства равно 2 (ДИ 2-5). Снижение относительного риска – 51% при ДИ 25-71%. Значения более 50% характеризует клинически значимый эффект. Отношения шансов 0,15 при ДИ 0,06-0,79, то есть риск возникновения неблагоприятных исходов значительно меньше.

Таблица 3
Ключевые показатели эффектов выбранных вмешательств у пациентов через 1 месяц после лечения

Группа	Показатель							
	ЧИЛ,%	ЧИК,%	СОР% 95%ДИ	САР% 95%ДИ	ЧБНЛ 95%ДИ	ОШ 95%ДИ	χ^2	P
<i>Все осложнения</i>								
Основная	40	81	51	42	2	0,15	6,78	p=0,009
Контрольная			25-71	20-58	2-5	0,05-0,42		

Таким образом, выбранная схема коррекции дисбиоза слизистой оболочки полости рта бактериофагами является клинически и лабораторно эффективной и абсо-

лютно щадящей по сравнению с аналогичной схемой в сочетании с антимикробными препаратами.

Заключение

Проделанная работа позволяет предложить следующие клинические рекомендации при дисбиозе слизистой оболочки полости рта больных глосситом, обусловленным ВЭБ:

В случае обнаружения клинической картины глоссита, обусловленного ВЭБ, необходимо его лабораторное подтверждение методом ПЦР-диагностики на ДНК вируса в слюне и серологическим исследованием на маркеры вируса в крови.

Для успешной терапии исходного заболевания или при подозрении на иную патологию слизистой оболочки полости рта грибковой, бактериальной, вирусной нозологии необходимо микробиологическое исследование мазка, взятого со слизистой оболочки полости рта. Выявление имеющегося дисбиоза позволит избежать ошибок в выборе схемы лечения и своевременно предотвратить генерализацию инфекции, развитие осложнений.

Коррекция дисбиотического состояния требует щадящего отношения к макроорганизму и должна ограничиваться выбором определенных бактериофагов, местных иммуномодулирующих препаратов, направлением к соответствующим специалистам и дальнейшей заместительной терапией препаратами симбиотического профиля.

Важно! Применение противомикробных, противогрибковых препаратов должно назначаться с большой осторожностью, строго по показаниям при генерализации процесса ввиду усугубления течения ими дисбиоза слизистой оболочки полости рта.

Литература

1. Доменюк Д. А., Зеленский В. А., Карслиева А. Г., Базиков И. А. Оценка микробиологического статуса у детей с аномалиями зубочелюстной системы по результатам бактериологических и молекулярно-генетических исследований // Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2014. – Т. 18, №4. – С. 344-348.
2. Иванова Л. А., Рединова Т. Л., Чередникова А. Б. Частота встречаемости неблагоприятных факторов и стоматологический статус у пациентов с дисбиозом полости рта // Институт стоматологии. – 2009. – Т. 91, №1. – С. 221-264.
3. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей. – СПб, 2006.
4. Редькин Ю. В., Любошенко Т. М. Роль и место российского препарата Панавир в комплексном лечении больных с инфекциями, вызванными цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна – Барр // Всерос. журн. для врачей всех специальностей. – 2007. – Т. 10, №2. – С. 117-120.
5. Романенко И. Г., Чепурова Н. И. Роль орального дисбиоза в развитии заболеваний полости рта // Эндодонтия today. – 2016. – Т. 13, №3. – С. 118-137.

6. Abbas A.K, Lichtman A.H., Pillai S. Specialized immunity et epithelial barriers and in immune privileged tissues // Cell. Mol. Immun. ELSEVIER Saunders. – 2015. – 535 p.

7. Nath S.G., Raveendran R. Microbial dysbiosis in periodontitis // J. Indian Soc. Periodontol. – 2013. – Vol. 17, №4. – P. 543-545.

8. Ohshima K., Kimura H., Yoshino T. et al. Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/ natural killer-cell lymph proliferative disorder (LPD) in children and young adults: overlap with chronic active EBV infection and infantile fulminant EBV T-LPD // Pathol. Int. – 2008. – Vol. 58. – P. 209-217.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДИСБИОЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЛОССИТОМ

Серазетдинова А.Р., Кириллова В.П., Трунин Д.А., Султанова Н.И., Лямин А.В., Постников М.А.

Цель: оценка эффективности коррекции дисбиоза слизистой оболочки полости рта у больных вирусным глосситом. **Материал и методы:** основную группу составили 40 больных с диагнозом глоссит, обусловленным ВЭБ. Женщин было 30, мужчин 10, возраст больных – от 32 до 68 лет. Контрольную группу составили 38 пациентов с хроническим рецидивирующим герпетическим стоматитом, из них 20 женщин и 18 мужчин в возрасте от 47 до 70 лет.

Результаты: для успешной терапии исходного заболевания или при подозрении на иную патологию слизистой оболочки полости рта грибковой, бактериальной, вирусной нозологии необходимо микробиологическое исследование мазка, взятого со слизистой оболочки полости рта. Выявление имеющегося дисбиоза позволит избежать ошибок в выборе схемы лечения и своевременно предотвратить генерализацию инфекции, развитие осложнений. Коррекция дисбиотического состояния требует щадящего отношения к макроорганизму и должна ограничиваться выбором определенных бактериофагов, местных иммуномодулирующих препаратов, направлением к соответствующим специалистам и дальнейшей заместительной терапией препаратами симбиотического профиля. **Выводы:** выбранная схема коррекции дисбиоза слизистой оболочки полости рта бактериофагами является клинически и лабораторно эффективной и абсолютно щадящей по сравнению с аналогичной схемой в сочетании с антимикробными препаратами.

Ключевые слова: вирус герпеса, вирус Эпштейна – Барр, глоссит, дисбиоз, бактериофаги, антибиотикорезистентность.

КОРРЕКЦИЯ ТРАНСВЕРТЕБРАЛЬНОЙ МИКРОПОЛЯРИЗАЦИЕЙ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ОСЕВЫМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА

Таджиев М.М.

ORQA MIYA EKSENEL DEFORMATSIYALARI BO'LGAN BEMORLARDA OG'RIG SINDROMINING TRANSVERTEBRAL MIKROPOLARIZATSIYASI VA ASAB TIZIMIDAGI FUNKTSIONAL O'ZGARISHLARNI TUZATISH

Таджиев М.М.

CORRECTION OF TRANSVERTEBRAL MICROPOLARIZATION OF PAIN SYNDROME AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH AXIAL SPINE DEFORMATIONS

Tadjiev M.M.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Maqsad: orqa miya deformatsiyasi bilan og'riqan 181 bemorga skrining va konservativ terapiya o'tkazildi va transvertebral mikropolyarizatsiya ta'siri ostida asab tizimidagi funktsional o'zgarishlar va o'tkir sindromlarni davolash samaradorligi aniqlandi. **Material va usullar:** aniqlangan motorli, sezgir buzilishlar va simpatikotoniyaning ustunligi ko'rinishidagi avtonom nerv tizimidagi engil og'riq sindromi. **Natijalar:** shunday qilib, bizning tadqiqotlarimiz natijasida orqa miya deformatsiyasi bilan og'riqan bemorlarda vertebronevrologik simptomlarni baholashning umumiy klinik o'lchovi miqyosingiz bo'yicha mo'tadil og'riq sindromini, vertebronevrologik simptomlarni baholashning umumiy klinik o'lchovi bo'yicha skoring asab tizimidagi mo'tadil o'zgarishlarni, avtonom asab tizimining simpatikotoniya ustunligi bilan nomutanosibligini va motor va sezgi uchun impulslarning pasayishini aniqlash mumkinligi aniqlandi. **Xulosa:** simpatikotoniyaning ustunligi shaklida sezgir motor, sezgir buzilishlar va avtonom asab tizimidagi o'zgarishlar bilan engil og'riq sindromi.

Kalit so'zlar: umurtqaning eksenel deformatsiyasi, bel og'rig'i, asab tizimidagi funktsional o'zgarishlar, transvertebral mikropolyarizatsiya.

Objective: Examination and conservative therapy were performed in 181 patients with axial spinal deformities and the effectiveness of transvertebral micropolarization of pain syndrome and functional changes in the nervous system in this category of patients was revealed. **Material and methods:** When studying the functional state of peripheral nerves performed by the stimulation method ENMG. Electrical stimulation of the tibial nerve was performed in the popliteal fossa, the M response and the H response were recorded. **Results:** Thus, as a result of our studies, it was found that in patients with ADP it is possible to identify moderate pain syndrome according to the YOUR scale, moderate changes in the nervous system of the scoring according to the SCHBVNS, an imbalance of the autonomic nervous system with a predominance of sympathicotonia, and a decrease in impulses for motor and sensory ways. **Conclusion:** a mild pain syndrome with detectable motor, sensory disturbances and changes in the autonomic nervous system in the form of a predominance of sympathicotonia.

Key words: axial spinal deformities, back pain, functional changes in the nervous system, transvertebral micropolarization.

Осевые деформации позвоночника (ОДП) являются одним из распространенных ортопедических заболеваний. В их структуре доля больных с нарушением осанки достигает 38,6%, со сколиозом и кифозом – 9%. Деформации позвоночника приводят к развитию целого ряда симптомокомплексов неврологических проявлений. Чаще всего среди неврологических проявлений ОДП выявляется боль в спине [2-5,8,9].

На современном этапе появилась методика трансвертебральная микрополяризация (ТВМП). Микрополяризация – это терапевтическое изменение активности центральной, периферической или вегетативной нервной системы посредством воздействия сверхмалого электрического тока на нервную ткань, которая вызывает изменение уровня поляризации нейронных и синаптических мембран [6].

Цель исследования

Выявление болевого синдрома и функциональных изменений нервной системы у больных с осевыми де-

формациями позвоночника и возможности их коррекции трансвертебральной микрополяризацией.

Материал и методы

Неврологическое и нейроортопедическое обследование проведено у 181 пациента с ОДП в возрасте от 10 до 32 лет (средний возраст 21,4±4,6 года). Больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 111 больных (средний возраст 21,2±4,9 года) с ОДП, в том числе с кифосколиозом 87, лордосколиозом – 6, кифозом – 15, врожденными аномалиями позвоночника – 2. Во 2-ю группу были включены 70 больных (средний возраст 21,6±5,0 года), из них кифосколиоз был у 60, лордосколиоз – у 2, кифоз – у 7, врожденные аномалии позвоночника – у 1.

Интенсивность боли оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Суммарная клиническая шкала балльной оценки вертебрoneврологических симптомов (СКШБОВНС) применялась для оценки

моторной, чувствительной и тазовой функции, с последующим анализом степени восстановления симптомов после лечения, диапазон значений от 0 до 17. Электронейромиография (ЭНМГ) и исследование соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) проводились по стандартной методике путем стимуляции большеберцового нерва (БН) с обеих сторон на аппарате МВП-4 компании «Нейрософт». При изучении функционального состояния периферических нервов использовали метод стимуляционной ЭНМГ. При проведении электростимуляции большеберцового нерва в подколенной ямке регистрировали М-ответ и Н-ответ [6].

При исследовании ССВП измерялась латентность и амплитуда пика N22 (сенсорный ответ, измеряемый с большеберцового нерва на уровне конского хвоста и конуса спинного мозга) и интервал N22-P38 (интервал с поясничного уровня до корковых центров) [7].

Исследование вегетативной нервной системы осуществляли выявлением кожно-гальванических вызванных потенциалов (КГВП) на аппарате ВНС-Спектр. КГВП – это изменение электродермальной активности в ответ на стимул электрическим током. КГВП является надсегментарным соматовегетативным рефлексом, эффекторный орган которого – потовые железы, а «генератор» ответа – задний гипоталамус. Преобладание симпатического или парасимпатического влияния приводит к увеличению или уменьшению потоотделения. Это проявляется в отклонении КГВП в отрицательную или положительную сторону. Вычисляются следующие показатели КГВП: ЛП – латентный период КГВП; А1, А2, А3 – амплитуды первой, второй и третьей фаз; S1, S2, S3 – длительности восходящих частей фаз. Для дальнейшего анализа мы акцентировали внимание на А1 р и А2 р – амплитуде первой и второй фаз, так как А1 р отражает парасимпатический ответ, а А2 р – симпатический [1].

Пациенты контрольной группы получали базовую терапию, включающую нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, вазоактивные препараты, витамины группы В, хондропротекторы, физиотерапевтическое лечение, лечебную физкультуру и массаж. Больные основной группы, помимо базового лечения, получали ТВМП: один сеанс продолжается, как правило, 20-30 минут, ежедневно или через день, на курс 10 сеансов.

Результаты и обсуждение

Группы наблюдаемых нами пациентов были сопоставимы по возрасту и видам ОДП. У всех больных с ОДП уровень деформаций позвоночника достигал II-III степени.

Интенсивность боли по ВАШ у больных с ОДП оценивалась в $3,85 \pm 0,3$ балла.

При исследовании выраженности неврологических изменений по СКШБОВНС было выявлено, что у больных с ОДП имело место умеренно выраженные изменения – $9,1 \pm 0,2$ балла.

Проведенные ЭНМГ-исследования показали, что у больных снижалась скорость проведения импульса, максимальная и минимальная амплитуды М- и Н-ответов. Выявленные нарушения свидетельствуют о том, что даже при отсутствии клинических сим-

птомов поражения периферических нервов имеются изменения ЭНМГ-показателей, характерные для аксонопатий.

При ССВП-исследовании у больных с ОДП выявлено снижение амплитуды и увеличение латентности N22, а также увеличение латентности интервала N22-P38. Эти изменения свидетельствуют о вовлеченности чувствительных путей в виде замедления проведения импульса по ним.

При ВНС-исследовании у больных с ОДП регистрировалось преобладание амплитуды А2р, что свидетельствует о преобладании симпатикотонии.

Таким образом, у больных с ОДП II-III степени неврологическая картина характеризуется слабо выраженным болевым синдромом, умеренными проявлениями по СКШБОВНС, с доклинически определяемыми заинтересованностью двигательных, чувствительных нарушений и изменениями вегетативной нервной системы в виде преобладания симпатикотонии.

Следующим этапом нашего исследования была оценка эффективности проводимого нами ТВМП.

На момент обращения интенсивность боли по ВАШ у больных с ОДП основной и контрольной групп была сопоставимой. После лечения в обеих группах отмечалось достоверное снижение интенсивности боли, однако у пациентов основной группы интенсивность боли была достоверно ниже, чем в контроле.

До лечения балльная оценка неврологической симптоматики по шкале СКШБОВНС у пациентов основной и контрольной групп была сопоставимой. После лечения отмечалось достоверное снижение балльной оценки, но в основной группе отмечалось достоверно лучшие показатели, чем в контрольной.

При ЭНМГ-исследовании у больных с ОДП выявлено незначительное снижение скорости проведения импульса (СПИ эфф., (м/с) по большеберцовому и малоберцовому нервам (МН) (табл.). После проведенного лечения у больных обеих групп отмечалось улучшение СПИ эфф. (м/с) по нервам, однако в основной группе больных эти изменения имели более выраженный и достоверный характер.

При ССВП-исследовании у больных с ОДП отмечалось снижение амплитуды и увеличение латентности N22, а также увеличение латентности интервала N22-P38. До лечения в сравниваемых группах показатели ССВП были сопоставимы (табл.). После проведенного лечения улучшение показателей ССВП наблюдалось в обеих группах, однако в основной группе больных эти изменения имели более выраженный и достоверный характер.

Исследование вегетативных изменений с помощью КГВП показало, что у больных с ОДП исходно имело место преобладание симпатикотонии и ослабление парасимпатических влияний. После лечения у пациентов обеих групп наблюдалась выравнивание вегетативного дисбаланса, то есть уменьшение симпатикотонии (снижение показателей КГВП А2р) и увеличение показателей парасимпатического влияния (увеличение показателей КГВП А1р) (табл.). Однако у больных основной группы восстановление вегетативного дисбаланса было достоверно лучше.

Показатели у больных с осевыми деформациями позвоночника до (числитель) и после (знаменатель) лечения

Метод исследования	Вид исследования	Основная группа, n=111	Контрольная группа, n=70
ВАШ	-	3,9±0,4 2,8±0,3 ^a	3,8±0,5 3,4±0,6 ^b
СКШБОВНС	-	9,1±0,3 4,9±0,3 ^a	9,1±0,3 8,1±0,2 ^b
ЭНМГ СПИ эфф. (м/с)	БН	46,8±2,1 48,9±2,1 ^a	46,6±1,5 47,1±1,5
	МН	47,3±1,9 49,8±1,9 ^a	47,7±1,7 48,2±1,7
ССВП	латентность N22	22,1±0,4 21,8±0,4 ^a	22,4±0,4 22,2±0,4 ^b
	амплитуда N22	1,2±0,1 1,2±0,1	1,1±0,1 1,3±0,2
	Интервал N22-P38	18,2±0,3 17,1±0,3 ^a	18,1±0,3 17,9±0,3 ^b
ВНС метрия	амплитуда A1p	1,4±0,3 1,3±0,3	1,4±0,4 1,3±0,3
	амплитуда A2p	4,1±0,5 3,6±0,3 ^a	4,1±0,6 3,9±0,4 ^b

Примечание. а – $p > 0,05$ по сравнению с данными; б – $p > 0,05$ по сравнению с данными пациентов основной группы.

Таким образом, у больных с ОДП можно выявить умеренный болевой синдром по шкале ВАШ, умеренные изменения нервной системы по балльной оценке по СКШБОВНС, дисбаланс вегетативной нервной системы с преобладанием симпатикотонии, снижение проведения импульсов по двигательным и чувствительным путям.

Применение ТВМП 10 сеансов по 20-30 минут ежедневно в комплексном лечении больных с ОДП оказывало хороший клинический эффект, проявляющийся в виде снижения болевого синдрома, улучшения неврологической симптоматики по СКШБОВНС, нивелирования вегетативного дисбаланса и улучшения поведения импульса по двигательным чувствительным путям периферических нервов и спинному мозгу. Механизм действия микрополяризации спинного мозга связан с воздействием на центральную и периферическую нервную систему с помощью токов малой величины (до 1 мА). Под воздействием этой процедуры активизируются нейрогуморальные, аксоно-дендритные составляющие спинного мозга, происходит изменение уровня мембранной возбудимости нейронов, синаптического аппарата, повышается чувствительность для восприятия восходящих афферентных потоков [6].

Таким образом, трансвертебральная микрополяризация в комплексном лечении больных с осевыми деформациями позвоночника с болевым синдромом является эффективным способом коррекции болевого синдрома, неврологических проявлений и улучшения проводимости по спинному мозгу и нервам.

Выводы

1. У больных с осевыми деформациями 2-3 степени неврологическая картина характеризуется умеренно выраженным болевым синдромом с выявляемыми двигательными, чувствительными на-

рушениями и изменениями в вегетативной нервной системе в виде преобладания симпатикотонии.

2. Применение трансвертебральной микрополяризации в комплексную консервативную терапию больных с осевыми деформациями позвоночника является эффективным способом лечения, корригирующим неврологическую симптоматику.

Литература

1. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы головного мозга в клинической практике. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 264 с.
2. Губин А.В., Ульрих Э.В., Рябых С.О. Перспективы оказания помощи детям младшего и ювенильного возраста с хирургической патологией позвоночника // Гений ортопедии. – 2011. – №2. – С. 123-127.
3. Давыденко В.В., Тихонов Г.О. Сколиоз и другие деформации опорно-двигательного аппарата. Новый взгляд на проблему // Традиционная медицина. Восток и Запад. – 2007. – Т. 4, №1 (12). – С. 55-64.
4. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. – М.: АММ ПРЕСС, 2014. – 592 с.
5. Кокушин Д.Н., Мурашко В.В., Хусаинов Н.О., Богатырев Т.Б. Хирургическое лечение детей с врожденной аномалией позвоночника и спинного мозга // Междунар. журн. прикл. и фундамент. исследований. – 2017. – №7 (ч. 2). – С. 195-197.
6. Лебедев В.П. Общие вопросы и основные механизмы эффектов транскраниальной электростимуляции // Лечебные эффекты центральных и периферических электровоздействий. – СПб, 2001. – С. 5-7.
7. Николаев С.Г. Практикум по клинической электромиографии. – Иваново: Ивановская гос. мед. академия, 2003. – 264 с.
8. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю., Губин А.В. Врожденные деформации позвоночника у детей: прогноз эпидемиологии и тактика ведения // Хирургия позвоночника. – 2009. – №2. – С. 55-61.
9. Wheeler A.H., Murrey D.B. Chronic lumbar spine and radicular pain: pathophysiology and treatment // Curr. Pain Headache. – 2012. – №6. – Р. 97-105.

КОРРЕКЦИЯ ТРАНСВЕРТЕБРАЛЬНОЙ МИКРОПОЛЯРИЗАЦИЕЙ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ОСЕВЫМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА

Таджиев М.М.

Цель: выявление болевого синдрома и функциональных изменений нервной системы у больных с осевыми деформациями позвоночника (ОДП) и возможности их коррекции трансвертебральной микрополяризацией. **Материал и методы:** неврологическое и нейроортопедическое обследование проведено у 181 пациента с ОДП в возрасте от 10 до 32 лет (средний возраст $21,4 \pm 4,6$ года). Больные были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 111 больных (средний возраст $21,2 \pm 4,9$ года) с ОДП, в том числе с кифосколиозом 87, лордосколиозом – 6, кифозом – 15, врожденными аномалиями позвоночника –

2. В контрольную группу были включены 70 больных (средний возраст $21,6 \pm 5,0$ года), из них кифосколиоз был у 60, лордосколиоз – у 2, кифоз – у 7, врожденные аномалии позвоночника – у 1. **Результаты:** у больных с ОДП можно выявить умеренный болевой синдром по шкале ВАШ, умеренные изменения нервной системы балльной оценки по СКШБОВНС, дисбаланс вегетативной нервной системы с преобладанием симпатикотонии, снижение проведения импульсов по двигательным и чувствительным путям. **Вывод:** у больных с ОДП с умеренно выраженным болевым синдромом выявляются двигательные, чувствительные нарушения и изменения в вегетативной нервной системе в виде преобладания симпатикотонии.

Ключевые слова: осевые деформации позвоночника, боль в спине, функциональные изменения нервной системы, трансвертебральная микрополяризация.



ПРОГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ПАРАМЕТРЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДЕФОРМАЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ СКОЛИОЗЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ НА ОСНОВЕ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА

Умарходжаев Ф.Р., Искандаров М.М.

KORRELYATSION TAHLIL ASOSIDA BOLALAR VA O'SPIRINLARDA IDIOPATIK SKOLYOZDA UMURTQA DEFORMATSIYANING RIVOJLANISH EHTIMOLINI ANIQLASH UCHUN MUHIM PARAMETRLAR

Umarxo'jaev F.R., Iskandarov M.M.

PROGNOSTICALLY SIGNIFICANT PARAMETERS FOR DETERMINING THE LIKELIHOOD OF PROGRESSION OF SPINAL DEFORMITY IN IDIOPATHIC SCOLIOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS BASED ON CORRELATION ANALYSIS

Umarhodzhaev F.R., Iskandarov M.M.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Maqsad: bolalar va o'spirinlarda idiopatik skolyozda umurtqa deformatsiyaning rivojlanish ehtimolini aniqlash uchun prognostik ahamiyatga ega bo'lgan parametrlarni tanlash. **Materiallar va usullar:** aniqlash uchun biz prognostik belgilar xaritasidan foydalanamiz. O'n to'rt nisbatan oddiy klinik va instrumental belgilar aniqlandi, ularning prognostik qiymati va gradatsiyasi o'rganildi, asosiy prognostik belgilarning informatsion qiymati (belgining kasallikning prognozi bilan o'zaro bog'liqligi) aniqlandi. Hozirgi vaqtda skolyozning rivojlanishini tan olish uchun bir nechta omillar aniqlandi. **Natijalar:** bolalarda skolyoz dinamikasini aniqlash qilish bo'yicha ishlab chiqilgan uslub bizga konservativ va jarrohlik davolashning taktikasini turlicha aniqlash imkonini beradi va tibbiy ko'rikdan o'tish masalalarini hal qiladi. Ishonchli aniqlash belgilarining axborot tarkibi skolyozni davolash samaradorligini baholashga imkon beradi. **Xulosa:** klinik va rentgenologik prognostik belgilar ma'lum bemorlarda skolyozning borishini oldindan aniqlashga va ishonchli davolashga imkon beradi.

