

**ФУНДАМЕНТАЛ ВА  
КЛИНИК ТИБИЁТ  
АХБОРОТНОМАСИ**

**BULLETIN OF FUNDAMENTAL  
AND CLINIC MEDICINE**

**2025, №1 (14)**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

BULLETIN OF FUNDAMENTAL  
AND CLINIC MEDICINE

ФУНДАМЕНТАЛ ВА КЛИНИК  
ТИБИЁТ АХБОРОТНОМАСИ  
ВЕСТНИК ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И  
КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научный журнал по фундаментальных и клинических  
проблем медицины  
**основан в 2022 году**

Бухарским государственным медицинским институтом  
имени Абу Али ибн Сино  
выходит один раз в 2 месяца

*Главный редактор – Ш.Ж. ТЕШАЕВ*

Редакционная коллегия:

*С.С. Давлатов (зам. главного редактора),  
Р.Р. Баймурадов (ответственный секретарь),  
А.Ш. Иноятов, Д.А. Хасанова, Ж.Ж. Бахронов,  
А.С. Ильясов, Е.А. Харивова, Н.Н. Хабибова,  
Ш.Б. Ахророва, Г.А. Ихтиярова, Б.З. Хамдамов*

*Учредитель Бухарский государственный  
медицинский институт имени Абу Али ибн Сино*

**2025, № 1 (14)**

## **Адрес редакции:**

Республика Узбекистан, 200100,  
г. Бухара, ул. Гиждуванская, 23.

### **Телефон:**

(99865) 223-00-50

### **Факс**

(99866) 223-00-50

### **Сайт**

<https://bsmi.uz/journals/fundaminal-va-klinik-tibbiyot-ahborotnomasi/>

### **e-mail**

[baymurdovravshan@gmail.com](mailto:baymurdovravshan@gmail.com)

## **О журнале**

Журнал зарегистрирован  
в Управлении печати и информации  
Бухарской области  
№ 1640 от 28.05.2022 г.

## **Редакционный совет:**

М.М. Амонов	(Малайзия)
И.А. Баландина	(Россия)
Р.В. Деев	(Россия)
С.А. Калашникова	(Россия)
Л.А. Удочкина	(Россия)
С.С. Курбонов	(Таджикистан)
М.М. Абдурахманов	(Узбекистан)
Х.А. Абдумажидов	(Узбекистан)
У.О. Абидов	(Узбекистан)
К.Ж. Болтаев	(Узбекистан)
К.У. Газиев	(Узбекистан)
Н.Н. Казакова	(Узбекистан)
Н.Н. Каримова	(Узбекистан)
Ш.С. Кодирова	(Узбекистан)
У.С. Мамедов	(Узбекистан)
У.М. Миршарапов	(Узбекистан)
Р.Р. Наврузов	(Узбекистан)
Н.А. Нуралиев	(Узбекистан)
Ф.С. Орипов	(Узбекистан)
К.Р. Очилов	(Узбекистан)
А.А. Саидов	(Узбекистан)
Ш.Л. Турсунов	(Узбекистан)
Ш.Т. Уроков	(Узбекистан)
М.Т. Хамдамова	(Узбекистан)
Д.Т. Ходжаева	(Узбекистан)
Д.К. Худойбердиев	(Узбекистан)
О.Ш. Эшонов	(Узбекистан)
У.П. Набиева	(Узбекистан)
Б.Б. Хасанов	(Узбекистан)
Ҳ.Н. Нуриддинов	(Узбекистан)
М.Р. Мирзоева	(Узбекистан)
Ф.С. Раупов	(Узбекистан)
Ҳ.Ҳ. Мирзамуродов	(Узбекистан)
М.С. Баратова	(Узбекистан)

Отпечатано в типографии  
ООО “Шарк-Бухоро”.  
г. Бухара, ул. Узбекистон  
Мустакиллиги, 70/2.

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОДОНТОГЕННЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ С ПРЕМОРБИДНЫМ ФОНОМ

Раупов Ф.С., Ташева Г.С.

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

**Резюме.** Известно, что диагностика и лечение воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области представляют одну из основных проблем стоматологии детского возраста. По данным ряда исследователей, воспалительные заболевания челюстно-лицевой области составляют до 21% всех хирургических и 52% стоматологических заболеваний в детском возрасте.

**Ключевые слова:** дети, одонтогенные воспалительные заболевания, преморбидный фон.

## FEATURES OF THE COURSE OF ODONTOGENIC INFLAMMATORY DISEASES IN CHILDREN WITH A PREMORBID BACKGROUND

Raupov F.S., Tasheva G.S.

Bukhara state medical institute, Bukhara, Uzbekistan

**Resume.** It is known that the diagnosis and treatment of inflammatory diseases of the maxillofacial region is one of the main problems of pediatric dentistry. According to a number of researchers, inflammatory diseases of the maxillofacial region account for up to 21% of all surgical and 52% of dental diseases in childhood.

**Key words:** children, odontogenic inflammatory diseases, premorbid background.

## ПРЕМОРБИД ФОНГА ЭГА БОЛАЛАРДА ОДОНТОГЕН ЯЛЛИГЛАНИШ КАСАЛЛИКЛАРИ КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ

Раупов Ф.С., Ташева Г.С.

Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро, Ўзбекистон

**Резюме.** Маълумки, юз-жас гоҳасининг яллигланиши касалликларини ташхислаш ва даволаши болалар стоматологиясиning асосий муаммоларидан биридир. Қатор тадқиқотчиларнинг фикрига кўра, юз-жас гоҳасининг яллигланиши касалликлари барча жарроҳлик касалликларининг 21% гача ва болалик давридаги тиши касалликларининг 52% ни ташкил қиласди.