Kalit so'zlar: idiopatik skolyoz, bolalar va o'spirinlar, diagnostika, prognoz.

Objective: Selection of prognostically significant parameters for determining the likelihood of progression of spinal deformity in idiopathic scoliosis in children and adolescents. **Material and methods:** To make a forecast, we used a map of prognostic signs. Fourteen relatively simple clinical and instrumental signs were identified, their prognostic value and gradation were studied, the informative value of the main prognostic signs (the relationship of the sign with the prognosis of the disease) was determined. Currently, several factors have been identified to recognize the progression of scoliosis. **Results:** The developed methodology for predicting the dynamics of scoliosis in children allows us to differentially determine the tactics of conservative and surgical treatment, and solves the issues of medical examination. The information content of reliable signs of prediction makes it possible to evaluate the effectiveness of the treatment of scoliosis. **Conclusions:** Prognostic signs, both clinical and radiological, allow to a certain extent to predict the course of scoliosis in specific patients and make a reliable forecast.

Key words: idiopathic scoliosis, children and adolescents, diagnosis, prognosis.

Прогнозирование характера течения и темпа прогрессирования деформаций позвоночника у детей и подростков является одним из наиболее трудных вопросов для практического врача [5]. Кроме того, установлено, что, чем младше ребенок, тем более важен и актуален прогноз течения заболевания с точки зрения своевременной диагностики сколиоза и возможности его коррекции на ранних этапах заболевания, пока величина дуги искривления не достигла критических значений [2,9,10]. По данным ряда исследователей, наблюдавших за естественным течением сколиотических деформаций позвоночника, прогрессирование деформации отмечалось в 18-60% случаев [2,4,7].

При первичном обследовании пациента с идиопатическим сколиозом часто сложно предположить, как будет развиваться деформация позвоночника в процессе роста и развития ребенка, от каких факторов зависит прогрессирование искривления [3,4].

На современном этапе развития вертебрологии решение о характере течения деформации позвоночника любого генеза основывается, главным образом, на результатах рентгенологического обследования. Заключение по данным обследования определяет дальнейшую тактику ведения пациента – динамическое наблюдение на фоне консервативного лечения или хирургическая коррекция деформации [6,8].

Течение сколиотической болезни может быть самым различным. Основным критерием оценки характера течения заболевания является изменение величины бокового угла первичной кривизны [1,2]. Изменение бокового угла в пределах ± 5 за весь период наблюдения свидетельствует о не прогрессировании сколиоза, увеличение более чем на 5о – о прогрессировании.

Цель исследования

Выбор прогностически значимых параметров для определения вероятности прогрессирования

деформации позвоночника при идиопатическом сколиозе у детей и подростков.

Материал и методы

Для составления прогноза мы использовали карту прогностических признаков. Было выделено 14 относительно простых для определения клинико-инструментальных признаков, изучена их прогностическая ценность и градации, определена информативность основных прогностических признаков (взаимосвязь признака с прогнозом заболевания). В настоящее время установлено несколько факторов, позволяющих распознать прогрессирующее сколиоза.

Все прогностические факторы (признаки) мы условно разделили на клинические и рентгенологические.

К клиническим тестам отнесли пол, наследственность, возраст при обследовании, возраст при выявлении деформации, сроки наблюдения, сочетание сколиоза с другими дефектами скелета, тип и сторону искривления.

К рентгенологическим признакам отнесли выраженность диспластичности развития позвонков, величины первичной кривизны, торсии первичной кривизны, величину вторичной кривизны, центрального угла, динамику первичной кривизны, динамику центрального угла первичной.

Особенности клинического течения идиопатического сколиоза изучены у 120 больных, из них 70 (58,3%) девочек и 50 (41,7%) мальчиков.

Все данные о больном фиксировались в карте прогностических признаков. Сопоставляли предыдущие рентгенограммы и прогноз заболевания. Для составления прогноза использовали ряд простых действий:

Сбор информации о больном и кодировка её по кодировочной карте.

Определение суммы прогностических индексов с учётом градаций факторов риска для каждого из возможных прогнозов.

Сопоставление полученных сумм прогностических признаков для различных прогнозов.

Наиболее большой сумме прогностических индексов и соответствовал наиболее вероятный прогноз.

Изучали также информативность достоверных признаков прогнозирования. Для этой цели нами был использован коэффициент ранговой корреляции по Спирмену. В медицине существует ряд показателей тесноты связи, когда к признаку наблюдаемого явления не удаётся однозначно приписать те или иные абсолютные значения, либо значения представляют собой элементы несравнимых шкал понятий (например, шкала понятий пол и возраст являются несравнимыми, поэтому использование обычных коэффициентов корреляции невозможно). При применении методов ранговой корреляции исходят не из точных количественных оценок значений признаков-переменных, а из рангов. Для этого элементы признаков располагаются в определенном порядке в соответствии с некоторым значением. В результате получается упорядоченный ряд элементов. Сам процесс упорядочивания называется ранжированием, а каждому члену ряда присваивается ранг (ранговое число или порядковый номер).

Для исследования зависимости между двумя признаками X и Y (например, пол больного и прогноз) каждому элементу соответствующего признака приписывается свой ранг. Обозначим ранги соответствующим значением переменной Y через V, а ранги соответствующим значением переменной X через W. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена вычисляется по формуле:

$$V_s = 1 - \frac{1 - (V_i - W_i)^2}{n(n^2 - 1)} \quad (1)$$

где: n – объём выборки (число рассматриваемых больных). Из формулы 1 видно, что для вычисления коэффициента необходимо определить только квадраты отклонения рангов. На практике часто встречаются случаи, когда два и более элемента выборки имеют одинаковые значения одного и того же признака, и между ними трудно найти различие. Элементы с такими свойствами называются связанными. Для приписывания порядкового номера используется метод связанных рангов. Он заключается в усреднении рангов, которые имели бы элементы, если бы они были различными. Так, например, если у переменной Y (признак прогноз) четвёртое, пятое и шестое значение одинаковы (четвёртый, пятый и шестой больные имеют один и тот же прогноз), то каждому приписывается ранг

$$1 (4+5+6) = 5$$

Следующему по величине значению приписывается ранг 7. При наличии связанных рангов в коэффициент ранговой корреляции Спирмена выводится поправка.

$$V_i = 1 - \frac{\frac{n(n^2 - 1)}{6} - S(V_i - W_i)^2 - A - B}{\frac{(n(n^2 - 1) - 2A)}{6} - \frac{(n(n^2 - 1) - 2B)}{6}} - W \quad (2)$$

Здесь A и B поправочные коэффициенты для связей соответственно в последовательности рангов V и W.

$$A = 12/1 \quad 1/ \quad 1-1,2 \dots \dots \dots Z \quad (3)$$

$$K = 1,2 \dots \dots \dots P \quad (4)$$

$$B = \frac{\sum(B_k^3 - B_k)}{2_k}$$

1 порядковый номер связей среди рангов V: если имеется одна связь, то i-i, если две, то i-1.2 и т.д.

Ai – число одинаковых значений ряда V, принадлежащий одной связке, если второй связке, например, принадлежит пять одинаковых значений, то это обозначают так:

$$A_2 - 5$$

Аналогично можно дать определение для K и Bk. Коэффициент ранговой корреляции принимает значение внутри интервала $-1 < V_s < 1$: если $V_s = -1$, то $V_1 - W_1$. Он показывает согласованность между элементами двух последовательностей, т. е. прямую за-

висимость первого признака от второго. Если $V_s = -1$, то это говорит об обратной зависимости от второго (т.е. второй признак зависит от измененного первого). Если $V_s = 0$, то это свидетельствует об отсутствии корреляции между рангами (признаками).

Результаты исследования

Пол больного является важным прогностическим признаком. Девочки болеют чаще, и заболевание у них протекает значительно тяжелее. У части больных (15 – 12,5%), по нашим данным, сколиоз носил наследственный характер.

На характер течения деформации влияют также особенности роста у лиц разного пола. Так, наиболее благоприятный для прогрессирования сколиоза период пубертатного ускоренного роста, во время которого происходит бурный рост скелета.

К 14-15 годам у большинства девочек рост завершается, и угроза прогрессирования значительно уменьшается. У мальчиков же рост продолжается до 16-17 лет.

Сопутствующие деформации не наблюдались у 10 (8,3%) больных сколиозом, перекос таза выявлен у 4 (3,3%), деформация грудной клетки у 12 (10,0%), высокое стояние лопатки у 8 (6,7%), плоскостопие у 22 (18,3%).

Следующим клиническим прогностическим признаком сколиоза является сторона искривления. С правосторонним искривлением было 46 (38,3%) больных, с левосторонним – 74 (61,7%).

Наши наблюдения подтвердили тот факт, что чем выше расположена вершина искривления, тем неблагоприятнее прогноз. Наиболее прогрессирующими были грудные и комбинированные сколиозы, наименее прогрессирующими – поясничные (не было признаков прогрессирования). Правосторонние деформации прогрессировали чаще (51 пациент), чем левосторонние (20 больных).

Особое значение придавали степени деформации. Из осмотренных нами 120 детей со сколиозом I степени лишь у 2 отмечалась тенденция к прогрессированию. Среди детей со сколиозом II степени прогрессирование наблюдалось у 5, III степени – у 12, IV степени – у 5.

Изучая соотношение торсии позвоночника и степени бокового искривления у 23,3% больного мы убедились, что даже при небольшой дуге искривления позвоночника, особенно у детей до 6 лет, торсия 10° и выше прогностически неблагоприятна.

Выраженность вторичной кривизны также является прогностическим признаком. При медленном прогрессировании деформации или её стабилизации вторичная кривизна успевает компенсировать первичную дугу. При быстром прогрессировании первичной кривизны развитие вторичных противоискривлений запаздывает, появляется сдвиг туловища в сторону. Появление вторичной кривизны свидетельствует о необратимости сколиотического искривления.

Важное значение для прогнозирования вторичного искривления сколиотической деформации мы отводили признаку Кона, который определяли изме-

рением межпозвоночной щели с вогнутой стороны первичной кривизны.

Признак обнаружен у 11 больных (у 6 детей 7-8 лет).

При использовании метода табличного и вычислительного прогнозирования с целью упрощения математического расчёта прогностические признаки, такие как наследственность, сопутствующие деформации опорно-двигательного аппарата, выраженность диспластичности развития, признак Кона мы не вводили. Было использовано 14 относительно простых для определения клинико-рентгенологических признаков, определяли их прогностическую ценность и градации.

В используемой кодировочной таблице симптомов-признаков каждый признак имел градации, расположенные таким образом, что первая из них обозначала благополучие для прогноза, а все последующие – его убывание. Были вычислены значения коэффициентов дискриминантных функций для каждого прогноза. Полученные коэффициенты дискриминантных функций преобразованы затем в прогностические индексы и сведены в четыре таблицы, для четырёх различных прогнозов: не прогрессирование, медленное, среднее и бурное прогрессирование.

Среди детей в возрасте 7-9 лет медленное прогрессирование отмечалось у 3, в возрасте 10-12 лет – у 5, у 5 больных имелись признаки бурного прогрессирования.

В возрасте 13-15 лет у 8 больных болезнь прогрессировала медленно и лишь у 3 наблюдалось бурное прогрессирование.

Необходимо указать, что термин среднее прогрессирование мы не использовали, так как имелось всего лишь 1 наблюдение. Термин «стабилизация» применяли у больных с завершённым ростом и не прогрессированием деформации. При составлении прогноза больной осматривался 2 раза в год /каждые 6-й и 12-й месяцы/, в течение которых получал курс консервативного лечения.

В результате получаем четыре суммы значений прогностических индексов для четырёх возможных прогнозов: непрогрессирование – С: 340.78; медленное прогрессирование – С: 441.63; среднее прогрессирование – С: 490.39; бурное прогрессирование – С: 595.22.

Из обследованных нами 120 детей со сколиозом, находившихся на консервативном лечении, у 24 (20%) отмечалась тенденция к прогрессированию. Из них у 16 (13,3%) наблюдалось медленное прогрессирование, у 2 (1,7%) среднее прогрессирование и лишь у 6 (5%) были признаки бурного прогрессирования.

Таким образом, существует средняя положительная зависимость между признаками Прогноз и Тип сколиоза груднопоясничный тип 1-3-40 наблюдений (17.316%). Коррекция – поясничный тип 1-4 – 11 (4,762%) наблюдений. Коррекция – комбинированный тип 1-5 – 3 (1,299%) наблюдения. В этой же последовательности проводится расчет со вторым предполагаемым прогнозом.

Не прогрессирующие (прогноз) – верхнегрудной тип локализации 2-1 – 0 (не было больных); не прогрессирующие – грудной тип 2-2 – 19 (8,225%) наблюдений; не прогрессирующие – груднопоясничный тип 2-3 наблюдений 80 (34,632%) больных; не прогрессирующие – поясничный тип 2-4 – 16 (6,926%) больных; не прогрессирующие – комбинированный тип 2-4 – 24 (10,39%) больных.

Аналогично рассматриваются медленное прогрессирующие (прогноз) и тип локализации, бурное прогрессирующие (прогноз) и тип локализации.

Существует средняя положительная зависимость: прогноз и наследственность – 0,516, сторона искривления – 0,525, пол больного – 0,542, возраст при обследовании – 0,587, динамика вторичной кривизны – 0,828, величина центрального угла – 0,667, признак Кона – 0,704, тип локализации – 0,725. В этих прогностических признаках коэффициент ранговой корреляции по Спирмену выше 0,501 и ниже 0,750. Установлена высокая положительная зависимость между признаками: прогноз и величина пер-

вичной кривизны – 0,876; динамика первичной кривизны – 0,987; величина торсии – 0,923; динамика центрального угла – 0,935.

Самая высокая положительная зависимость определена между прогнозом и динамикой первичной кривизны (коэффициент корреляции Спирмена составляет 0,987). Анализ результатов наших исследований даёт основание считать, что увеличение деформации зависит, главным образом, от степени искривления позвоночника к моменту выписки из лечебного учреждения и от локализации сколиоза. Чем больше степень деформации позвоночника при выписке из лечебного учреждения, тем больше возможность прогрессирования.

На основании полученных результатов нами также был разработан алгоритм обследования и лечения детей со сколиозом, а также даны рекомендации по выбору методов лечения в зависимости от степени риска развития прогрессирования заболевания (рисунок).

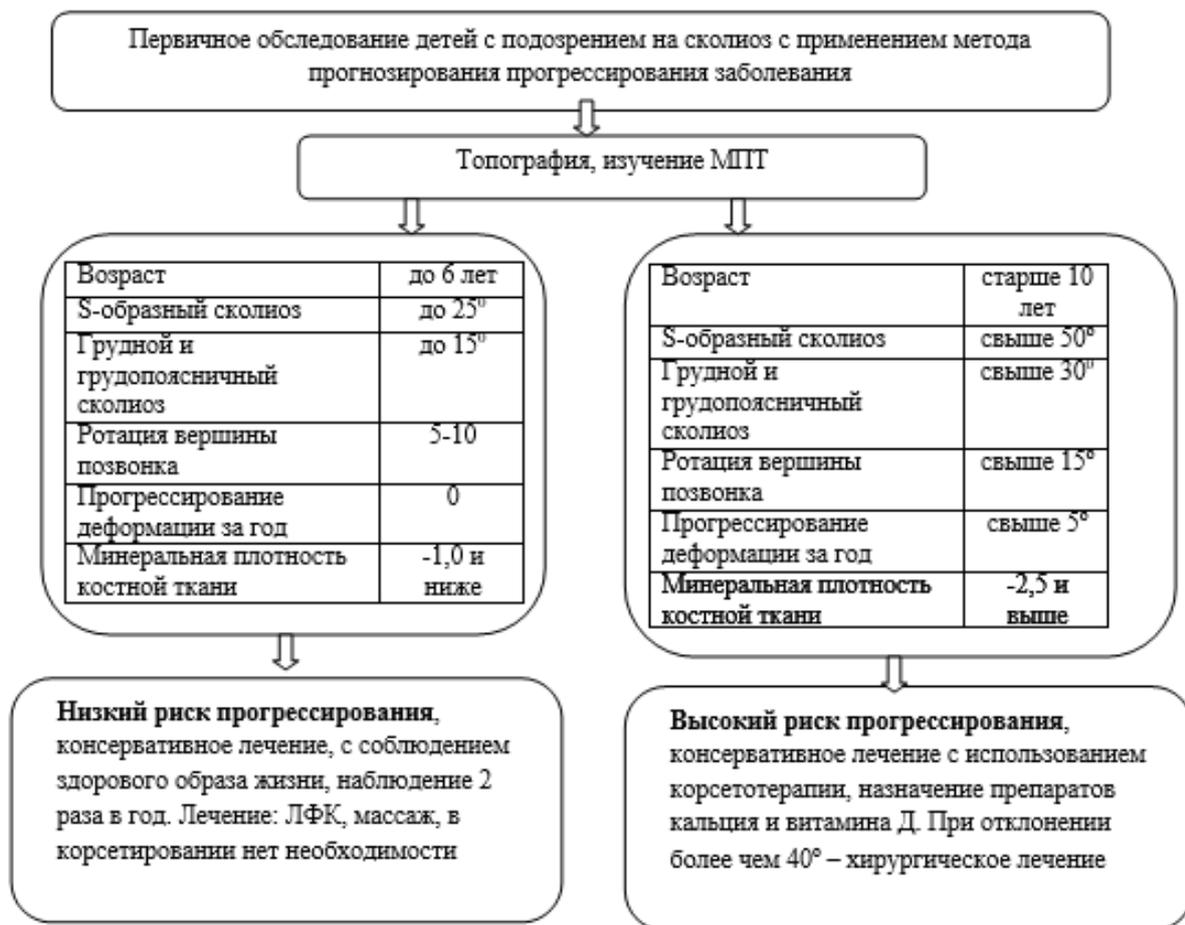


Рисунок. Блок-схема алгоритма обследования и лечения детей с идиопатическим сколиозом.

В заключение следует отметить, что прогностические признаки, как клинические, так и рентгенологические, позволяют в определенной степени предвидеть течение сколиоза у конкретных больных, и только комплексная оценка характера течения сколиотической деформации позволит составить достоверный прогноз.

Методика прогнозирования динамики сколиоза, у детей позволяет дифференцированно определить тактику консервативного и оперативного лечения, решает вопросы диспансеризации. Информативность достоверных признаков прогнозирования позволяет оценить эффективность проводимого лечения для детей со сколиозом.

Литература

1. Армин В.В., Чебыкин А.В. Сколиоз, причины и механизмы развития, новый метод коррекции // Вестн. мед. ин-та. Реовиз. – 2015. – №1. – С. 55-57.
2. Васин Н.Г. Математическое моделирование и анализ результатов рентгенологических исследований больных со сколиотической деформацией позвоночника: Дис. ... канд. мед. наук. – Тула, 2009. – 107 с.
3. Герасимова С.Ю. Идиопатический сколиоз: эволюционные предпосылки и вестибулярная гипотеза формирования, анатомическое обоснование хирургической коррекции // Междунар. студ. науч. вестн. – 2018. – №5. – С. 48.
4. Зайцева Т.Н. Сколиоз у детей: новые подходы к лечению // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы 2-й Междунар. конф. Прикаспийских государств. – ГОРОД, 2017. – С. 52-54.
5. Кобызев А.Е. Экспериментально-клиническое обоснование прогноза течения идиопатического сколиоза у детей: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2017. – 314 с.
6. Куликов А.Г., Зайцева Т.Н., Пыжевская О.П., Иванова Е.Р. Сколиоз у детей: новые подходы к решению важной медикосоциальной проблемы // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. – 2016. – Т. 19, №4. – С. 178-181.
7. Михайловский М.В., Ступак В.В., Белозеров В.В. Прогрессирующий сколиоз и синингомиелия: особенности хирургической тактики // Хирургия позвоночника. – 2016. – Т. 13, №4. – С. 40-48.
8. Almansour H., Pepke W., Rehm J. et al. Interrater reliability of three-dimensional reconstruction of the spine: Low-dose stereoradiography for evaluating bracing in adolescent idiopathic scoliosis // Orthopade. – 2019. – Vol. 21.
9. Alzakri A., Vergari C., Van den Abbeele M. et al. Global Sagittal Alignment and Proximal Junctional Kyphosis in Adolescent Idiopathic Scoliosis // Spine Deform. – 2019. – Vol. 7, №2. – P. 236-244.
10. Czaprowski D., Tyrakowski M., Bloda J. et al. Diurnal variation of body height in children with idiopathic scoliosis // J. Back Musculoskelet Rehabil. – 2019. – Vol. 16.

ПРОГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ПАРАМЕТРЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДЕФОРМАЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ СКОЛИОЗЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ НА ОСНОВЕ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА

Умарходжаев Ф.Р., Искандаров М.М.

Цель: выбор прогностически значимых параметров для определения вероятности прогрессирования деформации позвоночника при идиопатическом сколиозе у детей и подростков.

Материал и методы: для составления прогноза мы использовали карту прогностических признаков. Было выделено 14 относительно простых для определения клинико-инструментальных признаков, изучена их прогностическая ценность и градации, определена информативность основных прогностических признаков (взаимосвязь признака с прогнозом заболевания). В настоящее время установлено несколько факторов, позволяющих распознать прогрессирование сколиоза. **Результаты:** Разработанная методика прогнозирования динамики сколиоза, у детей позволяет дифференцированно определить тактику консервативного и оперативного лечения, решает вопросы диспансеризации. Информативность достоверных признаков прогнозирования дает возможность оценить эффективность лечения сколиоза. **Выводы:** прогностические признаки, как клинические, так и рентгенологические, позволяют в определенной степени предвидеть течение сколиоза у конкретных больных и составить достоверный прогноз.

Ключевые слова: идиопатический сколиоз, дети и подростки, диагностика, прогноз.



ПРОЗОПЛЕГИЯ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОЛЛАРИНИНГ ҲАЁТ СИФАТИНИ ЖИНС ВА ГЕНДЕРГА БОҒЛИҚ ҶИГА ХОСЛИГИ

Ўринов М.Б., Рамазонова Ш.Ш., Қосимова Н.Т.

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В КАЧЕСТВЕ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ПРОЗОПЛЕГИИ

Уринов М.Б., Рамазонова Ш.Ш., Косимова Н.Т.

GENDER AND GENDER-SPECIFIC SPECIFICITY OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PROSOPLEGIA

Urinov M.B., Ramazonova Sh.Sh., Qosimova N.T.

Бухоро давлат тиббиёт институту

Цель: изучение качества жизни пациентов с синдромом прозоплегии с точки зрения в зависимости от пола латерализации патологического процесса. **Материал и методы:** под наблюдением были пациенты с параличом периферической нервной системы мужского и женского пола. Для оценки качества жизни использовали тест SF-36. **Результаты:** как показал анализ баллов, набранных пациентами при проведении теста SF-36, качество жизни у мужчин с синдромом прозоплегии в несколько раз выше, чем у женщин. **Выводы:** по всем показателям качество жизни в женской группе ниже, чем в мужской и зависит от латерализации патологического процесса.

Ключевые слова: синдром прозоплегии, качество жизни, тест SF-36.

Objective: To study the quality of life of patients with prosoplegia syndrome in relation to both gender and gender lateralization. **Materials and Methods:** the SF-36 test for quality of life research was used. Patients with peripheral nervous system disease with age-appropriate male and female paralysis were selected for the main group of patients. For the SF-36 test, there was a trend of higher scores on virtually all bands in feminine group men and feminine group women. **Results:** According to the analysis of scores on individual indicators of SF-36, the quality of life was several times higher in the masculine subgroup in the male group, while higher quality of life was found in the feminine-type group of women. **Conclusion:** all indicators of quality of life in the female group are lower than in the male group, compared with the lateralization of the pathological process, there are no significant differences in the lateralization of the pathological process in the male group, only a chaotic distribution of indicators without certain patterns.

Key words: prosoplegia syndrome, quality of life, SF-36 test.

Периферик нерв касалликлари ичида энг эътибор талаб этувчи патологиялардан бири бу юз нерви невропатияси яъни прозоплегия (ППЛ) бўлиб ҳисобланмоқда [1,3,6]. Ушбу касалликдан азият чекувчилар сони кундан-кунга ортиб бормоқда ва периферик нерв тизими касалликлари орасида иккинчи ўринни эгаллаб турибди.

Прозоплегик синдромларга жинс ва гендерга боғлиқ ҳолда клиник-патогенетик жиҳатдан ёндашиш, беморларни ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган чора тадбирлар комплексини ишлаб чиқиш ва асоратларни олдини олиш каби муаммоларни хал қилиш неврологиянинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда [2,4].

Инсонларнинг ҳаёт сифати- бу етарли даражадаги кенг тушунчадир, аммо патология шароитида у катта аҳамиятга эга бўлади, чунки жуда кўп омиллар шахнинг руҳий қайта қурилишида, хавотир депрессив ва бошқа эмоционал бузилишлар билан боғлиқдир [2,5,7]. Инсон эркинлигини чегараловчи омиллар мажмуаси кўпинча касаллик жараёнида юзага чиқади. Патологиянинг турли шакллари ҳаёт сифатига турлича таъсир кўрсатади. Меъёрий шароитларда инсоннинг юзи унинг ички оламини белгилаб беради. Патология юз ифодасини ўзгартиради, бу эса ҳаёт сифатига таъсир кўрсатади ва ҳаёт сифатининг ўзгариши билан кечадиган бошқа касалликларга нисбатан катта руҳий резонанс беради.

Тадқиқот мақсади

Прозоплегия синдроми билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифатини жинс ва гендер ва латерализацияга боғлаб ўрганиш.

Материал ва усуллар

Ҳаёт сифатини тадқиқ қилишнинг жуда кўп усуллари мавжуд, улар орасида SF-36 тести энг машхур ва кўпроқ апробация қилинган усул ҳисобланади, у ҳаёт сифатини ўрганиш учун клиник амалиётда бошқа усулларга нисбатан кўпроқ қўлланилади.

Қуйидаги жадвалларда назорат гуруҳ кўрсаткичлари келтирилган бўлиб, беморларни ҳаёт сифатини аниқлаш учун бизлар томонимиздан асосий гуруҳ беморларига ёш бўйича мос келувчи эркак ва аёл жинсидаги фалажланиш билан кечувчи периферик нерв системаси касалликлари билан оғриган беморлар танлаб олинди. Беморлар ёши 17 дан 75 ёш ўртасида ўзгариб турди. SF-36 тестининг барча кўрсаткичлар бўйича натижалари тадқиқ қилинганда умуман олганда бир қадар кутилмаган вазият юзага келди, айниқса бу саломатликнинг умумий ҳолати, шунингдек, ижтимоий вазифалар ва руҳий саломатлик бандларига тааллуқлидир.

Бизлар эркаклар ва аёллар гуруҳини Радим Спектор тести бўйича феминин ва маскулин типларига бўлдиқ. Бу ерда ҳам кутилмаган натижалар олинди. Умуман олганда SF-36 тести учун феминин гуруҳ эркаклари ва феминин гуруҳ аёлларида амалий жиҳатдан барча бандлар бўйича янада юқори кўрсаткичлар тенденцияси аниқланди. Бу эҳтимол, фемининлик ижобий эмоционал фонни белгилаб бериши, ҳам эркак, ҳам аёл маскулин шахсларда эса

ўзининг ташқи кўринишига, жамиятдаги ўз ўрни ва ҳулқиға юқори даражадаги талабчанликдан гувоҳлик беради, шунинг учун SF-36 тестидаги жисмоний ва бошқарув фаолияти ҳам киритилган ҳолда барча кўрсаткичлар бўйича янада юқори кўрсаткичлар ку-

затилади. Жисмоний, руҳий саломатлик ва эмоционал ҳолат бўйича янада юқори кўрсаткичлар маскулин билан солиштирилганда феминин шахсларида устунликка эга бўлди.

Назорат гуруҳида SF-36 жинс ва латерализация бўйича (The Short Form-36) сўрвномасининг натижалари (Э-52, А-60)

SF-36 (The Short Form-36) умумий баллар йиғиндиси	Эркаклар, фем.	Эркаклар, маск.	Аёллар, фем.	Аёллар, маск.
Саломатликнинг жисмоний компонентлари	60.00	52.45	70.10	68.15
Саломатликнинг руҳий компонентлари	47.32	38.23	46.35	47.45

Натижа ва муҳокамалар

Гендерга боғлиқ холда юз нерви невропатияси билан оғриган беморлар натижалари ва прозопарез, патологик жараённи латерализациясини ҳисобга олган ҳолда ҳаёт сифатини тадқиқ қилиш натижалари қуйида келтирилган жадвалларда тақдим этилган.

Умуман олганда биринчи навбатда шу маълумотлар диққатни ўзига жалб этадики, SF-36 шкаласининг барча асосий кўрсаткичлари бўйича назорат гуруҳига нисбатан беморларнинг ҳаёт сифати анча паст бўлади, бу SF-36 шкаласининг амалий жиҳатдан барча бандларига тааллуқли бўлиб ҳисобланади, кичик гуруҳлар бўйича таҳлил шуни кўрсатадики, феминин типидagi эркаклар гуруҳида патологик жараённинг латерализациясига боғлиқ холда алоҳида

фарқлар мавжуд эмас. Шу билан бир вақтда маскулин типидagi ушбу эркаклар гуруҳида қайд этиладик, ўнг томонлама латерализацияда ҳаёт сифати кўрсаткичларининг тартиби, мимик мушакларнинг ўнг томонлама парезида чап томонга нисбатан солиштирилганда алоҳида ишончли фарқлар билан бири неча марта юқоридир. Алоҳида кўрсаткичлар бўйича феминин гуруҳидаги аёлларда жараённинг чап томонлама латерализациясида ҳаёт сифати даражасини баъзи пасайишлари қайд этилди, маскулин типидagi аёллар гуруҳида эса муҳим фарқлар қайд этилмади, феминин типидagi аёллар гуруҳи билан солиштирилганда кўрсаткичларнинг унча катта бўлмаган тақсимланиши кузатилди.

Прозоплегияли беморларда жинс ва латерализация бўйича SF-36 (The Short Form-36) сўрвномасининг натижалари (Э-102, А-108)

SF-36 кўрсаткичи умумий баллари	Эркаклар, умум. гр.	Аёллар, умум. гр.	Эркаклар		Аёллар	
			D	S	D	S
Саломатликнинг жисмоний компонентлари	45.16	41.82	42.90	47.10	42.10	39.70
Саломатликнинг руҳий компонентлари	34.00	23.30	35.40	32.61	24.42	22.18

Бу маълумотлар шундан гувоҳлик берадики, умуман олганда гендер ва ўчоқнинг латерализацияси ҳаёт сифатига таъсир этади, аммо унчалик сезиларли эмас. Шу маълумотлар диққатни жалб этадики, маскулин гуруҳидаги эркаклар ва феминин гуруҳидаги аёллар ўртасида унча катта бўлмаган ўхшашлик мавжуд, у чап томонлама латерализацияда янада паст ҳаёт сифатини кўрсатади. Маскулин типидagi эркаклар гуруҳида ва феминин типидagi

аёллар гуруҳида беморларнинг руҳий ҳолати ўртасидаги фарқ тўғрисидаги маълумотлар шундан даражаси берадики, эркаклар гуруҳидаги жараённи ўнг томонлама латерализациясида ва аёллардаги жараённи чап томонлама латерализациясида руҳий бузилишлар янада яққолроқ намоён бўлгандир. Бу фарқлар маскулин типидagi эркаклар ва феминин типидagi аёллар учун кўпроқ хосдир.

Гендерга боғлиқ холда SF-36 (The Short Form-36) сўрвномаси натижалари (Э-102, А-108)

SF-36 кўрсаткичи умумий баллар йиғиндиси	Эркаклар, фем.	Эркаклар, маск.	Аёллар, фем.	Аёллар, маск.
Саломатликнинг жисмоний компонентлари	42.47	47.85	37.30	46.35
Саломатликнинг руҳий компонентлари	24.60	43.40	22.69	23.87

Қуйидаги жадвалда жинс ва гендернинг таъсирини юз нерви невропатияси билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифатига таъсири тўғрисидаги маълумотлар тақ-

дим этилган. Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, умуман олганда беморларнинг ҳаёт сифати бир қатор кўрсаткичлар бўйича назорат гуруҳи би-

лан таққосланганда сезиларли даражада паст бўлади. гендерликнинг ўзига хосликлари билан боғлиқ бўлган маълум фарқлар қайд этилади. Умуман олганда SF-36 нинг алоҳида кўрсаткичлари бўйича балларнинг тахлили аниқлайдики, эркаклар гуруҳидаги маскулин кичик гуруҳида ҳаёт сифати бир неча марта устунликка эга бўлади, феминин типидagi аёллар гуруҳида эса ҳаёт сифатининг янада юқори кўрсаткичлари аниқланади. Гендерлик фарқлар касалликка нисбатан бўлган шахснинг реакцияларига таъсир этади, шу йўл билан

ҳаёт сифатини чегараланиш даражасини белгилайди. Худди кутилганидек бу юқори даражада аёллар гуруҳидаги маскулинлик ва эркаклар гуруҳидаги фемининлик билан боғлиқдир. Бошқача қилиб айтганда жинсга таалуқли бўлиш ва шу билан бир вақтда янада юқори бошқарув функциялари эркаклардаги маскулинлик ва аёллардаги фемининлик билан боғлиқдир, бу касалликнинг ўзини ҳаёт сифатига кам таъсир этишини белгилаб беради.

Прозоплегияли беморларда гендер ва латерализация бўйича SF-36 (The Short Form-36) сўровномаси натижалари (Э-102, А-108)

SF-36 кўрсаткичи умумий баллар йигиндиси	Эркаклар, фем.		Эркаклар, маск.		Аёллар, фем.		Аёллар, маск.	
	D	S	D	S	D	S	D	S
Саломатликнинг жисмоний компонентлари	40.7	44.3	45.85	49.85	35.30	39.45	44.35	48.45
Саломатликнинг руҳий компонентлари	22.60	26.88	42.40	88.78	21.69	23.56	23.87	24.56

Қуйида келтирилган жадвалларда умуман олганда эркаклар ва аёллар гуруҳида ҳаёт сифати тавсифидagi ва юз нерви прозоплегия ҳамда невропатия жараёнларининг латерализациясига боғлиқ ҳолдаги фарқлар кўрсатилган. Амалий жиҳатдан аёллар гуруҳида ҳаёт сифати даражасининг барча кўрсаткичлари, эркаклар гуруҳига нисбатан солиштирилганда умуман олганда паст, бунда патологик жараён латерализациясига боғлиқ ҳолда қиёсланганда шу нарса кўринадики, эркаклар гуруҳида патологик жараённинг латерализацияси бўйича сезиларли фарқлар мавжуд эмас, фақат маълум қонуниятларсиз кўрсаткичларни бетартиб тарқалиши қайд этилади. Шу билан бир вақтда бизлар аёллар гуруҳида жараённинг ўнг томонлама латерализациясида SF-36 тестининг барча кўрсаткичлари бўйича амалий жиҳатдан баъзи пасайишларни аниқ кўришимиз мумкин, бошқача қилиб айтганда мустасно тариқасида SF-36 тестининг психологик кўрсаткичлари олинадиган, айнан руҳий саломатлик кўрсаткичлари, шунингдек, эмоционал ҳолат билан боғлиқ бўлган бошқарув фаолияти муҳим аҳамиятга эгадир. Умуман олганда бу маълумотлар шундан гувоҳлик берадики, аёллар гуруҳида патологик ўзгаришларнинг ўнг томонлама устунлиги кузатилади, прозопарез ҳаёт сифатини аниқлашда катта аҳамиятга эга бўлади, эҳтимол аёллардаги чап ярим шарлар орқали бўладиган назорат юқори даражада бузилади ва эмоционал экспрессиясининг ташкил этувчи вербал жараёнларни бузилишини белгилаб бериши мумкин.

Хулоса

ППЛ билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифати умумий ва ижтимоий фаолликни чегараланиши билан бошқа периферик нерв системаси касалликларига нисбатан сезиларли даражада паст бўлиб, бу жараёни ўнг томонлама бўлган эркаклар ва жараёни чап томонлама латерализацияга эга бўлган аёллар учун хос бўлиб фемининларда яққол ифодаланади.

Адабиётлар

1. Артюшкович А.С., Руман Г.М., Адащик Н.Ф., Байда А.Г. Клиника, диагностика и лечение невропатий лицевого нерва // Соврем. стоматол. (Минск). – 2015. – №2 (61). – С. 23-28.

2. Бендас Т.В. Гендерная психология: Учеб. пособие. – СПб: Питер, 2006. – 431 с.

3. Бурнусус Н.И., Карпов С.М. Реабилитация пациентов после невропатии лицевого нерва // Успехи соврем. естествознания. – 2013. – №9. – С. 124-125.

4. Голубев В.Л. и др. Психосоциальные факторы, гендер и боль // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2004. – Т. 104, №11. – С. 70-73.

5. Ильин Е.П. Дифференциальная психофизиология мужчины и женщины. – СПб: Питер, 2017. – 544 с.

6. Лейдерман Н.Е., Щекина Р.В. Невропатия лицевого нерва: оптимизация диагностики и лечения // Мед. вестн. МВД. – 2013. – №1 (62). – С. 62-67.

7. Маркин С.П. Поражения лицевого нерва (патогенез, терапия) // J. Neuroscience of B.M. Mankovskyi'. – 2017. – Т. 5, №1. – С. 65-70.

ПРОЗОПЛЕГИЯ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОЛАРНИНГ ҲАЁТ СИФАТИНИ ЖИНС ВА ГЕНДЕРГА БОҒЛИҚ ЎЗИГА ХОСЛИГИ

Ўринов М.Б., Рамазонова Ш.Ш., Қосимова Н.Т.

Мақсад: прозоплегия синдроми билан оғриган беморларнинг ҳаёт сифатини жинс ва гендер ва латерализацияга боғлаб ўрганиш. **Материал ва усуллар:** ҳаёт сифатини тадқиқ қилишнинг SF-36 тести қўлланилди. Асосий гуруҳ беморларига ёш бўйича мос келувчи эркак ва аёл жинсидаги фалажланиш билан кечувчи периферик нерв системаси касалликлари билан оғриган беморлар танлаб олинди. SF-36 тести учун феминин гуруҳ эркаклар ва феминин гуруҳ аёлларида амалий жиҳатдан барча бандлар бўйича янада юқори кўрсаткичлар тенденцияси аниқланди. **Натижалар:** SF-36 нинг алоҳида кўрсаткичлари бўйича балларнинг таҳлилига кўра эркаклар гуруҳидаги маскулин кичик гуруҳида ҳаёт сифати бир неча марта устунликка эга бўлади, феминин типидagi аёллар гуруҳида эса ҳаёт сифатининг янада юқори кўрсаткичлари аниқланди. **Хулоса:** аёллар гуруҳида ҳаёт сифати даражасининг барча кўрсаткичлари, эркаклар гуруҳига нисбатан солиштирилганда паст, бунда патологик жараён латерализациясига боғлиқ ҳолда қиёсланганда, эркаклар гуруҳида патологик жараённинг латерализацияси бўйича сезиларли фарқлар мавжуд эмас, фақат маълум қонуниятларсиз кўрсаткичларни бетартиб тарқалиши қайд этилган.

Калит сўзлар: прозоплегия синдроми, ҳаёт сифати, SF-36 тести.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАКТОБАКТЕРИЙ ПОЛОСТИ РТА В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Халдарбекова Г.З., Мухамедов И.М., Боймуродов Б.Т.

БОЛА ТУҒИШ ЁШИДАГИ АЁЛЛАРДА НОРМАЛ ВА ПАТОЛОГИК ОҒИЗ БЎШЛИҒИДАГИ ЛАКТОБАКТЕРИЯЛАРНИНГ ҚИЁСИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ

Халдарбекова Г.З., Мухамедов И.М., Боймуродов Б.Т.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF ORAL LACTOBACILLI IN NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS IN WOMEN OF CHILDBEARING AGE

Khaldarbekova G.Z., Mukhamedov I.M., Boymurodov B.T.

Ташкентский государственный стоматологический институт

Maqsad: tug'ish yoshidagi sog'lom va kariesli bemorlarda og'izda laktobakteriyalarning miqdor va sifat tarkibini o'rganish. **Material va usullar:** 20 yoshdan 90 yoshgacha bo'lgan ayollarda sog'lom va kariesli bemorlarda keng qamrovli tish tekshiruvini, og'iz bo'shlig'ining mikrobiologik xususiyatlarini o'rganish, laktobakteriyalarning miqdoriy va o'ziga xos tarkibi o'rganilgan kohortalararo kesma tadqiqoti o'tkazildi. Natijalarni qiyosiy tahlil qilishga imkon berish uchun mavzular ikki guruhga bo'lingan: sog'lom odamlar va kariesi bo'lgan bemorlar. Material ovqatdan 1-2 soat o'tgach to'plangan. **Natijalar:** Tug'ish yoshidagi sog'lom ayollarda og'iz bo'shlig'ining mikroflorasi va laktobakteriyalari tarkibi ham miqdoriy, ham sifat jihatidan ancha barqaror. Tug'ish yoshidagi sog'lom ayollarda *L. acidophilus*, *L. plantarum* va *L. rhamnosus* og'iz bo'shlig'i laktoflora tarkibida teng nisbatda, *L. salivarius* va *L. plantarum* kariesli ayollarda ko'proq uchraydi. **Xulosa:** laktofloraning keskin o'zgarishi og'iz bo'shlig'ining turli kasalliklarida, tug'ish yoshidagi ayollarda surunkali qaytalanuvchi aft stomatit va tish kariesida namoyon bo'ladi.

Kalit so'zlar: serhosil (reproduktiv) yosh, mikrofloralar, laktobakteriyalar, patogen mikrofloralar, sakkaritik xususiyatlar, identifikatsiya qilish, biofilm, karies.

Objective: To study the quantitative and qualitative composition of oral lactobacilli in healthy and caries patients of fertile age. **Material and methods:** A cohort cross-sectional study was carried out, which included a comprehensive dental examination, a study of the microbiological characteristics of the oral cavity, the quantitative and specific composition of lactobacilli in healthy and caries patients of 90 women aged 20-40 years. To allow a comparative analysis of the results, the subjects were divided into two groups: healthy individuals and patients with caries. Material was collected 1-2 hours after eating. **Results:** The composition of the microflora and lactobacilli of the oral cavity in healthy women of childbearing age is quite stable both quantitatively and qualitatively. *L. acidophilus*, *L. plantarum*, and *L. rhamnosus* in equal proportions dominate in the oral composition of oral lactoflora in healthy women of fertile age, while *L. salivarius* and *L. plantarum* predominate in women with caries. **Conclusions:** A sharp change in lactoflora can be seen in various diseases of the oral cavity on the example of chronic recurrent aphthous stomatitis and dental caries in women of childbearing age.

Key words: fertile (reproductive) age, microflora, lactobacilli, pathogenic microflora, saccharitic properties, identification, biofilm, caries.

Важная роль в поддержании функций макроорганизма принадлежит нормальной микрофлоре, которая благодаря выраженным ферментативным свойствам способна синтезировать витамины. Нормальная микрофлора является одним из факторов естественной защиты макроорганизма [5,17]. Дисбиозы представляют собой актуальную проблему медицины, которая привлекает пристальное внимание ученых и врачей-клиницистов, ежедневно сталкивающихся с микробиологическими нарушениями при клинической патологии различного происхождения [3].

Полость рта как начало системы пищеварения представляет сложную и разнообразную микрофлору. Одним из составляющих этой микрофлоры считаются представители рода *Lactobacillus*. Микроорганизмы, принадлежащие к роду *Lactobacillus*, на сегодняшний день – одни из наиболее важных и перспективных объектов как в медицинской микробиологии, так и в народном хозяйстве. Лактобактерии представляют собой микроорганизмы, широко распространенные в окружающей среде. Они обладают высокой биологической

и функциональной активностью, что определяет их практическое использование в качестве пробиотиков и в производстве пищевых продуктов [4,7,23,24].

Пристальное внимание, которое в течение длительного времени привлекают эти микроорганизмы, и их тщательное изучение обусловлены, прежде всего, многообразием положительных эффектов, оказываемых этими бактериями на организм человека и животных [13]. Лактобактерии составляют около 1% культивируемых микроорганизмов. Они представляют собой грамположительные неспорообразующие палочки правильной формы, размером 0,5-1,2x1,0-10,0 мкм. Как правило, палочки длинные, но иногда имеют вид кокков, обычно в коротких цепочках, в редких случаях подвижны за счет перитрихальных жгутиков. Морфология микроорганизмов зависит от условий роста, состава питательной среды, температурного режима и возраста культуры.

Факультативные анаэробы – микроаэрофилы, слабо растут на воздухе, лучше при пониженном содержании кислорода, некоторые виды растут только в анаэробных условиях. Рост обычно стимулируется добавлени-

ем 5% CO₂. Колонии на агаризованных средах, как правило, диаметром 2-5 мм, выпуклые, с цельным краем, непрозрачные, непигментированные, в толще среды имеют вид кусочков ваты, белые или желтовато-бурые. Хемоорганотрофы нуждаются в богатых сложных средах. Оптимальная температура для роста – 30-40°C [16].

Сложность видовой идентификации данной группы лактобацилл объясняется тем, что все они фенотипически сходны и обладают идентичными морфологическими свойствами. В связи с этим для их таксономической характеристики необходимо применение молекулярных и генетических методов исследования [17].

Доминирующими видами являются гетероферментативные *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. fermentum*, а также гомоферментативные *L. salivarius*, *L. buchneri*, *L. oris*, *L. zeae*, *L. delbrueckii*, *L. acidophilus*, *L. jensei*, *L. gasseri*, *L. agilis* [26]. Так, *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. acidophilus*, и *L. salivarius* чаще всего выделяются из зубного налета и являются членами многочисленного бактериального сообщества поддесневой микрофлоры [1,25]. Их количественное содержание в полости рта здоровых людей составляет 3-4 lgКОЕ/мл. По нашим данным [18], содержание резидентных лактобацилл в слюне здоровых женщин в возрасте 20-40 лет (n=40) составляет 4,60±0,14 lgКОЕ/мл.

По результатам многих исследований, количество лактобактерий в полости рта при кариесе зубов значительно возрастает. В некоторых странах для оценки «активности» кариозного процесса предложен «лактобациллен тест» (определение количества лактобактерий) [14]. К сожалению, истинное значение лактобактерий в развитии кариеса не выяснено. Правильным будет считать, что лактобактерии играют небольшую роль в процессе формирования зубной бляшки и на начальных этапах прикрепления бактерий к эмали зуба, но с повышением степени выраженности кариозного поражения увеличивается и значение лактобактерий в его прогрессировании [11].

Установлено, что видовой состав лактофлоры человека может значительно варьировать в зависимости от национальной принадлежности, территории проживания, пищевого рациона и многих других факторов. Согласно современной системе классификации, род *Lactobacillus* относят к филогенетической ветви Clostridia в связи с низким содержанием ГЦ-пар (<54 моль%) в ДНК бактерий этого рода [13]. Исследования последних лет показали, к младенцу в полость рта самыми первыми попадают лактобактерии, которые практически не имеют токсичных свойств [12]. Кроме того, индигенные лактобактерии в организме формируют биоплёнку, состоящую из жизнеспособных клеток и межклеточного матрикса [26,27,30,31].

В составе биопленки определяются практически все представители микрофлоры полости рта [19]. У всех антагонистически активных штаммов лактобацилл выявлена способность формировать биоплёнку [22]. Микрокапсула лактобактерий принимает участие в адгезии клеток к субстрату, а также способствует объединению лактобактерий между собой и их аутоагрегации [21]. Лактобактерии оказывают иммуномодулирующее, противоопухолевое

действие, снижают содержание холестерина, синтезируют витамины и другие биологически активные субстанции.

Имеются многочисленные сведения о способности лактобактерий к влиянию на систему иммунитета, которое проявляется в стимуляции фагоцитарной активности нейтрофилов, макрофагов, синтеза иммуноглобулинов, образования интерферонов и фактора некроза опухолей [6,20,29]. Представители этого рода стимулируют также подавленную иммунную систему и не влияют на иммунную систему, находящуюся в нормальном состоянии [9]. Кроме этого, лактобактерии обладают способностью блокировать рецепторы клеток слизистых оболочек макроорганизма, препятствуя адгезии патогенных микроорганизмов [8].

Наряду с положительным влиянием на здоровье, лактобактерии могут быть причиной заболеваний людей с вторичными иммунодефицитами. В качестве них зарегистрированы *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. salivarius*, *L. brevis*, *L. lactis* [2].

Таким образом, любые изменения нормофлоры полости рта у женщин фертильного возраста может привести к возникновению заболеваний и врожденных пороков развития плода. Разработка дополнительных критериев предотвращения и ранней диагностики дисбиоза, в частности количественного и качественного состава лактобактерий полости рта у женщин фертильного возраста помогли бы решить вопрос, касающийся здоровой популяции и нации.

Цель исследования

Изучение количественного и качественного состава лактобактерий полости рта у здоровых и больных кариесом женщин фертильного возраста. Для достижения цели нужно было решить следующие задачи:

- изучить микрофлору полости рта у здоровых и больных с кариесом женщин фертильного возраста;
- определить количественный и видовой состав лактобактерий у пациенток;
- провести сравнительный анализ результатов, полученных в двух группах обследованных;
- сравнить результаты с данными зарубежных исследователей (Оренбургская область Российской Федерации).

Материал и методы

Было осуществлено когортное поперечное исследование, которое включало комплексное стоматологическое обследование, изучение микробиологических особенностей полости рта, количественный и видовой состав лактобактерий у здоровых и больных кариесом 90 женщин в возрасте 20-40 лет. Для возможности проведения сравнительного анализа результатов испытуемые были разделены на две группы: здоровые лица и больные кариесом. Материал собирали через 1-2 часа после еды. В лаборатории проводили раститровку исследуемого материала в изотоническом растворе хлорида натрия и посев на плотные питательные среды. Идентификацию лактобактерий проводили по мето-

ду Гиса (пёстрый ряд углеводов), а также по определителю Берджи (The Bergey's Manual of Systematic Bacteriology).

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования было установлено, что в структуре биоценоза ротовой жидкости состав микроорганизмов у здоровых исследуемых от 20-40 лет можно считать достаточно стабильным как в качественном, так и в количественном отношении. Собственно доминирующими микроорганизмами у практически здоровых лиц являются аэробные и анаэробные стрептококки, стафилококки, лактобактерии и энтеробактерии. Так, количество анаэробов пептострептококков и лактобактерий составляет $lg 4,30 \pm 0,2$ КОЕ/мл, тогда как количество факультативной группы равнялось $lg 2,60 \pm 0,2$ КОЕ/мл.

С развитием кариеса зубов флора изменяется как в количественном, так и в качественном отношении, отмечается дисбиоз. При этом, как правило, уменьшается количество анаэробов, но достоверно возрастает факультативная группа микробов.

В связи с приспособлением к обитанию в определенных условиях лактобактерии утратили способность к синтезу многих метаболитов, но приобрели свойства, позволяющие успешно колонизировать свою экологическую нишу и конкурировать в ней – способность утилизировать многие сахара, фосфолигосахариды (табл. 1). Классическая микробиологическая схема идентификации видов лактобактерий основана на изучении метаболизма сахаров и представляет собой «пёстрый ряд», состоящий из 16 субстратов (метод Гиса).

Таблица 1
Способность ферментации углеводов лактобактериями, выделенными из полости рта женщин фертильного возраста.

Виды	<i>L.acidophilus</i>	<i>L.salivarius</i>	<i>L.fermentum</i>	<i>L.casei</i>	<i>L.rhamnosus</i>
Углеводы					
Глюкоза	+	+	+	+	+
Арабиноза	-	-	+	+	+
Галактоза	+	+	+	+	+
Ксилоза	-	-	+	+	-
Лактоза	+	+	+	+	+
Мальтоза	+	-	+	+	+
Манит	-	-	-	+	+
Манноза	+	-	+	+	+
Рамноза	-	-	-	-	+
Раффиноза	+	-	+	+	-
Сахароза	+	-	+	+	+
Сорбит	-	-	-	+	+
Фруктоза	+	+	+	+	+
Целлобиоза	+	-	+	+	+

Таблица 2
Видовой состав лактобактерий полости рта у здоровых и больных с кариесом женщин фертильного возраста.

Виды лактобактерий	Встречаемость, %		Их процентное соотношение, %	
	Здоровые	С кариесом	Здоровые	С кариесом
<i>L.acidophilus</i>	100	77	23,7	20
<i>L.casei</i>	92,8	92	22	23,9
<i>L.rhamnosus</i>	92,8	77	22	20
<i>L.fermentum</i>	53,5	38,4	12,7	10
<i>L.salivarius</i>	82,1	100	19,4	26

Из таблицы 2 видно, что у больных кариесом женщин в полости рта наблюдается умеренное уменьшение количества *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum* соответственно до 20, 20 и 10% и увеличение *L. salivarius* до 26% (рис. 1).

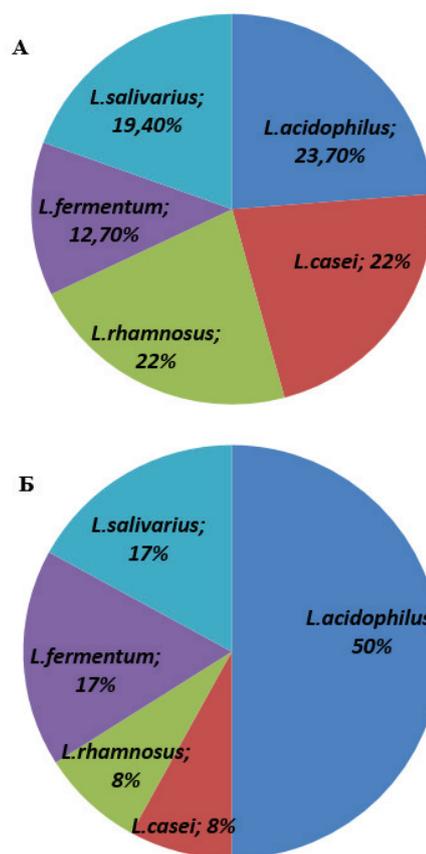


Рис. 1. Видовой состав лактофлоры, выделенной из ротовой полости обследованных: в РУз (а), в Оренбургской области Российской Федерации (б), %.

Встречаемость, то есть видовой состав лактобактерий в группах пациенток значительно варьировала, отличались также и их процентные соотношения (табл. 2).

Из рисунка 1а видно, что у здоровых жителей России в полости рта по сравнению с жителями Узбекистана преобладают *L. acidophilus* которые составляют до 50%, тогда как у жителей Узбекистана их количество в 2 раза меньше и составляет 23,7%. Вместе с тем количество *L. casei* у жителей РФ до-

стоверно ниже, чем у жителей Узбекистана: соответственно 8 и 22%.

По-видимому, эта разница у жителей РФ и РУз связана в первую очередь с экологическими условиями в этих странах, хотя, несомненно, оказывают влияние климатогеографические условия и рационы питания в этих странах.

Интересно отметить, что в этих же странах у лиц с развитием патологических процессов как количественные, так и качественные показатели флоры полости рта совершенно меняются. При этом количество *L. acidophilus* у лиц, проживающих в РФ, уменьшается почти в 2 раза и составляет 30%, но возрастает количество *L. casei* до 30%. В то же время у жителей РУз эти лактобактерии изменяются незначительно, хотя достоверно увеличивается количество *L. rhamnosus* (рис. 2).

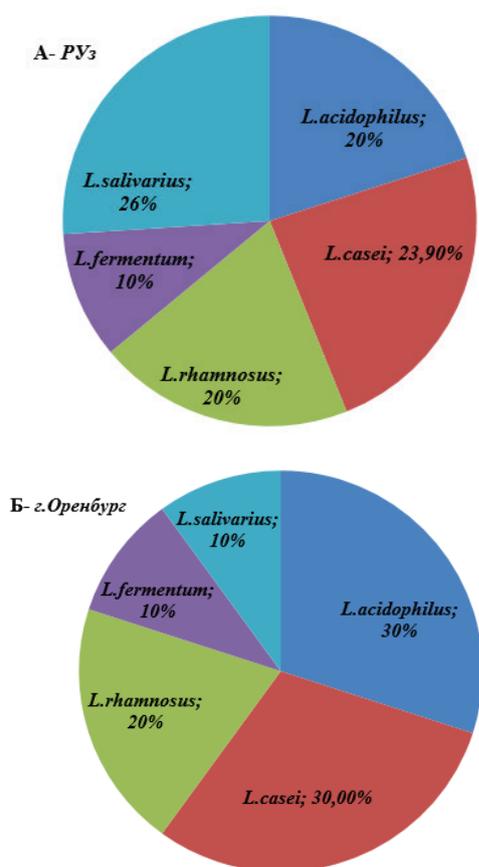


Рис. 2. Видовой состав больных кариесом в РУз (а) и хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом (б) в Оренбургской области Российской Федерации.

Изучение видового состава лактобацилл, выделенных от пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом, показало, что количество выделенных штаммов, относящихся к *L. acidophilus*, уменьшилось до 30%, количество *L. fermentum* – до 10%. В то же время удельный вес видов *L. plantarum* и *L. rhamnosus* увеличился, составив соответственно 30 и 20%.

Хотя до сих пор остается открытым вопрос об этиологии хронического рецидивирующего афтоз-

ного стоматита, но многие ученые считают, что причиной являются вирусы, стрептококки полости рта, L-форменные бактерии и др.

Выводы

1. Можно считать состав микрофлоры и лактобактерий полости рта у здоровых женщин фертильного возраста достаточно стабильным как в количественном, так и качественном отношении. Полученные результаты полностью соответствуют установленным ранее критериям, и микроэкологический баланс полости рта поддерживается в норме.

2. В видовом составе лактофлоры полости рта у здоровых женщин фертильного возраста доминируют *L. acidophilus*, *L. plantarum* и *L. rhamnosus* в равных долях, тогда как у больных кариесом женщин преобладают *L. salivarius* и *L. plantarum*.

3. Резкое изменение лактофлоры можно увидеть при разных болезнях полости рта на примере хронического рецидивирующего афтозного стоматита и кариеса зубов у женщин фертильного возраста.

Литература

1. Ботина С.Г., Червинец Ю.В., Климина К.М. и др. Генетическая идентификация антагонистически активнѣх штаммов лактобацилл, выделенных из полости рта здоровых людей // Клини. лаб. диагностика. – 2010. – №11. – С. 43-46.
2. Глушанова Н.А. Биологические свойства лактобацилл // Бюл. сибирской медицины. – 2003. – №4. – С. 50-58.
3. Дармов И.В. и др. Кишечная микрофлора: взгляд изнутри // Сборник научных статей. – 2012. – Вып. 1. – С. 3-6.
4. Доронин А.Ф., Шендеров Б.А. Функциональное питание. – М.: Грантъ, 2002. – 296 с.
5. Забирова Т.М. Биологические свойства лактобацилл биотопов человека в норме и при дисбиозах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Оренбург, 2001.
6. Иммунобиологические препараты перспективы их применения в инфектологии; Под ред. Г.Г. Онищенко и др. – М.: ГОУ ВУНМЦ Минздрава РФ, 2002. – 608 с.
7. Квасников Е.И., Нестеренко О.Л. Молочнокислые бактерии и пути их использования. – М.: Наука, 1975. – 389 с.
8. Ленцнер А.А., Ленцнер Х.П., Микельсаар М.Э. и др. Лактофлора и колонизационная резистентность // Антибиотики и мед. биотехнология. – 1987. – Т. 32. – С. 173-179.
9. Лопатина Т.К., Бляхер М.С., Николаенко В.Н. и др. Иммуномодулирующее действие препаратов-эубиотиков // Вестн. РАМН. – 1997. – №3. – С. 30-34.
10. Мамедов Ф.Ю., Ердоган И. Патогенетическая активность микрофлоры полости рта больных с соматической патологией // Вестн. ВДНЗУ. – 2015. – Т. 16, вып. 4. – С. 23-27.
11. Мухамедов И.М. и др. Микроэкология важнейших биотопов тела человека. – Ташкент, 2007. – 462 с.
12. Мухамедов И.М. и др. Клиническая микробиология в стоматологии. – Ташкент, 2015. – 212 с.
13. Новик Г.И., Сидоренко А.В. Лактобациллы: биотехнологический потенциал и проблемы идентификации // Пробл. здоровья и экол. – 2007. – №3. – С. 141-150.
14. Сахарук Н.А. Микробная флора полости рта в норме и патологии // Вестн. ВГМУ. – 2008. – Т. 7, №2. – С. 1-10.
15. Соловьева И.В., Точилина А.Г., Белова И.В. и др. Изучение биологических свойств новых штаммов рода *Lactobacillus* // Вестн. Нижегородского ун-та им. Н.И. Лобачевского. – 2010. – №2 (2). – С. 462-468.
16. Соловьева И.В., Точилина А.Г., Белова И.В. и др. Биологические свойства лактобацилл. Перспективы использования в лабораториях Роспотребнадзора экспресс-методов амплификации нуклеиновых кислот при контроле качества пищевых продуктов, БАД к пище, лекарственных

форм, содержащих лактобациллы // Медиаль. – 2014. – №2. – С. 29-44.

17. Степанов К.М. Идентификация и основные биологические свойства молочнокислых бактерий // Вестн. КрасГАУ. – 2009. – Вып. №9. – С. 158-161.

18. Халдарбекова Г.З., Мухамедов И.М. Микробный пейзаж и виды лактобактерий, обитающих в полости рта здоровых женщин фертильного возраста // Медицина будущего: от разработки до внедрения: Сб. материалов 3-го междунар. молодёжного науч.-практ. форума. – Оренбург, 2019. – С. 278.

19. Царев В.Н. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 572 с.

20. Цой И.Г., Сапаров А.С., Тимофеева И.К. Иммуностимулирующее действие лактобактерий на цитотоксичность естественных клеток-киллеров и продукцию интерферона // Микробиология. – 1994. – №6. – С. 112-113.

21. Червинец Ю.В. и др. Индигенные лактобациллы полости рта человека – кандидаты в пробиотические штаммы // Человек и его здоровье: Курский науч.-практ. вестн. – 2012. – №1. – С. 131-137.

22. Червинец Ю.В. и др. Способность антагонистически активных штаммов лактобацилл формировать биопленку // Материалы 10-го съезда ВНПОЭМП. – М., 2012. – С. 340-341.

23. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Пробиотики и функциональное питание // Пробиотики и функциональное питание. – Т.3. – М.: Грантъ, 2001. – 288 с.

24. Andersson R.E. Characteristics of the bacterial flora isolated during spontaneous lactic acid fermentation of carrots and red beets // Lebensm. – Wiss.+Technol. – 1984. – Vol. 17. – P. 282-286.

25. Hammes W.P., Hertel C. The genus of Lactobacillus and Carnobacterium // The Procaryotes. A. Balows et al.; Edition 2. – 1992. – Vol. 4. – N. Y.: Springer-Verlag.

26. Izano E.A., Amarante M.A., Kher W.B. et al. Differential roles of poly-N-acetyl glucosamine surface polysaccharide and extracellular DNA in Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis biofilms // Appl. Envir. Microbiology. – 2008. – Vol. 74, №2. – P. 470-476.

27. Kolenbrander P.E. Oral microbial communities: biofilms, interactions, and genetic systems // Annu. Rev. Microbiology. – 2000. – Vol. 54. – P. 413-437.

28. Koll-Klais P., Mandar R., Leibur E. et al. Oral lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species composition and antimicrobial activity. // Oral Microbiol. Immunol. – 2005. – Vol. 20, №6. – P. 354-361.

29. Marteau P., Rambaud J. Potencial of using lactic acid bac-

teria for therapy and immunomodulation in man // FEMS Microbiol. Rev. – 1993. – Vol. 12. – P. 207-220.

30. Speziale P., Visai L., Rindi S. et al. Prevention and treatment of Staphylococcus biofilms // Curr. Med. Chem. – 2008. – Vol. 15. – P. 3185-3195.

31. Williams N.T. Probiotics // Amer. J. Health Sys. Pharm. – 2010. – Vol. 67, №6. – P. 449-458.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАКТОБАКТЕРИЙ ПОЛОСТИ РТА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Халдарбекова Г.З., Мухамедов И.М.

Цель: изучение количественного и качественного состава лактобактерий полости рта у здоровых и больных кариесом женщин фертильного возраста. **Материал и методы:** проведено когортное поперечное исследование, которое включало комплексное стоматологическое обследование, изучение микробиологических особенностей полости рта, количественный и видовой состав лактобактерий у здоровых и больных кариесом 90 женщин в возрасте 20-40 лет. Для возможности проведения сравнительного анализа результатов испытуемые были разделены на две группы: здоровые лица и больные кариесом. **Материал** собирали через 1-2 часа после еды. **Результаты:** состав микрофлоры и лактобактерий полости рта у здоровых женщин фертильного возраста достаточно стабильным как в количественном, так и в качественном отношении. В видовом составе лактофлоры полости рта у здоровых женщин фертильного возраста доминируют *L. acidophilus*, *L. plantarum* и *L. rhamnosus* в равных долях, тогда как у больных кариесом женщин преобладают *L. salivarius* и *L. plantarum*. **Выводы:** резкое изменение лактофлоры можно увидеть при разных болезнях полости рта на примере хронического рецидивирующего афтозного стоматита и кариеса зубов у женщин фертильного возраста.

Ключевые слова: фертильный (репродуктивный) возраст, микрофлора, лактобактерии, патогенная микрофлора, сахаралитические свойства, идентификация, биопленка, кариес.



ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГАПТОГЛОБИНА

Шодикулова Г.З., Пулатов У.С.

РЕВМАТОИДЛИ АРТРИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОЛЛАРДА ГАПТОГЛОБИН ГЕНЕТИК ПОЛИМОРФИЗМИ ВА КЛИНИК КЕЧИШИГА БОҒЛИҚ ҲОЛДА ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ

Шодикулова Г.З., Пулатов У.С.

EFFICIENCY EVALUATION OF TREATMENTS PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS BY DEPENDENCE OF CLINIC COURSE AND GENETIC POLYMORPHISM OF HAPTOGLOBINS

Shodikulova G.Z., Pulatov U.S.

Самаркандский государственный медицинский институт

Мақсад: ревматоидли артритни (РА) даволаш самарадорлигини унинг клиник кечиши ва гаптоглобиннинг (Hp) генетик полиморфизмига боғлиқлигини ўрганиш. **Материал ва усуллар:** тадқиқотлар 16 ёшдан то 75 ёшгача бўлган 128 РА билан касалланган беморлар олиб борилган. Улар 3 гуруҳга бўлинган: 1-чи гуруҳдаги 43 беморлар нимесулид билан даволанган, 2-чи гуруҳдаги 41 беморлар ациклофенак (аэртал) қабул қилган, 3-чи гуруҳдаги 44 беморларга диклофенак стандарт дозаларда берилган. Даволаш натижаларини баҳолаш Россия ТФА Ревматология ИТИ мезонлари асосида олиб борилган. Hp турлари электрофорез усулида ажратилган. Олинган натижаларнинг статистик ишлови StatGraf (2005) программаси асосида ўтказилган. **Натижалар:** текширув натижалари шуни кўрсатдики, ревматоидли артрит (РА) ни даволаш самарадорлиги генетик факторлар, яъни гаптоглобин ва қон гуруҳига боғлиқдир. Даволанган беморлар гуруҳида Hp1-1 фенотипга мансуб шахслар орасида даволаш самарадорлиги энг юқори ва Hp2-2, айниқса, A(II) қон гуруҳи бирга келганда пастлиги аниқланди. РА даволашда нимесулидни қўллаш Hp1-1 фенотипли беморларда, ациклофенак эса Hp 2-2 фенотипли беморларда самарадорлиги юқори бўлган. **Хулоса:** РА даволаш самарадорлиги гаптоглобин фенотипи ва қон гуруҳи генетик омилларига боғлиқ.

Калит сўзлар: ревматоидли артрит, гаптоглобин фенотипи, нимесулид, ациклофенак, диклофенак, даволаш самарадорлиги.

Objective: To study the effectiveness of treatment of rheumatoid arthritis (RA) depending on the clinical course and genetic polymorphism of haptoglobin. **Material and methods:** 128 patients diagnosed with RA between the ages of 16 and 75 were examined and divided into 3 groups. The 1st group included 43 patients who received the drug nimesulid, the 2nd group consisted of 41 patients taking the drug acyclofenarac (aertal), the 3rd group included 44 patients who took the drug diclofenack in the standard dosage. Evaluation of the results of treatment of patients was carried out according to the criteria of the Institute of Rheumatology of Russia. Identification of the Hp subtypes was carried out by the method of electrophoresis. The digital material is processed using StatGraf software packages (2005). **Results:** Researches shown that, effectiveness of treatments dependence from that genetics factors, like haptoglobin and blood group. Effectives of treatments was high of patients with Hp1-1 phenotypes and low was of patients with Hp2-2, actually of patients with A(II) blood group. The use of NSAIDs has shown that nimesulide therapy has a higher efficacy in patients with the Hp1-1 phenotype, and acyclofenac in patients with Hp2-2. **Conclusion:** The effectiveness of RA treatment depends on genetic factors such as haptoglobin and blood group.

Key words: rheumatoid arthritis, haptoglobin phenotypes, NSAID, acyclofenac.

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное заболевание еще неизвестной этиологии с распространенностью около 1% среди населения земного шара, приводящее к прогрессирующим деформациям суставов вследствие разрушения хряща и эрозии кости. Течение болезни довольно изменчиво; однако около у 10% пациентов прогрессирующее заболевание приводит к выраженным деформациям суставов и инвалидности [4,8,10].

Лечение больных РА является одной из сложных проблем современной медицины. При естественном течении РА и даже на фоне стандартной терапии через 20 лет от начала болезни 60-90% пациентов теряют трудоспособность, а 1/3 становятся полными инвалидами [1,5-7]. У больных РА средняя продолжительность жизни сокращается на 3-7 лет, и показатель выживаемости больных приравнивается

к выживаемости больных с лимфогранулематозом, инсулинзависимым сахарным диабетом и атеросклеротическим поражением коронарных артерий [8,10,14]. Способ лечения зависит от формы РА, степени активности воспалительного процесса, стадии заболевания, быстроты прогрессирования РА, возраста больного и сопутствующих заболеваний [4,9,12]. При подборе метода лечения у больных РА предусматривается снижение активности патологического процесса, интенсивности боли, применение длительно действующих базисных препаратов и проведение физиотерапевтической терапии.

Стратегия диагностики, лечения и профилактики болезней на основе молекулярно-генетических особенностей организма рассматривается сегодня как основа персонализированной медицины [11]. Одним из таких белков, отражающих фенотипиче-

скую принадлежность, является гаптоглобин (Hr), представляющий собой тетрамерный гликопротеин плазмы, синтезируемый в основном в печени [2,3]. У человека Hr характеризуется молекулярной гетерогенностью, обусловленной генетическим полиморфизмом. Выделяют 3 основных фенотипа Hr: Hr1-1, Hr2-1 и Hr2-2. Возможность четкого определения типов Hr, постоянство их в течение жизни и наследование в строгом соответствии с менделевским распределением стали основанием для его использования в качестве генетического маркера [2,3]. По мнению авторов, установление роли различных фенотипов Hr при наиболее распространенных заболеваниях являются перспективными как в научном, так и в практическом отношении, в частности для оценки эффективности фармакотерапии.

Цель исследования

Изучение эффективности лечения РА в зависимости от клинического течения и генетического полиморфизма гаптоглобина.

Материал и методы

Обследованы 128 больных (101 женщина и 27 мужчин) с достоверным диагнозом РА (критерии ассоциации Американских ревматологов) в возрасте от 16 до 75 лет (средний возраст – 54,8±1,5 года). Характеристика клинических проявлений, активности и стадии заболевания осуществлялась на основании критериев Института ревматологии РАМН [9]. Давность РА колебалась от 1-го года до 35 лет (в среднем 8,6±0,7 года). У всех больных было полиартикулярное поражение и серопозитивная форма заболевания. Минимальная степень активности зарегистрирована у 12 (9,4%) больных, средняя – у 79 (61,7%), высокая – у 37 (28,9%). Нарушение функции суставов было выявлено у всех больных: у 67 (52,3%) – II степени, у 61 (47,7%) – III.

Противовоспалительная терапия больных РА проводилась нестероидными (НПВП) и стероидными противовоспалительными препаратами (ГКС). В зависимости от НПВП больные были разделены на три группы. В 1-ю группу были включены 43 больных, получавших нимесулид, 2-ю группу составил 41 больной, принимавший ациклофенак (аэртал), в 3-ю группу вошли 44 больных, принимавших диклофенак в стандартной дозировке. Результаты лечения оценивали по критериям НИИ ревматологии АМН России [9]. При этом учитывались общее состояние больных, состояние двигательной активности суставов, изменение суставного синдрома и лабораторных показателей (СОЭ, С-реактивный белок – СРБ, фибриноген и др.). Эффект лечения обозначался как хороший (4-5б), удовлетворительный (3б) и неудовлетворительный (2б). Эффект лечения оценивался в каждой группе отдельно в зависимости от фенотипа гаптоглобина (Hr).

Идентификацию подтипов Hr проводили методом электрофореза, количественное определение – риваноловым методом. Статистическая обработка цифровых данных была проведена на компьютере Pentium IV с использованием программных пакетов Stat Graf (2005).

Результаты и обсуждение

В 1-й группе получавших НПВП нимесил наиболее выраженное положительное действие на регресс клинической симптоматики отмечался у больных с Hr1-1 и Hr2-1 фенотипами, тогда как у больных с фенотипом Hr2-2 это положительный эффект был менее отчетливым. Так, утренняя скованность у больных с Hr1-1, Hr2-1 и Hr2-2 фенотипами в процессе лечения сократилась в 2,3; 2,1 и 2 раза, болевой индекс – в 1,9; 2,2 и 1,8 раза, суставной индекс – в 2,5; 2,2 и 2 раза, индекс П.Ли – в 2,3; 2,1 и 2 раза. Это приводило к увеличению манипуляционной способности кистей (МСК) соответственно в 1,22; 1,31 и 1,43 раза.

Эффективность НПВП ациклофенака была выше, чем нимесила, причем более эффективным он оказался у больных РА с Hr2-2 фенотипом. Так, у больных РА с фенотипами Hr1-1, Hr2-1 и Hr2-2 утренняя скованность в процессе лечения сократилась соответственно в 2,5; 2,15 и 2,17 раза, болевой индекс – в 2,12; 2,55 и 2,56 раза, суставной индекс – в 2,28, 2,1 и 2,76 раза и индекс П.Ли – в 2,16, 2,06 и 3,19. Это приводило к увеличению манипуляционной способности кистей соответственно в 1,31; 1,34 и 1,57 раза.

Диклофенак занимал промежуточное положение и оказывал одинаковый эффект независимо от фенотипа гаптоглобина. Так, утренняя скованность у больных РА с фенотипами Hr1-1, Hr2-1 и Hr2-2 в процессе лечения сократилась в 2,3; 2,05 и 2,02 раза, болевой индекс – в 2; 2,04 и 2,23 раза, суставной индекс – в 2,03; 2,24 и 2,34 раза, индекс П.Ли – в 2,6; 2,14, и 2,12 раза, что приводило к увеличению МСК в 1,23, 1,33 и 1,22 раза.

Как видно из полученных данных, эффективность различных классов НПВП зависела от фенотипа гаптоглобина, что необходимо учитывать при выборе фармакотерапии у больных РА. На наш взгляд, следует ограничить прием нимесила у больных с Hr2-2 фенотипом. Данной группе целесообразно назначение ациклофенака или диклофенака. Все НПВП оказывали приблизительно одинаковое действие у больных с Hr1-1 и Hr2-1 фенотипами.

Следует отметить, что регрессия клинических синдромов зависела не только от фенотипа гаптоглобина, но и от принадлежности к группе крови. Ранее нами было показано, что более тяжелое течение наблюдается при сочетании Hr2-2 и А(II) группы крови. Оценка эффективности трех групп препаратов показала высокую эффективность у больных с группой крови 0(I) и слабую у больных, имеющих вторую группу крови. Так, динамика утренней скованности, болевого и суставного синдромов характеризовалась медленным снижением и сохранялась в течение длительного времени, причем более эффективной для данной категории больных была комбинация гормонов в сочетании с ациклофенаком, тогда как остальные группы препаратов оказались несколько слабее. Несмотря на проводимую комплексную терапию, индекс П.Ли сохранялся высоким, а МСК – низким. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости учёта генетических

факторов, в частности группы крови, в индивидуализации лечебной тактики, тем более данный показатель имеется в анкетных данных больных и не требует дополнительных затрат.

Подтверждение этому является положительная динамика лабораторных показателей, в частности белков острой фазы. Так, в группе получавших НПВП нимесил в большей степени положительное действие на лабораторные показатели отмечалось у больных с Нр1-1 и Нр2-1 фенотипами, тогда как у больных с фенотипом Нр2-2 это проявлялось в меньшей степени. Так, у пациентов 1-й группы с фенотипами Нр1-1, Нр2-1 и Нр2-2 уровень СРБ снизился соответственно в 1,66; 1,4 и 1,39 раза, содержание гаптоглобина также достоверно уменьшилось в 1,22; 1,36 и 1,21 раза. Соответственно СОЭ уменьшилась в 1,38, 1,33 и 1,23 раза. Следовательно, назначение нимесила более выражено снижает белки острой фазы в сыворотке крови у больных с фенотипом Нр1-1 и в меньшей степени с Нр2-2. Причем, полученные результаты в определенной степени совпадают с динамикой уменьшения клинических проявлений РА.

Более выраженный эффект оказывал ациклофенак, включенный в комплекс лечебных мероприятий у больных РА. Так, у больных с фенотипами Нр1-1, Нр2-1 и Нр2-2 содержание СРБ снизилось соответственно в 1,73; 1,68 и 2,43 раза, уровень гаптоглобина – в 1,67; 1,65 и 2,53 раза. Это проявлялось заметным замедлением СОЭ: в 1,59; 1,39 и 1,63 раза. Как видно из полученных данных, в плане снижения уровня белков острой фазы в сыворотке крови более целесообразно применение ациклофенака. При этом положительная динамика наблюдалась у во всех группах выше, чем при применении нимесила, особенно четко проявляясь у больных с фенотипом Нр2-2, что соответствовало динамике уменьшения клинических проявлений.

У пациентов 3-й группы с фенотипами Нр1-1, Нр2-1 и Нр2-2 фармакотерапия с включением золотого стандарта НПВП диклофенака способствовала снижению содержания СРБ в сыворотке крови соответственно в 1,47; 1,28 и 1,33 раза, при этом уровень гаптоглобина также достоверно снизился в 1,3; 1,18 и 1,22 раза, СОЭ – в 1,54; 1,39 и 1,46. Как видно из полученных данных, наиболее эффективен в плане снижения содержания белков острой фазы и СОЭ оказался препарат диклофенак.

Проведенные исследования показали более высокую эффективность нимесулида у больных с фенотипом Нр1-1, ациклофенака – у больных с фенотипом Нр2-2 и одинаковую при всех фенотипах при назначении диклофенака. Так, больных с фенотипом Нр1-1, леченных нимесулидом, было 10. В процессе лечения хорошие результаты получены у 60%, удовлетворительные и неудовлетворительные – по 20%. Фенотип Нр2-1 отмечался у 17 больных. При выписке из стационара хорошие результаты были у 25%, удовлетворительные – у 50%, неудовлетворительные – у 25%. Фенотип Нр2-2 имел место у 16 больных, получавших нимесулид. У наблюдался слабый эффект. Так, хороший результат достигнут лишь у 12,5%, удовлетворительный – у 37,5%, неудовлет-

ворительный – у 50%, то есть у половины больных. Следовательно, можно предположить, что назначение нимесулида целесообразно у больных с Нр1-1, и необходимо воздержаться от его использования у больных Нр2-2.

Из 41 больного, получавшего ациклофенак, фенотип Нр1-1 был у 9. Хорошие результаты отмечались у 66,7%, удовлетворительные – у 33,3%, неудовлетворительных результатов не было. Из 16 больных с фенотипом Нр2-1 хорошие результаты получены у 62,5%, удовлетворительные – у 37,5%. Из 16 больных с фенотипом Нр2-2 хорошие результаты наблюдались у 75%, удовлетворительные – у 25%. Следует отметить, что неудовлетворительных результатов при применении ациклофенака не было ни в одной группе. Следовательно, ациклофенак оказался более эффективным НПВП у больных РА, чем нимесулид, причем его эффективность во всех группах преобладала, более четко это проявлялось у больных с фенотипом Нр2-2.

Диклофенак получали 44 больных с РА, у 10 из которых был фенотип Нр1-1. Эффективность лечения у больных этой группы была высокой. Хорошие результаты получены у 60%, удовлетворительные – у 40%, неудовлетворительных результатов не было. У 18 больных был выявлен фенотип Нр2-1. Из этой группы хороший результат отмечался лишь у 33,3% больных, удовлетворительный – у 55,6%, неудовлетворительный – у 11,1%. Из 16 больных с фенотипом Нр2-2, получавших диклофенак, у 37,5% был получен хороший результат, удовлетворительный – у 50%, неудовлетворительный – у 12,5%. Следовательно, диклофенак по своей эффективности занимает промежуточное положение между ациклофенаком и нимесулидом. Его эффективность выше у больных с фенотипом Нр1-1 и ниже при наличии фенотипов Нр2-1 и Нр2-2.

Следует отметить, что эффективность лечения РА зависела также от группы крови больных и ее сочетания с фенотипами гаптоглобина. Более высокие, хорошие и удовлетворительные результаты отмечались у больных с первой группой крови. Слабая эффективность была характерна для больных со второй группой крови, особенно в сочетании с фенотипом Нр2-2.

Таким образом, НПВП, ГКС, базисные средства в терапии РА способствуют уменьшению степени поражения суставов, улучшению объема движений в суставах и качества жизни больных. Эффективность лечения зависит от таких генетических факторов как гаптоглобин и группа крови. Эффективность лечения была высокой у больных с фенотипом Нр1-1 и низкая при наличии Нр2-2, особенно в сочетании со А(II) группой крови. Все использованные нами препараты существенно снижали выраженность клинических симптомов и улучшали лабораторные показатели. Особенно четко это проявлялось у больных, получавших ациклофенак, действие нимесулида оказалось более слабым. Применение НПВП ациклофенака при лечении больных РА открывает новые перспективы. По противовоспалительному эффекту этот препарат не уступает другим НПВП. Ациклофенак особенно эффективен у больных с фе-

нотипом Нр2-2, когда заболевание имеет более тяжелое течение.

Истинная тяжесть заболевания определяется индивидуальной клинической картиной пациента, которая обусловлена уникальностью процессов метаболизма каждого индивидуума, характеризующей его генетическим статусом. У человека локус Нр является полиморфным, с двумя кодоминантными аллелями (Нр1 и Нр2), которые дают три различных фенотипа – Нр1-1, Нр2-1 и Нр2-2. Соответствующие белки имеют структурные и функциональные различия, которые оказывают влияние на развитие, характер течения и исход ряда заболеваний [2,3]. Полученные нами результаты, видимо, связаны в разной степени с иммуномодулирующими свойствами Нр, так как, согласно данным литературы, более выраженной иммунологический ответ на вакцинацию имели лица с фенотипами Нр1-1 и Нр2-1 [2]. При наличии фенотипа Нр1-1 образуется гораздо больше интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-6 и ИЛ-10 в сравнении с принадлежностью к фенотипу Нр2-2, и высвобождение этих цитокинов происходит с участием рецепторов макрофагов CD163 [2,13].

Следовательно, для эффективного лечения необходимо индивидуальный подход к каждому пациенту с мультифакторной патологией. Стратегия диагностики, лечения и профилактики болезней на основе молекулярно-генетических особенностей организма рассматривается сегодня как основа персонализированной медицины. Определение фенотипа Нр может помочь в прогнозе болезни и позволит улучшить результаты лечения пациентов.

Выводы

1. Установлена более высокая эффективность нимесулида у больных Нр1-1, ациклофенака – у больных Нр2-2 и одинаковая при всех фенотипах при назначении диклофенака.

2. У больных с Нр2-2 фенотипом следует ограничить прием нимесила. Этим лицам целесообразно назначение ациклофенака или диклофенака.

3. Ациклофенак оказался более эффективным НПВП у больных РА, чем нимесулид, причем его эффективность во всех группах преобладала, более четко проявляясь у больных с фенотипом Нр2-2.

4. Диклофенак по своей эффективности занимает промежуточное положение между ациклофенаком и нимесулидом. Его эффективность выше у больных с фенотипом Нр1-1 и ниже при Нр2-1 и Нр2-2.

Литература

1. Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные) // Науч.-практ. ревматол. – 2014. – №1. – С. 79-84.

2. Василевский И.В. Фенотипы гаптоглобина – биологические маркеры бронхиальной астмы // Мед. новости. – 2017. – №3. – Р. 53-57.

3. Василевский И.В. Фенотипы гаптоглобина – биологические маркеры бронхиальной астмы // Междунар. обзоры: клин. практ. и здоровье. – 2017. – №1. – С. 47-59.

4. Горячева Д.В., Исаева Б.Г., Кулембаева А.Б. и др. Серопозитивный и серонегативный ревматоидный артрит: особенности патогенеза, клиники и лечения генно-инженерными биологическими препаратами // Медицина (Алматы). – 2018. – №3 (189). – С. 122-126.

5. Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Куслев В.В. Анемический синдром при ревматоидном артрите: подходы к диагностике и возможной терапии // Тер. арх. – 2016. – Т. 88, №5. – С. 107-112.

6. Князева Л.И., Мещерина Н.С., Князева Л.А. и др. Провоспалительные медиаторы и эндотелиальная дисфункция при ревматоидном артрите // Успехи соврем. естествознания. – 2015. – №2. – С. 63-67.

7. Комарова Е.Б. Взаимосвязи факторов роста с клинико-лабораторными показателями при ревматоидном артрите // Мед. журн Западного Казахстана. – 2015. – №1. – С. 13-15.

8. Майчук Е.Ю., Мартынов А.И., Панченкова Л.А. и др. Ревматоидный артрит: Учеб.-метод. пособие по госпитальной терапии. – М., 2013. – 78 с.

9. Насонов Е.Л. Ревматология: Рос. клин. рекомендации. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.

10. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины // Тер. арх. – 2012. – №5. – С. 5-9.

11. Пальцев М. Персонализированная медицина // Наука в России. – 2011. – №1. – С. 12-17.

12. Corrado A., Di Bello V., d'Onofrio F. et al. Anti-TNF- α effects on anemia in rheumatoid and psoriatic arthritis // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2017. – Vol. 30, №3. – P. 302-307.

13. Hashimoto M., Fujii T., Hamaguchi M. et al. Increase of hemoglobin levels by anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) in rheumatoid arthritis // PLoS One. – 2014. – Vol. 30, №9 (5). – P. e98202.

14. Nona T. Colburn. Review of Rheumatology. – L.: Springer-Verlag London Ltd, 2012. – 729 p.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГАПТОГЛОБИНА

Шодидулова Г.З., Пулатов У.С.

Цель: изучение эффективности лечения ревматоидного артрита (РА) в зависимости от клинического течения и генетического полиморфизма гаптоглобина. **Материал и методы:** обследованы 128 больных с диагнозом РА в возрасте от 16 до 75 лет, которых разделили на 3 группы. В 1-ю группу были включены 43 больных, получавших нимесулид, 2-ю группу составил 41 больной, принимавший ациклофенак (азртал), в 3-ю группу вошли 44 больных, принимавших диклофенак в стандартной дозировке. Идентификацию подтипов Нр проводили методом электрофореза. **Результаты:** эффективность лечения РА зависит от таких генетических факторов как гаптоглобин (Нр) и группа крови. Эффективность лечения была высокая у больных с фенотипом Нр1-1 и низкая при наличии Нр2-2, особенно в сочетании со А(II) группой крови. Применение нимесулида в терапии РА эффективнее у больных с фенотипом Нр1-1, ациклофенака у больных с Нр2-2. **Выводы:** эффективность лечения РА зависит от таких генетических факторов как гаптоглобин и группа крови.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, фенотипы гаптоглобина, нимесил, ациклофенак, диклофенак, эффективность лечения.

ЛЕЧЕНИЕ КАНДИДОЗА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Юлдашев А.Ю., Юлдашев М.А., Нугманова У.Т., Салиохунова Х.О., Махмудова З.Т.

YOSH BOLALARDA KANDIDOZNI DAVOLASH

Юлдашев А.Ю., Юлдашев М.А., Нугманова У.Т., Салиохунова Х.О., Махмудова З.Т.

TREATMENT OF CANDIDIASIS IN YOUNG CHILDREN

Yuldashev A.Yu., Yuldashev M.A., Nugmanova U.T., Saliohunova Kh.O., Makhmudova Z.T.

Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкентский государственный педиатрический институт

Maqsad: atopik dermatitli yosh bolalarda Mikomaksning kandidozni davolashda samaradorligini klinik va laboratoriya asoslari. **Materiallar va usullar:** 2 oylikdan 3 yoshgacha bo'lgan 61 ta bola, qon bosimi bo'lgan bemor, shundan 29 (47,54%) o'g'il va 32 (52,46%) qiz ko'rikdan o'tkazildi. Eksudativ shakli 26, eritematoz-skuamoz 35 yoshda qayd etilgan. **Natijalar:** yosh bolalarda qon bosimi, ichak mikrobiotsenozidagi shartli patogen floraning ko'payishi, ichak to'sig'ining o'tkazuvchanligi oshishi va antijenik yukning ko'payishi kasallikning kechishini va prognozini sezilarli darajada yomonlashtiradi. Yoshga xos dozada Mikomaxni tayinlash, yo'q qilish printsipini parhez terapiyasi, probiyotik va prebiyotik xususiyatlarga ega mahsulotlardan foydalanish, shuningdek, AD bilan kasallangan bolalar ratsionida oshqozon osti bezi fermenti qon bosimining uzoq muddatli regressiyasiga erishishi va o'tkir shaklning surunkali shaklga o'tishiga to'sqinlik qilishi mumkin. **Xulosa:** Mikomaksni kandidoz uchun tayinlash yuqori natijalarga erishishga imkon beradi.

Kalit so'zlar: atopik dermatit, kandidozni davolash, ichak mikrobiotsinozi.

Objective: Clinical and laboratory substantiation of the effectiveness of Mikomax in the treatment of candidiasis in young children with atopic dermatitis. **Material and methods:** 61 children aged from 2 months to 3 years old, a patient with blood pressure, of which 29 (47.54%) boys and 32 (52.46%) girls, were examined. The exudative form was observed in 26, erythematous-squamous in 35. **Results:** In young children with blood pressure, an increase in the conditionally pathogenic flora in the intestinal microbiocenosis, causing an increase in the permeability of the intestinal barrier and an increase in antigenic load, significantly worsens the course and prognosis of the disease. The appointment of Mikomax at an age-specific dosage, dietary therapy of the elimination principle, the use of probiotic and prebiotic products, as well as pancreatic enzymes in children with AD, can achieve long-term BP regression and prevent the transition of acute to chronic forms. **Conclusions:** The appointment of Mikomax for candidiasis allows to achieve high results.

Key words: Atopic dermatitis, treatment of candidiasis, intestinal microbiocenosis.

Атопический дерматит (АД) является самым ранним проявлением атопии и занимает основное место в структуре аллергопатологии детского возраста [2]. Проявляясь впервые в раннем возрасте, он провоцируется, как правило, при нарушении питания ребенка и кормящей матери. Наряду с этим особое значение имеет микрофлора кожных покровов и кишечника. Стерильные до рождения кожа и кишечник инфицируются микроорганизмами родовых путей, а в последующем врачебными манипуляциями в родильном комплексе, матерью при кормлении. Наиболее важное значение имеет состояние микробиоценоза родовых путей матери: наряду представителями нормофлоры (бифидо- и лактобактерии, кишечная палочка с нормальной ферментативной активностью), они могут содержать патогенные микроорганизмы. Раннее естественное вскармливание оказывает положительное влияние на формирование нормального микробиоценоза кишечника, симбионтное пищеварение и всасывание. При организации не менее одного года естественного вскармливания и нормальном микробиоценозе кишечника осуществляется генетически детерминированное развитие с формированием нейроиммуноэндокринной системы кишечника и всех функциональных систем организма. При дисбиозе родовых путей и кишечника нарушаются пищеварение и всасывание нутриентов и регуляторных

факторов, структурно-функциональное развитие и становление органов и систем, в том числе и кожи. В кишечнике дискоординируются динамическое равновесие иммуноэндокринной системы с микробиоценозом кишечника: качественно и количественно изменяются свойства доминантной примембранной микрофлоры, она и полостные микробионты колонизируются патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. В результате нарушения симбионтного полостного и примембранного пищеварения и стерильного мембранного пищеварения, сопряженного со всасыванием, возрастающая антигенная нагрузка нарушает развитие и становление афферентного и эфферентного звеньев иммунной системы слизистых оболочек и кожи. Среди представителей условно-патогенной флоры грибам рода *Candida* придается особое значение [2,3]. У новорожденных детей и детей грудного возраста особенно возбудителем кандидоза в 75-94% случаев является *Candida albicans*, значительно реже – *Candida tropicalis*, *Candida krusei* и др. Возможно сочетание *Candida albicans* с другими видами грибов и микроорганизмов [8].

Физиологические особенности строения кожи и слизистых оболочек детей раннего возраста, структурно-функциональная несовершенство регуляторной нейроиммуноэндокринной системы обуславливают при воздействии неблагоприятных экзогенных и

эндогенных факторов персистенцию грибов и развитие инвазивного микотического процесса.

Грибы рода *Candida*, являясь постоянными обитателями кожи, слизистых оболочек ротовой полости, носоглотки и кишечника, респираторного и мочевого трактов, могут стать непосредственной причиной развития кандидозной инфекции у ребенка. Этому способствуют ранний перевод на искусственное вскармливание с использованием смесей с повышенным содержанием сахара; гипотрофия, интеркуррентные заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта, применение антибиотиков, глюкокортикоидных гормонов, цитостатиков [7,8].

В течение многих лет арсенал лечебных средств, используемых при терапии кандидоза у детей раннего возраста, и выбор антимикотических препаратов как местного, так и общего действия были весьма ограничены. Однако в последнее время появились препараты, обладающие высокой избирательностью по отношению к грибам рода *Candida*. Одним из таких препаратов является Микомакс – флуконазол. Его преимущество перед нистатином, леворином заключается в высокой биодоступности, низкой частоте побочных действий и осложнений, возможности длительного применения у детей раннего возраста [6].

Цель исследования

Клинико-лабораторное обоснование эффективности Микомакс при лечении кандидоза у детей раннего возраста с атопическим дерматитом.

Материал и методы

Обследован 61 ребенок в возрасте от 2-х месяцев до 3-х лет, больной АД, из них 29 (47,54%) мальчиков и 32 (52,46%) девочки. В зависимости от возраста [1] больные были разделены на 3 группы: до 4, 5-6, 7-12 месяцев (табл. 1). 27 пациентов после лечения наблюдались до 3-х лет с целью установления частоты рецидивов после лечения. Среди обследованных больных экссудативная форма отмечалась у 26, эритематозно-сквамозная – у 35. У них отмечались сильный зуд, типичная морфология и локализация кожного процесса, характерные для каждого возраста, розовый дермографизм.

Таблица 1

Распределение обследованных детей по возрасту, полу и схемы терапии, n=61

Возраст, мес.	Рациональная терапия		
	мальчики, n=29	девочки, n=32	всего
2-4	11	11	22
5-6	9	10	19
7-12	9	11	20

Исследования кишечной микрофлоры до и через 1,5-2 месяца после лечения проводили с учетом методических рекомендаций Н.М. Грачевой и соавт. [4] в бактериологической лаборатории Медико-санитарного объединения при МЗ РУз. Идентификацию выделенной аэробной и анаэробной флоры проводили по культуральным, морфологическим и тинкториальным свойствам унифицированными методами.

Полученные результаты выражали в логарифмах на 1 г фекалий.

Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника осуществлялась на основании принципов рациональной терапии [5].

Результаты количественных исследований были подвергнуты статистической обработке по Стьюденту – Фишеру. Достоверными считали различия, удовлетворяющие $p < 0,05$.

Результаты

Согласно данным анамнеза, большинство детей раннего возраста с АД до обращения в клинику длительно (иногда до 9-11 мес.) наблюдались с диагнозом «дисбактериоз кишечника» и получали лечение, направленное только на улучшение состояния кишечного биоценоза. При этом им не проводилось аллергологическое обследование. Многократные анализы кала на дисбактериоз выявляли различные нарушения в составе кишечного биоценоза, что влекло за собой назначение очередных курсов пробиотикотерапии. Лишь у 8,1% детей наблюдался временный положительный эффект проведенной терапии: уменьшались проявления АД. У 37,8% больных такая терапия оказалась неэффективной, у 54,1% больных отмечалось прогрессирование кожного процесса. У 31,1% детей резкое обострение заболевания можно было связать с назначением повторных курсов бактериофагов, препаратов, содержащих бифидо- и лактобактерии. Прогрессирование заболевания у детей данной группы следует объяснить отсутствием патогенетически обоснованной диетотерапии – диета или не назначалась, или в некоторых случаях давались неадекватные рекомендации по питанию, такие как перевод ребенка на вскармливание исключительно кефиром или другими кисломолочными продуктами.

Диетотерапия детей с АД и дисбактериозом кишечника должна обеспечить:

- элиминацию из питания причинно-значимых аллергенов (выявленных клинически и лабораторными методами); продуктов, обладающих повышенной сенсибилизирующей и гистамин-либерирующей активностью, содержащих экстра активные вещества, консерванты и красители;

- адекватное питание, которое осуществляется полноценной заменой исключенных продуктов рационом, соответствующим возрастным потребностям, а также функциональному состоянию органов пищеварения ребенка;

- «функциональное» питание, подразумевающее использование продуктов с модифицированным составом, способствующим улучшению состояния здоровья ребенка, в том числе и нормализации кишечного биоценоза.

Основным продуктом дополнительного источника питания для детей с АД должны служить без- и низколактозные смеси (Нутритек, Нестле); при непереносимости белков коровьего молока – соевые или смеси на основе изолятов козьего молока (Нутритек, Нестле). Каждый раз детям до кормления назначались пробиотики из местных штаммов

(лакто- и бифидумбактерин) (до 5 доз в сут) и во время или после еды ферменты поджелудочной железы (креон 10000).

Медикаментозная терапия включала назначение антигистаминных и десенсибилизирующих препаратов (Зодак, фенкарол, фенистил; препараты Ca), энтеросорбентов (филтрум-сти, корбален); антиоксидантов (витамины А и Е); микроэлемента Zn (0,01 г в сут); Микомакс (3-6 мг/кг/сут) и местно в виде негормональных (Фенистил, псило-бальзам), а при тяжелых формах АД – негалогецизированных мазей и кремов (элоком, адвантан). Эффективность патогенетически обоснованной терапии оценивалось по длительности ремиссии, которая наблюдалась у 91% пациентов. Параллельно с улучшением состояния кожных покровов отмечалась отчетливая положительная динамика интестинальных проявлений заболевания. У большинства больных происходит полная нормализация характера стула. При неполной клинической ремиссии заболевания наблюдаются клинические признаки кишечной дисфункции в виде склонности к запорам (7 детей) и неустойчивого стула (5).

При оценке состояния кишечной микрофлоры у детей при поступлении были выявлены значительные изменения основных показателей: выраженное уменьшение представителей индигенной флоры (в первую очередь лакто- и бифидофлоры) и значительное увеличение условно-патогенной (грибы рода *Candida*, стафилококки, клебсиелла и т.п.) (табл. 2). У большинства детей на фоне ремиссии АД баланс аэробного и анаэробного компонента микробиоценоза находится на близком к норме уровне, существенно снижается частота выделения патогенной и условно-патогенной флоры. Степень выраженности дисбактериоза:

Таблица 2
Частота выявления изменений показателей кишечной микрофлоры, n=61

Показатель	Лечение	
	до	после
Бифидобактерии <10 ⁸ КОЕ/г	55	3
Лактобактерии <10 ⁷ КОЕ/г	54	2
Общее количество кишечной палочки >4*10 ⁸ КОЕ/г	52	41
Кишечная палочка с нормальной ферментативной активностью <75%	47	54
Лактозонегативная кишечная палочка >10%	19	4
Гемолизирующая кишечная палочка >0	34	3
Условно-патогенная флора в ассоциации	41	6
<i>S. aureus</i> >10 ⁴ КОЕ/г	48	2
<i>Candida</i> >10 ⁴ КОЕ/г	41	3
<i>Klebsiella</i> >10 ³ КОЕ/г	19	2

Повторные анализы микрофлоры кишечника проводились в среднем через 3-3,5 месяца от начала лечения зависит от характера ремиссии: при частичной сохраняются более значительные изменения состава микрофлоры, полной – преобладают эубиоз и I степень дисбактериоза.

Обсуждение

Нарушения микрофлоры кожных покровов и слизистых оболочек при АД регистрируются более чем у 90% детей в раннем возрасте [2,7]. Среди наиболее часто встречаемых представителей условно-патогенной флоры при дисбактериозах являются стафилококки и грибы рода *Candida*. На основании полученных данных обоснованная и рациональная коррекция выявленных изменений позволяет сократить как период обострения, так и продлить ремиссию. Патогенетически обоснованная коррекция АД у детей раннего возраста увеличивает период ремиссии, что снижает возможность перехода острой стадии болезни в хроническую. Значительную роль в скорейшем выздоровлении детей играет характер питания и состояние ЖКТ. Одновременное обследование детей первого года жизни с АД и их матерей, соответствующая коррекция питания с полноценной заменой пищевых аллергенов, длительное назначение пробиотиков, ферментов поджелудочной железы, микроэлемента цинка, устранение сопутствующей патологии, назначение Микомакса при кандидозах позволяет добиться высоких результатов.

Выводы

1. При АД у детей раннего возраста повышение условно-патогенной флоры в ЖКТ значительно ухудшает течение и прогноз заболевания за счет увеличения антигенной нагрузки и повышенной проницаемости кишечного барьера.

2. Назначение Микомакса в возрастной дозировке, диетотерапия элиминационного принципа, использование в питании детей с АД продуктов с пробиотическими и пребиотическими свойствами, а также ферментов поджелудочной железы позволяет добиться длительного регресса АД и предотвратить переход острых форм в хронические.

Литература

- Аршавский И.А. Основы возрастной периодизации // Руководство по физиологии: возрастная физиология. – Л., 1975. – С. 5-67.
- Балаболкин И.И., Гребенюк В.Н. Атопический дерматит у детей. – М.: Медицина 1999. – 237с.
- Бондаренко А.В., Бондаренко Вл.М., Бондаренко В.М. Пути совершенствования этиопатогенетической терапии дисбактериозов // Журн микробиол. – 1998. – №5. – С. 96-101.
- Грачева Н.М., Гончарова Г.И., Аваков А.А. Применение бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных кишечными инфекциями, диагностика и лечение дисбактериоза кишечника: Метод. рекомендация. – М., 1986. – 27 с.
- Коршунов В.М., Смеянов В.В., Ефимов Б.А. Рациональные подходы к проблеме коррекции микрофлоры кишечника // Вестн. РАМН. – 1996. – №2. – С. 60-65.
- Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н. Дифлюкан в лечении и профилактике кандидоза у новорожденных и детей раннего возраста // Педиатрия. – 1997. – Приложение. – 16 с.
- Шахабиддинов Т.Т., Юлдашев М.А., Огай Д.К., Григорьянц С.Н. Опыт применения имудона и дифлазона в терапии атопического дерматита у детей раннего возраста // Актуальные проблемы дерматологии и венерологии. – Карши, 2005. – С. 320.
- Юлдашев М.А. Дифлазон в терапии атопического дерматита у детей раннего возраста // Международная конференция. – Алма-Аты, 2006. – С. 129-130.

ЛЕЧЕНИЕ КАНДИДОЗА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Юлдашев А.Ю., Юлдашев М.А., Нугманова У.Т., Салиохунова Х.О., Махмудова З.Т.

Цель: клинико-лабораторное обоснование эффективности Микомакс при лечении кандидоза у детей раннего возраста с атопическим дерматитом. **Материал и методы:** обследован 61 ребенок в возрасте от 2-х месяцев до 3-х лет, больной АД, из них 29 (47,54%) мальчиков и 32 (52,46%) девочки. Экссудативная форма отмечалась у 26, эритематозно-сквамозная – у 35. **Результаты:** у детей раннего возраста с АД увеличение условно-патогенной флоры в составе

микробиоценоза кишечника, являясь причиной повышения проницаемости кишечного барьера и увеличения антигенной нагрузки, значительно ухудшает течение и прогноз заболевания. Назначение Микомакса в возрастной дозировке, диетотерапия элиминационного принципа, использование в питании детей с АД продуктов с пробиотическими и пребиотическими свойствами, а также ферментов поджелудочной железы позволяет добиться длительного регресса АД и предотвратить переход острых форм в хронические. **Выводы:** назначение Микомакса при кандидозах позволяет добиться высоких результатов.

Ключевые слова: атопический дерматит, лечение кандидоза, микробиоциноз кишечника.



СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ ОКИСЬЮ УГЛЕРОДА НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Якубов Х.Х., Насиров Т.К.

АЛКОГОЛЬ ИНТОКСИКАЦИЯСИ ФОНИДА ИС ГАЗИ БИЛАН ЎТКИР ЗАҲАРЛАНИШЛАРДА КЛИНИК-МОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАРНИ СУД-ТИББИЙ БАҲОЛАШ

Якубов Х.Х., Насиров Т.К.

FORENSIC MEDICAL ASSESSMENT CLINIC OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN CASE OF CARBON MONOXIDE POISONING DUE TO ALCOHOL INTOXICATION

YakubovKh. Kh.Nasirov T.K.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Мақсад: алкоголь интоксикацияси фонида ис газии билан ўткир заҳарланишларда клиник морфологик ўзгаришларни суд тиббий баҳолаш ва заҳарланиш хронологиясини аниқлаш. **Материал ва усуллар:** ис газии билан ўткир заҳарланиш оқибатида жабрланганларнинг касаллик тарихлари ва мурдалар суд-тиббий экспертизаларининг 135та хулосалари таҳлил этилди. Қондаги карбоксигемоглобин миқдорий кўрсаткичлари Фретвурст ва Майнекс спектрофотометрик усуллари ёрдамида аниқланди. **Наतिжалар:** алкогольли интоксикация фонида углерод оксиди билан ўткир заҳарланишда клиник ва морфологик таъсирлар тизимлаштирилди ва ушбу заҳарланишларда танатогенезнинг асосий босқичлари аниқланди. **Хулоса:** этил спирти оз миқдорда карбоксигемоглобиннинг токсик таъсирини кучсизлантириши, кўп миқдорда эса карбоксигемоглобиннинг токсик таъсирини кучайтириши ва ўлим юз бериш хавфини ошириши мумкинлиги аниқланди.

Калит сўзлар: токсикометрия, карбоксигемоглобин, қўшилиб келган заҳарланишлар, алкоголь интоксикацияси.

Objective: Forensic clinical morphological changes in acute poisoning of carbon dioxide on the background of alcohol intoxication and timing of poisoning. **Material and methods:** The results of the forensic medical examination of corpses and the history of the victims of acute carbon monoxide poisoning were analyzed in 135. Quantitative indications of carboxyhemoglobin in the blood Fretvurst, and Minex were detected using spectrophotometric methods. **Results:** Clinical and morphological effects on acute poisoning of carbon oxidized against the background of alcohol intoxication were systematized and the main stages of tanatogenesis were identified. **Conclusions:** Ethyl alcohol weakness carboxyhemoglobin's toxic effect in small amounts, in large quantities, it has been discovered that carboxyhemoglobin can exacerbate the toxic effects and increase the risk of death.

Key words: toxicometry, carboxihemoglobin, combined poisonings, influence of alcohol intoxication.

В структуре острых отравлений химическими веществами отравления окисью углерода занимают второе место после отравлений этиловым спиртом, а летальность при этой патологии достигает 17,5% [3,4]. До настоящего времени судебно-медицинская диагностика острых отравлений окисью углерода остается весьма актуальной задачей. Особую актуальность эта проблема приобретает при сочетанных отравлениях на фоне алкогольного опьянения в силу учащения случаев таких отравлений. Отсутствие конкретных научно-обоснованных рекомендаций при данных отравлениях диктует необходимость проведения углубленных научных исследований.

Реакция организма на его повреждение не есть одномоментный ответ – это процесс, протекающий во времени через определенные фазы взаимодействующих факторов [1,5]. При химической болезни, когда хронология токсических эффектов в известной степени является результатом распределения яда в биологических средах и его биотрансформации, изучение данного процесса является особо актуальным [8,9].

Если в соматической медицине познание хронологии патологического процесса весьма затруднено из-за наличия латентной фазы предболезни, то при острых отравлениях окисью углерода, когда эта фаза отсутствует, и момент извлечения пострадавшего из отравленной атмосферы часто известен досконально,

мы располагаем уникальной возможностью проследить во времени основные причинно-следственные связи токсических эффектов, сопоставив имеющиеся повреждения с токсикокинетикой яда в организме [2].

Важно и то обстоятельство, что все процессы в самом организме – от клеточных реакций до функционирования органов и систем – не только согласованы, но и ориентированы во времени [5,8]. Соответственно и течение острых отравлений окисью углерода должно иметь свою строго специфическую хронологию. К сожалению, до настоящего времени в судебно-медицинских работах по токсикологии хронологии токсических эффектов не уделялось должного внимания [3,7].

К настоящему времени доказано, что никакие, даже ничтожные изменения функции, не могут произойти без соответствующих структурных изменений в клетках, тканях и органах [4].

Цель исследования

Изучение клинико-морфологических изменений при острых отравлениях окисью углерода на фоне алкогольной интоксикации и определение хронологии отравлений окисью углерода.

Материал и методы

Изучены случаи острых ингаляционных отравлений угарным газом. Анализу были подвергнуты истории болезни и заключения судебно-медицин-

ских экспертиз по поводу отравлений угарным газом за 2012-2016 гг. Материалом для исследования послужили данные о 135 случаях отравлений угарным газом. Из них 92 пострадавших с несмертельными отравлениями угарным газом, которые находились на лечении в Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи в отделении по лечению острых отравлений, и 43 лица со смертельным исходом отравления, то есть заключения судебно-медицинских экспертиз. Из числа 92 пострадавших с несмертельными отравлениями этиловый спирт не обнаружен у 25. Большинство отравлений – следствие несчастного случая – 122 (90,3%), в 8 (5,9%) случаях отравление было предпринято с целью самоубийства, у остальных 5 (3,7%) пациентов мотивы отравления выяснить не удалось. Большинство отравившихся были в возрасте от 30 до 50 лет. Из всех пострадавших мужчин было 97 (72%).

Количественное определение карбоксигемоглобина осуществлялось спектрофотометрически по методу Фреттвурста и Майнекс. Наличие алкоголя определяли методом В.Ф. Пономарева при газохроматографическим исследованием.

Для изучения хронологии патологического процесса при отравлении окисью углерода мы систематизировали клиническую и морфологическую симптоматику на основе фактора времени. Динамика процесса исследовалась отдельно для лёгких интоксикаций, отравлений средней тяжести, тяжёлых форм с благоприятным исходом и необратимых состояний, когда смерть регистрировалось на месте происшествия, либо в стационаре в различные сроки после комплексного лечения. Цифровой материал обработан методом вариационной статистики.

Результаты исследования

Сравнительное изучение очередности клинической симптоматики при легкой степени отравления окисью углерода на фоне алкогольного опьянения показало, что умеренное употребление алкоголя перед отравлением окисью углерода увеличивает концентрационные пороги клинических эффектов и увеличивает устойчивость организма. Так, вялость, шум в ушах, головокружение, тошнота и мышечная слабость возникают при значительно больших концентрациях окиси углерода, чем при отравлениях алкогольной интоксикацией, хотя симптомы отравления у больных данной группы исчезали позже. Так, у 25 потерпевших без алкогольной интоксикации симптомы отравления окисью углерода полностью исчезали уже к $4,21 \pm 1,24$ часа после извлечения из зоны поражения. При отравлениях окисью углерода на фоне алкогольного опьянения это состояние продолжалось до $5,76 \pm 1,44$ часа.

Умеренное употребление алкоголя перед отравлением окисью углерода увеличивает концентрационные пороги клинических эффектов и увеличивает устойчивость организма.

В свою очередь, отравления средней тяжести развивались при достижении уровня карбоксигемоглобина в крови в интервале от 29 до 41%.

Отличительная особенность этой стадии отравления заключается в том, что пострадавшие на короткий

отрезок времени могут впадать в бессознательное состояние ($0,50 \pm 0,11$ ч) по типу глубокой оглушенности или сопора со снижением болевой реакции ($0,74 \pm 0,14$ ч) и произвольным мочеиспусканием ($0,81 \pm 0,16$ ч). Прогностически неблагоприятным является факт совместного приема алкоголя. В этой стадии наблюдается усиление токсического эффекта карбоксигемоглобина, и часто смерть может наступить от механической асфиксии в результате аспирации рвотных масс, которая возникает в течение первого часа интоксикации, естественно в случаях несвоевременного оказания медицинской помощи.

Сразу после выхода из сопора в течение 1-2 часов у отравленных обычно регистрируется фаза моторного или психомоторного возбуждения в форме двигательного беспокойства ($1,42 \pm 0,15$ ч), мышечной дрожи ($1,52 \pm 0,31$ ч) и тремора конечностей ($1,66 \pm 0,34$ ч). Пострадавшие отмечают неоднократную рвоту ($1,14 \pm 0,24$ ч) и сильное сердцебиение ($1,75 \pm 0,34$ ч).

Внешний вид пострадавших весьма характерен: лицо гиперемировано ($1,79 \pm 0,52$ ч), отмечается резкая инъектированность склер ($1,79 \pm 0,37$ ч). Больные адинамичны ($1,93 \pm 0,30$ ч), речь невнятная ($2,04 \pm 0,33$ ч), наблюдается выраженная атаксия ($1,71 \pm 0,32$ ч).

Характерными жалобами у отравленных, подвергшихся сочетанному действию окиси углерода и высокой температуры, были боль в глазах ($1,97 \pm 0,26$ ч), со слезотечением ($2,50 \pm 0,41$ ч) и светобоязнью ($2,56 \pm 0,44$ ч). В отдельных случаях выявлялось снижение остроты зрения, регистрируемое через $3,04 \pm 0,51$ часа после удаления пострадавшего из загазованной атмосферы.

В большинстве случаев при своевременной госпитализации с применением специализированных лечебных мероприятий выраженность указанной симптоматики исчезала к 4-6 часу, однако в ряде наших наблюдений отмечалось повторное психомоторное возбуждение ($3,52 \pm 0,24$ час) или оглушенность ($3,76 \pm 1,05$ ч), что, по нашему мнению, обусловлено прямым воздействием яда на железосодержащие ферментные системы (цитохромы), из которых окись углерода удаляется значительно медленнее.

При отравлении окисью углерода средней тяжести действие алкоголя бывает двояким: при умеренных количествах алкоголя в крови (до 1,5‰), этиловый спирт не оказывает существенного влияния или благоприятно действует на течение патологического процесса, а при сильной алкогольной интоксикации (2,5-2,8%) резко усиливается токсическое действие окиси углерода, даже при низких концентрациях СО гемоглобина в крови (табл. 1).

При исходной карбоксигемоглобинемии в интервале от 41 до 60% пострадавшие впадают в тяжелое, коматозное состояние с гипорефлексией ($0,51 \pm 0,12$ ч), произвольной дефекацией ($1,06 \pm 0,21$ ч) и выраженным мышечным гипертонусом ($1,24 \pm 0,43$ ч), что приводит к развитию экстрапирамидного судорожного синдрома ($1,34 \pm 0,13$ ч) и токсического отека головного мозга ($3,44 \pm 0,51$ ч). Отличительной особенностью этой стадии отравления является

ранее развитие трофических нарушений. Они могут регистрироваться даже на втором часу после начала отравления, и проявляются в форме локальной эри-

темы и отека, сменяясь буллезным дерматитом с отслойкой эпидермиса и образованием пузырей.

Таблица 1

Влияние алкоголя на хронологию основных токсических эффектов окиси углерода при отравлениях на фоне лёгкой и сильной степени опьянения (СО Нв - 29-41%)

Наименование эффекта	Хронология эффектов при отравлении СО (без алкогольной интоксикации) n =15	Хронология эффектов при отравлении СО (лёгкая степень опьянения) n =32	Хронология эффектов при отравлении СО (сильная степень опьянения) n =20	p<
Глубокая оглушенность	0,50±0,11	0,53±0,12	0,44±0,42	0,05
Снижение болевой реакции	0,74±0,14	0,75±0,16	0,62±0,36	0,01
Аспирация рвотных масс	0,75±0,13	0,73±0,14	0,58±0,46	0,01
Непроизвольное мочеиспускание	0,81±0,16	0,81±0,34	0,76±0,42	0,01
Рвота	1,14±0,24	1,76±0,36	0,92±0,14	0,01
Двигательное беспокойство	1,42±0,15	1,43±0,18	1,36±0,20	0,05
Мышечная дрожь	1,52±0,31	1,50±0,36	1,36±0,34	0,001
Тремор конечностей	1,66±0,24	1,67±0,26	1,36±0,46	0,001
Сердцебиение	1,75±0,34	1,76±0,36	1,65±0,24	0,01
Атаксия	1,71±0,32	1,68±0,36	1,54±0,76	0,05
Инъекция склер	1,79±0,37	1,83±0,24	1,52±0,44	0,05
Гиперемия лица	2,79±0,52	1,76±0,46	1,24±0,36	0,01
Адинамия	1,93±0,30	2,16±0,26	1,64±0,46	0,01
Боль в глазах	1,97±0,26	1,94±0,28	1,92±0,34	0,001
Слезотечение	2,50±0,18	2,47±0,22	2,16±0,24	0,001
Светобоязнь	2,50±0,41	2,45±0,46	2,05±0,34	0,01
Психомоторное возбуждение	3,76±0,22	3,56±0,26	2,16±0,44	0,001
Оглушенность	3,76±1,05	3,36±0,95	2,78±1,16	0,01
Восстановление сознания	6,80±1,51	6,76±1,70	12,84±6,47	0,001

Примечание. p – достоверность различий по сравнению с пострадавшими без алкогольного опьянения.

Специфическим признаком наличия тяжелой формы отравления можно считать появление гипертермии (39-41°C), которая имеет центральный генез и достигает максимума уже в сравнительно ранние сроки отравления (15,02±3,31 ч), то есть еще до начала тяжелых воспалительных изменений в легких.

При длительности комы свыше 3-х часов наблюдаются выраженные расстройства сердечной и дыхательной функции в виде резкого падения артериального давления (3,41±0,31 ч), выраженной одышки (3,55±0,42 ч) со снижением минутного объема дыхания, что приводит к развитию токсического отека легких (4,52±1,27 ч).

Закономерным исходом тяжелых форм отравлений окисью углерода и продолжительной аноксемии являются грубые психопатологические синдромы, в числе которых ведущее место принадлежит интоксикационному психозу, чаще всего возникаю-

щего на 114,00±7,44 часу после начала отравления и протекающему в форме делириозного состояния с резким возбуждением и галлюцинациями.

Влияние алкоголя в этой стадии отравления неоднозначно: чем сильнее алкогольная интоксикация, тем быстрее возникают указанные клинические эффекты, при этом интенсивность их проявлений прямо пропорционально степени опьянения (табл. 2).

Как видно из полученных данных, демонстрация клинических эффектов у потерпевших на фоне алкогольного опьянения намного опережает по времени таковые при отравлении СО без алкогольной интоксикации. Так, непроизвольная дефекация проявляется на 0,96±0,24 часу, тогда как в группе больных без алкогольной интоксикации данный признак наблюдается на 1,06±0,21 часу (p<0,01). Другие токсические синдромы, такие как глубокая кома, трофические нарушения, отек головного моз-

га, пневмония по времени регистрируются раньше, чем в группе больных без алкогольного опьянения. Интоксикационный психоз в группе отравленных окисью углерода без алкогольной интоксикации

проявляется в среднем через 114 часов, а в группе потерпевших с сочетанным отравлением этот период укорачивается почти на 18 часов ($p < 0,001$).

Таблица 2

Влияния алкоголя на хронологию основных токсических эффектов окиси углерода на фоне тяжелых отравлений с благоприятным исходом (СО Нв к-во более 41%)

Наименование эффекта	Хронология эффектов без алкогольной интоксикации (ч), n=10	Хронология эффектов на фоне (тяжелой степени отравления) (ч), n=15	p<
Поверхностная токсическая кома	0,36±0,04	0,30±0,06	0,01
Гипорефлексия	0,51±0,12	0,41±0,14	0,05
Непроизвольная дефекация	1,06±0,21	0,96±0,24	0,01
Влажность кожных покрытий	1,29±0,04	1,16±0,08	0,01
Тонические судороги	1,34±0,13	1,12±0,13	0,001
Глубокая токсическая кома	2,38±0,27	2,04±0,16	0,001
Трофические нарушения	2,04±0,21	1,96±0,18	0,05
Токсический отек головного мозга	3,44±0,51	3,12±0,46	0,05
Гипотония	3,41±0,32	3,46±0,44	0,01
Отек легких	4,52±1,27	4,26±1,12	0,05
Трахеобронхит	5,26±1,28	5,04±1,16	0,05
Гипертермия	15,02±3,31	12,66±4,12	0,01
Пневмония	64,12±5,52	58,04±4,44	0,05
Постинтоксикационный психоз	114,0±7,44	96,40±6,62	0,001

Примечание. То же, что и к табл. 1.

Морфологическая картина отравления окисью углерода как на фоне алкогольного опьянения, так и без нее имеет определенный хронологический динамизм, который отчетливо прослеживается на примере тех органов и систем, которые наиболее чувствительны к действию данного яда. Так, морфологические изменения в ЦНС нарастают в следующей хронологической последовательности: очаговый отек головного мозга (1,72±0,42 ч), мелкоочаговые кровоизлияния в головной мозг (3,73±0,63 ч), отек мягких мозговых оболочек (6,29±1,50 ч), дистрофические изменения нейроцитов (8,62±2,26 ч), выраженный отек головного мозга (9,07±1,59 ч) и некроз нервных клеток (35,75±8,46 ч).

Кардиотоксическому эффекту окиси углерода сопутствуют кровоизлияния и отек межмышечной стромы сердца, выявляемые соответственно через 2,13±0,41 и 2,97±0,84 часа, фрагментация и разволокнение волокон миокарда – через 4,75±1,24 и 7,93±1,89 часа, очаги повреждений миоцитов и их некроз, которые обнаруживаются на секции соответственно спустя 9,19±2,54 и 12,76±1,25 часа после извлечения пострадавшего из загазованной атмосферы.

Таким образом, стадийность патологического процесса при отравлениях окисью углерода предполагает, что каждое последующее звено морфологической картины может возникнуть лишь на основе предыдущего.

Заключение

В заключение следует отметить, что стадийность патологического процесса при отравлениях окисью углерода предполагает, что каждое последующее звено морфологической картины может возникнуть

лишь на основе предыдущего. Следует особо подчеркнуть, что хронология токсических эффектов при сочетанных отравлениях в значительной степени зависит как от исходного уровня химической травмы, так и от степени алкогольного опьянения. Анализ полученных результатов показывает, что по мере возрастания уровня этилового спирта в крови происходит сокращение интервалов между последовательными и патогенетически связанными между собой проявлениями отравления. Это позволяет предложить как для оценки тяжести химической травмы, так и для установления степени сочетанного алкогольного опьянения, доступный критерий: удельную плотность возникающих за данный отрезок времени токсических эффектов. Если сопоставить клинические и морфологические признаки с причинами смерти сочетанных отравлений окисью углерода на фоне алкогольной интоксикации, то можно определить основные этапы танатогенеза данной интоксикации.

Таким образом, не только количественный уровень концентрации карбосигемоглобина и алкоголя в крови, но и клинико-морфологическая структура специфических эффектов окиси углерода (включая их хронологию и последовательность чередования) являются объективными критериями при судебно-медицинской оценке тяжести и давности химической травмы.

Выводы

1. Этиловый спирт в малых количествах в крови оказывает благоприятное влияние на исход отравления, а в больших концентрациях усиливает ток-

сическое действие карбоксигемоглобина, повышая, тем самым, риск смерти.

2. Каждому периоду сочетанного отравления угарным газом и алкоголем отравления соответствует свой комплекс клинической симптоматики и морфологических изменений.

3. Клинико-морфологическая структура специфических эффектов окиси углерода (включая их хронологию и последовательность чередования) также является объективным критерием при судебно-медицинской оценке тяжести и давности химической травмы.

Литература

1. Бадалян А.В., Суходолова Г.Н., Марупов З.Н. Изменение вегетативной нервной системы у больных с отравлениями угарным газом // *Общ. реаниматол.* – 2009. – №6. – С. 45-48.
2. Зайцев А.П. Судебно-медицинская оценка степени интоксикации угарным газом у трупов, обнаруженных на пожарах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005.
3. Зоднин Ю.В. Некоторые данные об эпидемиологии острых отравлений в Иркутской области // *Сибирский мед. журн.* – 2010. – №3. – С. 94-98.
4. Искандаров А.И., Абдукаримов Б.А. Токсикометрия при острых отравлениях угарным газом на фоне алкогольного опьянения // *Токсикол. вестн.* – 2009. – №4. – С. 12-15.
5. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб: Фолиант, 2004. – 720 с.
6. Лаврентьев А.А., Суходолова Г.Н. Неотложная клиническая токсикология: Руководство для врачей; Под ред. акад. РАМН Е.А. Лужникова. – М.: Мед-практика-М, 2007. – С. 407-415.
7. Лужников Е.А., Белова В., Ильяшенко К.К. и др. Первый опыт применения ацизола в комплексном лечении острых отравлений оксидом углерода. // *Медицина критических состояний.* – 2010.-№3.-С.19-23.
8. Полозова Е.В. Острые отравления угарным газом, осложнение термохимическим поражением дыхательных путей, в условиях пожаров: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук – СПб, 2011. – 36 с.
9. Manning A.M. Oxygen therapy and toxicity // *Vet. Clin. North Amer. Small. Anim.* – 2002. – Vol. 32. – P. 1005-1020.

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ ОКИСЬЮ УГЛЕРОДА НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Якубов Х.Х., Насиров Т.К.

Цель: изучение клинико-морфологических изменений при острых отравлениях окисью углерода на фоне алкогольной интоксикации и определение хронологии отравлений окисью углерода. **Материал и методы:** изучены истории болезни и заключения судебно-медицинских экспертиз 135 пострадавших от острых отравлений угарным газом на фоне алкогольного опьянения. Количественное определение карбоксигемоглобина в крови осуществлялось спектрофотометрическим методом. **Результаты:** время возникновения токсических эффектов при сочетанных отравлениях в значительной степени зависит как от исходного уровня химической травмы, так и от степени алкогольного опьянения. Так, наличие небольшого количества (лёгкая степень опьянения) этилового спирта может ослабить токсическое действие карбоксигемоглобина, а большое количество, напротив, усилить токсическое действие этилового алкоголя и соответственно увеличить риск смерти. **Выводы:** клинико-морфологическая структура специфических эффектов окиси углерода (включая их хронологию и последовательность чередования) также является объективным критерием при судебно-медицинской оценке тяжести и давности химической травмы.

Ключевые слова: токсикометрия, карбоксигемоглобин, сочетанные отравления, алкогольная интоксикация.



РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПИЩЕВОЙ СМЕСИ “МЕЛЛА КРУАССАН”

Шеркузиева Г.Ф., Хегай Л.Н., Самигова Н.Р., Азизова Ф.Л., Курбанова Ш.И.

“МЕЛЛА КРУАССАН” ОЗУҚА АРАЛАШМАСИНИНГ ЎТКИР ЗАҲАРЛИЛИГИНИ ЎРГАНИШ НАТИЖАЛАРИ

Шерқўзиева Г.Ф., Хегай Л.Н., Самигова Н.Р., Азизова Ф.Л., Қурбонова Ш.И.

THE RESULTS OF THE STUDY OF ACUTE TOXICITY OF THE FOOD MIXTURE «MELLA CROISSANT»

Sherkuziev G.F., Khagai L.N., Samigova N.R., Azizova F.L., Kurbanova Sh.I.

Ташкентская медицинская академия

Maqsad: o'tkir zaharlanishni o'rganish va "Mella krossant" oziq-ovqat aralashmasining intragastral yo'lida uning sinfini aniqlash. **Material va usullar:** "Mella kruvasan" oziq-ovqat aralashmasining o'tkir zaharliligi bo'yicha tajribalar hayvonlarning 2 guruhida o'tkazildi: 1-guruh (eksperimental) – og'irligi 150-165 g bo'lgan 6 ta oq kalamush. intragastral ravishda 4,71 ml/100 g (doz 5000 mg/kg ga teng). Nazorat vazifasini o'tagan 2-guruhdagi 6 ta hayvonlar distillangan suv olishdi. **Natijalar:** intragastral kirib borish paytida o'tkir zaharlanish ko'rsatkichlari bo'yicha "Mella krossant" oziq-ovqat qo'shimchasi 4-sinfga kiradi (kam zaharli modda). **Xulosa:** o'rganilgan oziq-ovqat aralashmasi teriga mahalliy tirnash xususiyati beruvchi ta'sir ko'rsatmaydi, tavsiiya etilgan dozada 413 mg/kg dozada material va funktsional kumulyatsiya xususiyatlari. Xulosa:

Kalit so'zlar: ovqatlanish, biologik faol qo'shimchalar, toksiklik, oziq-ovqat aralashmasi, qon tarkibi, biokimyoviy ko'rsatkichlar.

Objective: To study acute toxicity and determine its class in the intragastric route of intake of the food mixture "Mella croissant" **Material and methods:** Experiments on the acute toxicity of the food mixture "Mella croissant" were carried out on 2 groups of animals: group 1 (experimental) – 6 white rats weighing 150-165 g. The prepared suspension of the food mixture "Mella croissant" was administered once intragastrically at the rate of 4.71 ml/100 g (dose equivalent of 5000 mg/kg). 6 animals of the 2nd group, which served as a control, received distilled water. **Results:** food supplement "Mella croissant" according to the parameters of acute toxicity during the intragastric route of entry belongs to class 4 (low toxicity substance). **Conclusions:** The studied food mixture does not have a local irritant effect on the skin, the properties of material and functional cumulation in the recommended dose of 413 mg/kg.

Key words: nutrition, biological active additives, toxicity, food mixture, blood composition, biochemical indices.

Из всех факторов, действующих на организм человека, важнейшим является питание, которое обеспечивает физическую и умственную работоспособность, здоровье, продолжительность жизни, так как пищевые вещества в процессе метаболизма превращаются в структурные элементы клеток нашего организма. Нарушения в питании приводят к отрицательным последствиям: заболеваниям системы кровообращения, сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной системы, онкологическим заболеваниям и нарушению обмена веществ [10,11].

В настоящее время биологически активные добавки (БАД) к пище разрабатываются как дополнительный источник пищевых и биологически активных веществ для оптимизации углеводного, жирового, белкового, витаминного и других видов обмена веществ при различных функциональных состояниях, для нормализации или улучшения функционального состояния органов и систем организма человека. Как утверждают специалисты, здоровье людей на 12% зависит от уровня здравоохранения, на 18% – от генетической предрасположенности, а на 70% – от образа жизни, важнейшим слагаемым которого является питание [12].

В настоящее время в мировой пищевой промышленности используется около 2 тыс. пищевых

добавок. Огромные масштабы их распространения потребовали от мирового сообщества единой классификации, гигиенической регламентации, разработки способов и технологий применения, что стало приоритетным направлением в области товарной экспертизы пищевых добавок.

Сегодня очень большое внимание потребители уделяют качеству выпускаемой продукции. От качества зависит успешное продвижение продукта на потребительском рынке и его способность конкурировать с аналогичными товарами. Ведь для придания продукту тех или иных качеств в него добавляются различные вещества, являющиеся иногда ядами для организма [5,6].

Пищевые добавки – природные, идентичные природным или искусственные вещества, сами по себе не употребляемые как пищевой продукт или обычный компонент пищи. Они преднамеренно добавляются в пищевые системы по технологическим соображениям на различных этапах производства, хранения, транспортировки готовых продуктов с целью улучшения или облегчения производственного процесса или отдельных его операций, увеличения стойкости продукта к различным видам порчи, сохранения структуры и внешнего вида про-

дукта или намеренного изменения органолептических свойств. Экспертиза пищевых добавок включает оценку их потребительских свойств, соответствие требованиям нормативных и технических документов. Органолептические, физико-химические, микробиологические, технологические свойства и другие показатели качества и безопасности определяются в зависимости от вида пищевой добавки и ее назначения [1,2].

Цель исследования

Изучение острой токсичности и определение её класса при внутрижелудочном пути поступления пищевой смеси “Мелла круассан”.

Материал и методы

Добавка к пище “Мелла круассан” производства ООО “IREKS GmbH” (Германия) выпускается в виде сухого порошка (табл.). Состав смеси пищевой “Мелла круассан”: мука пшеничная высшего сорта, глютен пшеничный, сахар, соль, сыворотка молочная сухая, цельное сухое молоко, мука пшеничная солодовая, разрыхлители (E341ii, E500ii, E341i), ароматизатор, загуститель E412, эмульгатор E472e, экстракт ячменный солодовый, стабилизатор E170, ферментные препараты, антиокислитель E300.

Таблица

Требования к органолептическим свойствам смеси пищевой “Мелла круассан”

Показатель	Характеристика
Внешний вид	Сухой порошок
Цвет	Светло-кремовый
Вкус и запах	Характерный запах и вкус

Установлено, что пищевая ценность в 100 г продукта составляет: белки – 23,1 г, жиры – 2,2 г, углеводы – 54,5 г; энергетическая ценность (калорийность) – 1419 кДж/335 ккал на 100 г.

Опыты по изучению острой токсичности смеси пищевой “Мелла круассан” проводили на 2-х группах животных: 1-я группа (опытная) – 6 белых крыс массой 150-165 г. Приготовленную суспензию смеси пищевой “Мелла круассан” вводили однократно внутрижелудочно из расчета 4,71 мл/100 г (эквивалент дозы 5000 мг/кг). 6 животных 2-й группы, которая служила контролем, получали дистиллированную воду. Все подопытные и контрольные животные находились в одинаковых условиях вивария на обычном пищевом рационе. На протяжении всего опыта животные находились под ежедневным наблюдением: регистрировали их общее состояние, поведение, потребление корма и воды, состояние волосяных покровов и слизистых оболочек [8,9].

Биохимические показатели сыворотки крови определяли унифицированными методами: аспартатаминотрансферазу (АСТ) и аланинаминотрансферазу (АЛТ) – унифицированным методом Райтмана – Франкеля, щелочную фосфатазу (ALP) – унифицированным методом с нитрофенилфосфатом; глюкозу (Glu) – колориметрическим ферментативным глюкозооксидазным методом; общий белок (TP) – колориметрическим биуретовым мето-

дом; мочевины (Urea) – колориметрическим ферментативным методом; γ -глутамилтрансферазу (γ GT) – кинетическим методом; холестерин (Chol) – ферментативно-колориметрическим методом; общий и прямой билирубин (TBil, DBil) – колориметрическим методом с ДМСО (наборы реактивов фирмы Cypress Diagnostics, Бельгия) на биохимическом анализаторе BA-88 A (Mindray, P.R. China) [4,7].

Статистические исследования проведены на основании стандартных клинических рекомендаций. Количественные данные представлены как среднее арифметическое (M) \pm стандартное отклонение (SD) в случае нормального распределения и как медиана (Md) и квартили (Q) или (SD) при других распределениях. За статистически значимые изменения принимался уровень достоверности $p \leq 0,05$. Обработка результатов клинического обследования производилась на персональном компьютере Pentium IV с использованием прикладных офисных программ Microsoft Exell, Stat plus и Microsoft Access с расчетом среднеарифметической изучаемого показателя (M), ее стандартной ошибки (m), показателей достоверности (P) и критерия Стьюдента. При этом учитывались методики, существующие указания по статистической обработке данных в клинических и лабораторных исследованиях [3].

Результаты и обсуждение

Наблюдение за экспериментальными животными после затравки проводилось в течение 14 суток. Явно выраженных симптомов интоксикации при воздействии не было. Гибели животных не было. Опытные животные на внешние раздражители реагировали адекватно. Видимые слизистые оболочки влажные, бледно-розового цвета, блестящие и гладкие на вид, очаги облысения или язв не обнаружены. В связи с отсутствием гибели животных рассчитать среднесмертельную дозу (LD_{50}) не представлялось возможным, то есть изучаемая комплексная пищевая добавка не обладает свойствами материальной и функциональной кумуляции в рекомендуемой дозе 413 мг/кг.

Таким образом, в острых опытах при воздействии на белых крыс в дозе 5000 мг/кг гибели животных не отмечалось, по параметрам степени токсичности смесь пищевую “Мелла круассан” можно отнести к 4 классу (малотоксичное вещество). При нанесении на кожу раствора смеси пищевой “Мелла круассан” преследовалась цель выяснить, обладает ли изучаемое вещество кожно-резорбтивным и местно-раздражающим действием при одно- и многократном воздействии.

Исследований, проведенные по оценке кожно-резорбтивного действия, показали, что в течение 3-х недель симптомов интоксикации у опытных животных и их гибели не наблюдалось. Животные оставались активными, охотно поедали корм, адекватно реагировали на внешние раздражители. Следовательно, изучаемая смесь пищевая “Мелла круассан” не обладает кожно-резорбтивным действием. При однократном нанесении смеси пищевой “Мелла Круассан” на кожу выстриженного участка

спинки 6 белых крыс раздражения кожных покровов, симптомов интоксикации не наблюдалось, гибели животных также не было.

Таким образом, определено, что смесь пищевая «Мелла круассан» не обладает местно-раздражающим действием на кожу. На основании данных литературы и результатов собственных исследований можно сделать вывод, что добавка к пище «Мелла круассан» производства ООО «IREKS GmbH» (Германия) по параметрам острой токсичности при внутрижелудочном пути поступления относится к 4 классу (малотоксичное вещество).

Литература

1. Гигиенические требования к безопасности пищевой продукции: СанПин РУз №0283-10 от 05.02.10 г.
2. Гигиенические требования к производству и обороту биологически активных добавок к пище (БАД): СанПин РУз №0258-08 от 25.11.08 г.
3. Зайцева В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика: учебное пособие. – СПб: Фолиант, 2003. – 432 с.
4. Макаров В.Г. и др. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных: справочник. – СПб: ЛЕМА, 2013. – 116 с.
5. О защите прав потребителей: Закон Республики Узбекистан от 26 апреля 1996 года // Ведомости Олий Мажлиса Республики Узбекистан. – 1996. – №221-1.
6. О качестве и безопасности пищевой продукции: Закон Республики Узбекистан «от 30 августа 1997 года // Ведомости Олий Мажлиса РУз. – 1997. – №9.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ; Под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – С. 87-100.
8. Санюцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. – М., 1970. – С.161-177.
9. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ: Метод. указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. – М., 2005. – 832 с.

10. Шеркузиева Г.Ф., Самигова Н.Р., Шайхова Л.И., Жалилов А.А. Комплексная гигиено-токсикологическая оценка «LAKTONORM – Н» // Инфекция, иммунитет и фармакол. – 2017. – Спец. вып. – С. 260-266.

11. Элинская О.Л. Гигиенические аспекты применения пищевых добавок: Справочно-метод. пособие. – Ташкент, 2011. – 192 с.

12. Parasuraman S. Toxicological screening // J. Pharmacol. Pharmacother. – 2011. – Vol. 2, №2. – P. 74-79.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПО ИЗУЧЕНИЮ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПИЩЕВОЙ СМЕСИ «МЕЛЛА КРУАССАН»

Шеркузиева Г.Ф., Хегай Л.Н., Самигова Н.Р., Азизова Ф.Л., Курбанова Ш.И.

Цель: изучение острой токсичности и определение её класса при внутрижелудочном пути поступления пищевой смеси «Мелла круассан». **Материал и методы:** опыты по изучению острой токсичности смеси пищевой «Мелла круассан» проводили на 2-х группах животных: 1-я группа (опытная) – 6 белых крыс массой 150-165 г. Приготовленную суспензию смеси пищевой «Мелла круассан» вводили однократно внутрижелудочно из расчета 4,71 мл/100 г (эквивалент дозы 5000 мг/кг). 6 животных 2-й группы, которая служила контролем, получали дистиллированную воду. **Результаты:** добавка к пище «Мелла круассан» по параметрам острой токсичности при внутрижелудочном пути поступления относится к 4 классу (малотоксичное вещество). **Выводы:** изучаемая пищевая смесь не обладает местно-раздражающим действием на кожу, свойствами материальной и функциональной кумуляции в рекомендуемой дозе 413 мг/кг.

Ключевые слова: питание, биологические активные добавки, токсичность, пищевая смесь, состав крови, биохимические показатели.



ҚУЙИ ЧАСТОТАЛИ ЭЛЕКТРОМАГНИТ МАЙДОНЛАРНИНГ ИНСОН СОҒЛИҒИГА ТАЪСИРИ

Махсудов В.Г., Базарбаев М.И., Собиржонов А.З.

ВЛИЯНИЕ НИЗКОЧАСТОТНЫХ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

Махсудов В.Г., Базарбаев М.И., Собиржонов А.З.

EFFECT OF LOW-FREQUENCY ELECTROMAGNETIC FIELDS ON HUMAN HEALTH

Makhsudov V.G. Bazarbayev M. I., Sobirjonov A.Z.

Тошкент тиббиёт академияси

Описано как образующиеся в организме биотоки становятся источником малых магнитных полей, что переменные электромагнитные поля состоят из электронов и магнитных полей, их эффекты могут отличаться от эффектов подэлементарной атмосферы и какие из компонентов могут оказывать более сильное влияние на биотопливо.

Ключевые слова: микропроцессы, биоток, электромагнитная волна, интенсивность искусственных поля, трение, дисперсия, флуктуация, инсульт, гипертония, лейкемия.

The article describes how bio currents formed in the body are a source of small magnetic fields that alternating electromagnetic fields consist of electrons and magnetic fields and can be distinguished from the effects under the elemental atmosphere and which components can have a stronger effect on biofuels.

Key words: microprocesses, bio current, electromagnetic wave, intensity of artificial fields, friction, dispersion, fluctuation, stroke, hypertension, leukemia.

Инсон организмда содир бўладиган макрожараёнлардан ташқари, худди жонсиз табиатдаги каби молекуляр жараёнлар ҳам содир бўлади ва улар биологик системаларнинг ҳолатини белгилайди. Бундай микрожараёнларнинг физикасини тушуниш, организм ҳолатини, баъзи бир касалликларнинг табиатини тушуниш, доривор моддаларнинг таъсирини ва шу кабиларни баҳолаш учун зарурдир, ҳамда бўлғуси умумий амалиёт шифокорларида клиник фикрлаш, касаллик ва унинг белгиларини асослаш учун замин яратиб беради.

Бўлажак мутахассисларда организмдаги аъзо ва системаларнинг фаолиятидаги физиологик жараёнларни тўғри талқин қилиш учун зарур бўлган назарий ва амалий билимларни сингдириш, ҳар қандай касалликнинг пайдо бўлиши жараёнлари асосида биофизикавий ўзгаришларни бирламчилигини кўрсатишда биофизика фани муҳим ҳисобланади.

Организмда ҳосил бўладиган биотоклар кичик магнит майдонларининг манбаи ҳисобланади. Бир хил ҳолларда магнит майдоннинг индукциясини ўлчаш мумкин бўлиб қолади. Бундай ҳолатлардан бирига мисол келтирсак, масалан, юрак магнит майдонининг индукциясини вақтга боғлиқлигини қайд қилиш асосида диагностик усулини аниқлаш учун магнитокардиография яратилганлигини таъкидлашимиз мумкин. Биз энди электромагнит тўлқинларга тўхталиб ўтаемиз.

Электромагнит тўлқинлар (майдонлар) ҳақида жуда кўп эшитгансизлар. Аммо уларнинг инсон соғлиғига таъсири ҳақида эшитганмисиз? Агар эшитмаган бўлсангиз, уларнинг таъсири ҳақида ушбу мақоладан билиб олишингиз мумкин бўлади.

Хўш, шундай экан, электромагнит майдонлар инсон соғлиғи учун фойдалими ёки зарарли?

Агар фойдаси ёки зарари бўладиган бўлса, электромагнит майдонлар инсон соғлиғига қандай йўл

билан таъсир кўрсатади? – деган ушбу саволларга жавоб қидириб кўрсак.

Электромагнит майдонларнинг инсон соғлиғига таъсирини ўрганиш борасида 100000 дан ортиқ илмий маърузалар ва мақолалар чоп этилган. Жуда кўп моделлар, гипотезалар илгари сурилган. Лекин шунга қарамасдан, электромагнит майдонларнинг биообъектларга таъсир механизмининг ягона назарияси яратилмаган. Бизга шу нарса маълумки, кўплаб тадқиқотлар ўтказилиши натижасида 0-100 Гц частота диапазонидаги паст интенсивликли (5-10 нТл) ўзгарувчан магнит майдонлар (ЎММ) биообъектларга кучли таъсир кўрсатар экан. Шу диапазондаги (0.01Гц ва 10нТл) кучсиз магнит майдоннинг таъсири натижасида баъзи бактерияларнинг ривожланиши 40%га қисқариши кузатилган.

Маълумки, ўзгарувчан электромагнит майдонлар (ЎЭММ) электр ва магнит майдон ташкил этувчиларидан иборат. Ўта куйи частоталарда бу ташкил этувчиларни таъсирини алоҳида ажратиш қараш мумкин. Бу ташкил этувчиларнинг қайси бири биообъектларга кучлироқ таъсир кўрсатар экан. Бу масалани ҳал қилиш учун атроф муҳитни тўлдириб турган табиий ва сунъий электромагнит майдонларни, электр ва магнит ташкил этувчиларини алоҳида кўриб чиқамиз.

Табиий электромагнит майдонлари инсон пайдо бўлгандан буён мавжуд ва ўзининг таъсирини кўрсатиб келмоқда. Инсоният йиллар давомида бу табиий электромагнит майдонларга мослашиб келган ва бу майдонларнинг кичик миқдорда кундалик ўзгариши (флуктуацияси)нинг инсон соғлиғи учун таъсири унчалик катта эмас. Фақатгина Кувейт активлигининг бирданига кескин ўзгариши Ердаги магнит майдонларининг кескин ўзгаришига олиб келади ва бу ўзгариш инсон соғлиғига ўз таъсирини кўрсатмасдан қолмайди.

Фан ва техниканинг ривожланиши, электр асбобларининг инсон турмуш тарзига кириб келиши, электротранспорт воситаларидан кенг фойдаланиш, алоқа тизимининг ривожланишини ва ҳ.к. ҳозирги кунда атроф муҳитни жуда катта частота диапазонида ётган электромагнит тўлқинлар билан тўлиб кетишига олиб келди. Бу сунъий майдонларнинг интенсивлиги ва қувватлари жадал ортиб борганлиги сабабли уларнинг атроф муҳитдаги биообъектлар ва биринчи навбатда инсон соғлиғига бўлган салбий таъсири ҳам ортиб бормоқда. Қуйида биз ўта қуйи частотали ЎЭММ ларни инсон аъзоларига таъсирларини кўриб чиқамиз.

Электромагнит майдонларининг биологик таъсири

Кўплаб ўтказилган тадқиқотлар, статистик маълумотларнинг таҳлили электромагнит майдонлар инсон соғлиғига салбий таъсир кўрсатишини аниқлади. Электромагнит майдонлар инсоннинг қуйидаги аъзолар системасига энг кўп таъсир кўрсатар экан.

- асаб тизимиغا;
- эндокрин тизимиغا;
- жинсий органлар тизимиغا;
- юрак-қон томир тизимиغا;

Электромагнит майдонларнинг асаб тизими га таъсирини Ернинг магнит майдонини ўзгариши вақтида йўл-транспорт ҳодисалари, жароҳат олишлар сонининг ошиши билан боғлаш мумкин. Чунки, электромагнит майдонлар асаб импульслари тезлигига таъсир кўрсатади, яъни инсонни атроф муҳитни кузатиш учун керакли сезги аъзолари орқали ташқи муҳитдан олган ахбаротини бош мияга етиб бориши ва таҳлил қилиниши кечикади.

Электромагнит майдонларининг юрак-қон томир тизими га таъсири энг аҳамиятлиси ҳисобланади. Чунки, юрак-қон томир тизими инсон ҳаётини фаолиятида асосий ўринни эгаллайди. Бундан ташқари электромагнит майдонининг инсонга узоқ таъсири унинг ўлимига сабабчи бўлади.

Электромагнит майдонларининг юрак-қон томир тизими га таъсири қуйидаги касалликларни келтириб чиқаради:

- юрак уриш ритмининг бузилиши;
- юрак атрофида оғриқ;
- миокард инфаркти;
- инсулт (қон томирларининг ёрилиши натижасида қон қуюлиши);
- гипертония (қон босимларининг ортиши);
- лейкемия (оқ қон ёки қон раки);

Бу касалликлар бевосита электромагнит майдонлар таъсирида ишловчи касб эгалари, подстанция ишчилари, электропоезд машинистлари ва электр узатиш тармоқлари (ЭУТ) яқинида яшовчи аҳоли орасида кўп кузатилган.

Электромагнит майдонлари электр ва магнит майдон ташкил этувчиларидан иборат эканлиги ҳақида айтиб ўтган эдик. Энди бу ташкил этувчиларнинг қайси бири биотокнинг ўзгариши (флукутацияси)га кучлироқ таъсир кўрсатишини кўриб чиқамиз.

Маълумки, тирик мавжудотлар ёки ўсимликлардаги биотоклар асосан қон ёки биосуяқликлардаги зарядланган ионларнинг ҳаракатлари натижасида ҳосил бўлади. Демак бу ионларнинг бетартиб (брун) ҳаракатлари шу биотоклардаги флукутацияларга сабаб бўлади. Маълум бир катталиқнинг флукутацияси деганда биз ўша катталиқнинг қийматининг ўртача қийматидан чекланишини тушунаемиз. Флукутацияни миқдорий тушунтириш учун дисперсия тушунчаси киритилган бўлиб, у аниқланаётган катталиқ квадратининг ўртачаси ($\langle a^2 \rangle$)ни шу катталиқ ўртачасининг квадрати ($\langle a \rangle^2$)дан чекланиши ($D = \langle a^2 \rangle - \langle a \rangle^2$)ни ифодаловчи катталиқдир. Демак, $H=0$ ҳол учун биотокнинг вақтга боғлиқ ифодаси қуйидагича: $i_{\pm}(t) = i_{\pm}(0)e^{-\lambda t} + \sigma_{\pm} E e^{-\lambda t} + \int_0^t e^{-\lambda(t-\tau)} f_{\pm}(\tau) d\tau$ (1)

Бу ерда $\lambda = \frac{\gamma}{m}$ ва-у ишқаланиш (ёпишқоқлик) коэффиценти, σ - электр ўтказувчанлик, E - электр майдон кучланганлиги, m - ион массаси, n - ионлар концентрацияси.

Токнинг вақтга боғлиқ ифодаси маълум бўлса, у орқали токлар дисперсиясини топиш мумкин:

$$t \rightarrow \infty \text{ да } D(\infty) = \frac{k_B T}{\lambda} \left(\frac{q^2}{m^2 \epsilon^2} \right) n \gamma \quad (2)$$

Бу ерда k_B - Больцман доимийси, T - температура, l - қаралаётган қон томир қисмининг узунлиги, q - ионнинг электр заряди.

(1) ифодадан кўриниб турибдики, биоток кучи электр кучланганлигига чизиқли боғлиқ. Дисперсия E га боғлиқ эмас.

Иккинчи ҳолда $E=0$, магнит майдонини биоток кучига таъсири

Бу ҳолда кўриниб турибдики, биоток кучи магнит майдони кучланганлигига экспоненциал боғлиқ ва магнит майдонининг кичик қийматларида ҳам биоток флукутациясига кучли таъсир кўрсатади:

$\lambda - \Lambda(H)$ айирманин нолга интилиши дисперсияни резонанс ҳолатга олиб келади. Демак, 0-10 Гц частота диапазонидаги кичик амплитудали магнит майдонлари инсон соғлиғига кучли таъсир кўрсатар экан.

Хулоса сифатида шуни таъкидлаш лозимки, бу-

$$i(t) = i(0)e^{-\tilde{\lambda}t}, \text{ бу ерда } \tilde{\lambda} = \lambda - \Lambda(H); \text{ ва } \Lambda(H) = \frac{q^2 n}{m \epsilon} H \sin \theta \quad (3)$$

гунги кунда инсон манфаатлари, кадр-қиммати улуғланаётган бир пайтда, инсон соғлиғининг аҳамияти ниҳоятда катта. Шунинг учун ҳам инсон соғ-

$$t \rightarrow \infty \text{ да } D(\infty) = \frac{k_B T}{\lambda - \Lambda(H)} \left(\frac{q^2}{m^2 \epsilon^2} \right) n \gamma \quad (4)$$

лиғини ёмонлаштирувчи ҳар қандай омил биз учун жиддий масала бўлмоғи лозим. Халқимизнинг “Касалликни даволашдан кўра, уни олдини олган маъқул” каби мақоли бор. Шу мақолга амал қилиб, физика фанининг бугунги кундаги фанлар тармоғидаги ва ҳаётдаги ўрнига алоҳида изоҳ берган ҳолда, ушбу мақолани эътиборингизга ҳавола қилдик.

Адабиётлар:

1. Макаров В.А. Физика, Задачник-практикум для посту-

пающих в вузы – Москва: Лаборатория знаний, 2016. – С. 282-300.

2. Никулина Г.А., Москалев А.Н. Физика, Практическое руководство. – Москва: Экзамен, 2019.– С.286-292.

3. Никулова Г.А., А.Н. Москалов. Сборник заданий для подготовки к ЕГЭ. Задачник. – Москва: Экзамен, 2019. – С. 155-159.

4. Кабардин О.Ф. Физика. – Москва: Экзамен, 2019. – С.236-247.

5. Girma Nailu, Amir Yacoby, Carey Witkov, Keith Zengel. Introductory Electromagnetism and Statistical Physics. – USA: Spring, 2019. –pp.298-326.

ҚУЙИ ЧАСТОТАЛИ ЭЛЕКТРОМАГНИТ МАЙДОНЛАРНИНГ ИНСОН СОҒЛИҒИГА ТАЪСИРИ

Махсудов В.Г., Базарбаев М.И., Собиржонов А.З.

Мақолада организмда ҳосил бўладиган биотоклар кичик магнит майдонларининг манбаи ҳисобланиши, ўзгарувчан электромагнит майдонлар электр ва магнит майдон ташкил этувчиларидан иборат эканлиги, ўта қуйи частоталарда ташкил этувчиларни таъсирини алоҳида ажратиб қараш мумкинлиги, ташкил этувчиларнинг қайси бири биообъектларга кучлироқ таъсир кўрсатиши мумкин эканлиги келтирилган.

Калит сўзлар: *микрожараёнлар, биоток, электромагнит тўлқин, сунъий майдонларнинг интенсивлиги, ёпишқоқлик, дисперсия, флуктуация, инсульт, гипертония, лейкемия.*



МУАЛЛИФЛАР УЧУН МАЪЛУМОТ

Мақолалар фақат юқорида кўрсатилган қоидаларга қатъий риоя қилинган ҳолда қабул қилинади!

ҚЎЛЁЗМАНИ ТАЙЁРЛАШ ҚОИДАЛАРИ

I. Мақола қўлёзмаси ўзбек ёки рус тилида, икки нусхада, дискети, ўзбек ёки рус тилларида эксперт хулосаси, юбораётган муассасанинг илова хати ва ўзбек, рус, инглиз тилида реферат (10 ва 15 қатордан ортиқ бўлмаслиги керак).

II. Қўлёзма фақат компьютерда «Word.» дастурида ёзилиши керак ва аниқ ҳарфлар билан, ўлчамлари бир томонда 14 ҳажмда (формат А4) ва майдонлар билан бир ярим оралиқда босилган бўлиши керак. Мақола ҳажми ҳар бир бўлим учун белгиланган ҳажмдан ошмаслиги лозим.

III. Мақоланинг тузилиши:

- Кириш қисми;
- Тадқиқот усуллари;
- Тадқиқот натижалари;
- Муҳокамаси;
- Хулосалар;
- Фойдаланилган адабиётлар рўйхатини библиографик қоидаларга мувофиқ тузиш.

Материалларни аниқ, қисқа ва лўнда, узун кириш сўзсиз ифодалаш зарур, матнда қайтариқлар, жадвал ва расмларнинг такрорланиши мумкин эмас.

IV. Ҳар бир мақолада қуйидагилар бўлиши керак:

1. УДК шифри;
2. Мақоланинг тўлиқ номи;
3. Муаллифларнинг илмий даражаси ва унвони, исми насаби;
4. Иш бажарилган муассасанинг номи;
5. Муаллифнинг почта манзили ва телефон рақами;
6. Илмий иш раҳбарининг чоп этиш учун берган рухсатномаси, мақола матни пастки қисмида эса барча муаллифларнинг имзоси бўлиши шарт.
7. Матнда ажратилиб бериладиган сўзларнинг пастки қисми муаллиф томонидан чизиб кўрсатилиши керак. Махсус ҳарфлар ва рамзлар (масалан, грек алифбосидаги ҳарфлар) ни, шунингдек, расм ва жадвалларга бериладиган ҳаволаларни матнда биринчи бор эслатилгандаёқ ёзув қоғозининг чап ҳошиясига ёзилади.
8. Ўлчов бирликларини Халқаро тизим (СИ), да ифодаланиши керак, зарурат бўлганда, бошқа тизимлардаги СИ ўлчов бирлигидан кейин қавс ичида кўрсатилиши мумкин.
9. Аннотациялар ўзбек, рус, инглиз тилларида бўлиши керак.

V. Фойдаланилган адабиётлар рўйхатини библиографик қоидаларга қатъий риоя этган ҳолда амалга ошириш керак.

VI. Барча иллюстрациялар (чизмалар, диаграммалар, суръатлар) СРТ, ВМР, СDR, JРG, TIF форматда сақланган алоҳида файлда бўлиши керак. Ҳар бир расмнинг орқасида «усти», расмнинг тартиб рақами, биринчи муаллифнинг исми ва мақола номи кўрсатилади. Расмлар матнда берилиши тартиби бўйича рақамланиши керак. Расмларга берилган изоҳлар, расмнинг тартиб рақами кўрсатилган ҳолда алоҳида қоғозга босилади.

Микрофотографияларга бериладиган изоҳларга эса оқулар ёки объективни катталаштириш тартиби кўрсатилиши керак.

VII. Жадвалларни бериш тартиби.

Ҳар бир жадвални алоҳида қоғозга, икки интервалда босилиб, унинг номи, зарур ҳолларда қаторнинг тегида изоҳлари берилиши лозим. Жадвалларда фақат тегишли зарур маълумотлар акс этиш ва тадқиқот материаллари статистик жаҳатдан умумлаштирилган бўлиши шарт.

VIII. Формулаларни бериш тартиби. Формулаларда қуйидагиларни белгилаш керак:

- кичик ва катта ҳарфларни (катта ҳарфларни пастки икки чизиқ билан кўрсатилади ва кичик ҳарфларни устидан иккита чизиқча чизиб белгиланади);

- лотин, юнонча ҳарфларни (лотин ҳарфларни қизил рангда, юнон ҳарфларини эса кўк рангда доира ичига олинади);

- қатор усти ва қатор тегидаги ҳарфлар ва рақамларни ажратиб белгиланади.

IX. Фойдаланилган адабиётларни бериш тартиби.

Адабиётлар рўйхати охириги 5 йил ичида нашр этилган бўлиши, сони 10 тадан ортмаслиги керак (тадқиқот мақолалари бундан мустасно). Матнда ҳаволалар адабиётларнинг рўйхатдаги тартиб рақами бўйича қавсда берилди. Мақола матнининг охирида, биринчи муаллиф фамилиясига кўра алифбо тартибида берилди. Агар бир муаллифнинг бир неча асари берилаётган бўлса, уни хронологик тартибида жойлаштирилади. Мақолалар, китоблар ва журналларнинг нашрлари улар нашр этилган тилда берилди. Қабул қилинган мақоланинг тилига таржима қилинмайди!!!

X. Рўйхатга қуйидагилар киради: китоблар орқали – муллиф (лар) нинг исми ва фамилияси, китобнинг тўлиқ номи, нашр жойи ва йили; журналларда, илмий асарлар тўпламларида: муаллифнинг фамилияси ва исми, мақола номи, журнал ёки тўпلام номи, журналнинг рақами, саҳифа рақами – тўлиқлигича. Рўйхатга диссертация ва авторефератлар кирмайди.

Рўйхатни муаллиф томонидан диққат билан тасдиқлаш керак.

XI. Бошқа нашрларга юборилган ёки чоп этилган мақолаларни нашриётда қабул қилиниши мумкин эмас.

XII. Қоидаларга кўра тайёрланмаган мақолалар эътиборга олинмайди.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Статьи принимаются только оформленные в строгом соответствии с приведенными правилами!

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

I. Рукопись статьи представляется в двух экземплярах с электронной версией, на узбекском или русском языках с экспертным заключением, сопроводительным письмом направляющего учреждения и рефератом (не менее 10 и не более 15 строк) на узбекском, русском и английском языках.

II. Рукопись должна быть набрана только на компьютере в программе «Word.» и распечатана четким шрифтом, размером 14 на одной стороне листа (формат А4) через полтора интервала с полями. Объем статьи не должен превышать указанного в каждой конкретной рубрике.

III. Структура статьи:

- вводная часть;
- методы исследований;
- результаты исследований;
- обсуждение;
- выводы;
- список использованной литературы, составленный в соответствии с библиографическими правилами.

Изложение материала должно быть ясное, сжатое, без длинных введений, повторений и дублирования в тексте таблиц и рисунков.

IV. Каждая статья должна содержать:

- 1) шифр УДК;
- 2) полное название статьи; на русском, узбекском и на английском языках
- 3) ученую степень, научное звание, инициалы и фамилии авторов;
- 4) название учреждения, в котором выполнена работа, с указанием инициалов и фамилии научного руководителя;
- 5) почтовый электронный адрес и телефоны автора, с кем следует вести редакционную работу.
- 6) визу руководителя работы или учреждения на право ее опубликования, а в конце статьи – подписи всех авторов.
- 7) слова, которые, по мнению автора должны быть выделены, подчеркиваются им в тексте. Специальные буквенные шрифты и символы (например, буквы греческого алфавита), а также ссылки на рисунки и таблицы выносятся на левое поле при первом их упоминании.

8) Единицы измерения должны быть выражены в единицах Международной системы (СИ), при необходимости в скобках после единицы измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

9) обязательным должны быть аннотации на русском, узбекском и на английском языках

V. Список использованной литературы должен быть оформлен в строгом соответствии с правилами библиографического описания.

VI. Оформление иллюстраций. Все иллюстрации (рисунки, схемы, фотографии) должны быть в отдельном файле, сохраненные в формате CPT, BMP, CDR, JPG, TIF. На обороте каждой иллюстрации указывается «верх», номер рисунка, фамилия первого автора и название статьи. Иллюстрации должны быть пронумерованы согласно порядку их следования в тексте.

Подписи к рисункам печатаются на отдельном листе с указанием номера рисунка. В подписях к микрофотографиям указывается увеличение окуляра и объектива.

VII. Оформление таблиц. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала, должна иметь название и, при необходимости, подстрочные примечания. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы исследования.

VIII. Оформление формул. В формулах необходимо размечать:

- строчные и прописные буквы (прописные обозначаются двумя черточками снизу, а строчные – двумя черточками сверху);
- латинские и греческие буквы (латинские обводятся красным, а греческие – синим цветом);
- подстрочные и надстрочные буквы и цифры.

IX. Оформление литературы. В библиографический список вносится не более 10 работ (за исключением обзорных статей), опубликованных за последние 5 лет. На все работы, включенные в библиографический список, в тексте обязательно приводятся ссылки в квадратных скобках!!! Список литературы составляется в соответствии с ГОСТом «Библиографическое описание документа» и помещается в конце статьи. Библиография составляется строго в алфавитном порядке по фамилии первого автора и в хронологическом, если приводится несколько публикаций одного и того же автора. Названия статей и книг и журналов приводятся на том языке, на котором они были изданы. Перевод на язык представляемой статьи не допускается!!!

X. В списке должны быть приведены: по книгам – фамилия автора (ов) и его инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам, сборникам научных трудов: фамилия автора и его инициалы, название статьи, название журнала или сборника, номер журнала, номер страницы – от и до. В список не включаются диссертации и авторефераты к ним.

Список должен быть тщательно выверен автором.

XI. Направление в редакцию работ уже посланных в другие издания или ранее опубликованных, недопустимо.

XII. Статьи, оформленные не по правилам не рассматриваются.