**Калим сўзлар:** болалар, одонтоген яллигланиши касалликлари, преморбид фон.

**Введение.** Одной из актуальнейших проблем стоматологии являются острые одонтогенные воспалительные процессы (Карнаухов А.Т., 2019). Несмотря на разработку новых методов борьбы с гнойной инфекцией, число больных детей с воспалительными заболеваниями имеет тенденцию к увеличению, особенно у часто болеющих детей (Робустова Т.Г. и соавт., 2021). Многие вопросы этиологии, патогенеза, профилактики и лечения гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области до настоящего времени остаются нерешенными, что объяс-

няет постоянный интерес и внимание к ним исследователей (Kawai T. et al., 2018). Между тем известно, что острые воспалительные процессы челюстно-лицевой области у детей часто развиваются при сниженной иммунологической реактивности организма, а течение заболевания и вероятность возникновения осложнений в значительной степени определяются исходными показателями иммунитета.

В структуре этой патологии особое место занимают одонтогенные воспалительные заболевания и их осложнения на фоне пониженного иммунитета в связи с рецидивирующими респираторными инфекциями у детей (Henderson B., Wilson P., 2016).

**Материалы и их обсуждение.** Течение одонтогенной инфекции у детей имеет ряд особенностей, обусловленных относительной незрелостью органов и тканей ребенка, несовершенством иммунитета, обильностью лимфатической ткани, наличием анатомо-физиологических особенностей строения зубов и челюстей, легкостью повреждения и повышенной проницаемостью для микробов естественных защитных барьеров и др.

Течение хирургических заболеваний у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями определяется сложными иммунными механизмами и их взаимодействием с гормонами поджелудочной железы, гипофиза, щитовидной железы и надпочечников. Угнетение иммунной системы, нарушение обмена веществ, снижение болевой чувствительности изменяют клиническую картину и течение многих хирургических заболеваний, что может привести к серьёзным диагностическим ошибкам и отрицательно повлиять на исход хирургической патологии (Галимов О.В. и соавт., 2018).

Одонтогенные воспалительные заболевания и их осложнения имеют определенные особенности, которые характеризуются резко выраженными микроциркуляторными расстройствами, наличием микротромбов, дистрофическими и некротическими процессами, преобладанием воспалительного компонента над репаративным ингибированием клеточной пролиферации, угнетением фагоцитарной активности лейкоцитов, незавершенным фагоцитозом, высокой степенью микробной обсемененности тканей ран, а также снижением общей и местной иммунологической реактивности (Schade D.S., 2018).

Известно, что традиционные методы профилактики и лечения раневой инфекции с помощью антибиотиков себя не оправдали. Это объясняется высокими темпами эволюции раневой микрофлоры с изменением её биологических свойств и быстрым развитием устойчивости к антибактериальным препаратам. Использование общей антибактериальной терапии для подавления микрофлоры в ране ограничено необходимостью введения больших доз антибиотиков, так как, наряду с воздействием на бактериальную клетку, они оказывают отрицательное

влияние и на организм больного – нарушают иммунитет, вызывают дисбактериоз, микозные поражения.

Применение антибактериальных средств непосредственно в очаге гнойной инфекции, в условиях ацидоза и высокой концентрации низко - и среднемолекулярных продуктов биодеградации, неэффективно [20, 35, 43]. Даже внутривенный способ введения не обеспечивает достаточной концентрации антибиотиков в ране на длительное время, из-за гемодинамических и морфологических изменений в патологическом очаге и окружающих тканях [18, 22, 46].

Понятно, что проблема раневой инфекции не может быть решена за счет новых лекарственных средств, так как основное значение в борьбе с хирургической инфекцией принадлежит защитным способностям самого организма, его реактивности и созданию ранних оптимальных условий для жизнедеятельности клеток и тканей [Ю. С. Винник, Н. М. Маркелова, В. С. Тюрюмин 2013].

В связи с этим важнейшим элементом местного лечения ран в послеоперационном периоде является дренирование. Основной задачей, стоящей перед любой дренажной системой, является удаление из полости гнойной раны микробов, раневого отделяемого и продуктов тканевого распада [Ю. С. Винник, Н. М. Маркелова, В. С. Тюрюмин 2013].

В истории хирургии известно большое количество способов дренирования, а также различных конструкций дренажей. Согласно классификации, предложенной М.И. Кузиным и Б.М. Костюченком, дренирование подразделяется на две группы – пассивные и активные [31]. Пассивное дренирование осуществляется за счет двух основных механизмов: первый из них – это отток раневого содержимого из раневой полости вследствие силы земного притяжения; второй механизм – основан на капиллярных свойствах материала дренажа, всасывающий раневой экссудат. Необходимая концентрация антибактериального препарата в ране может быть создана путем длительного проточного орошения через систему перфорированных трубчатых дренажей. Однако при таком промывании из раны удаляются клеточные элементы, необходимые ферменты, антитела, плазменные белки, электролиты. При отсутствии барьера из грануляционной ткани это может привести к гнойно-септическим осложнениям [8, 27, 31, 40]. К тому же, если промывной раствор не обеспечивает высокой коллоидно-осмотической разницы давления с межтканевой жидкостью, то резко снижается эффективность удаления высокоактивных и токсических соединений из отечной ткани воспалительного очага.

Применение антибактериальных средств непосредственно в очаге гнойной инфекции, в условиях ацидоза и высокой концентрации низко- и среднемолекулярных продуктов биодеградации, неэффективно [Ю. С. Винник, Н. М. Маркелова, В. С. Тюрюмин 2013].

В практике врачей всех специальностей неуклонно увеличивается доля пациентов, страдающих сочетанными заболеваниями (полиморбидными состояниями). Не является исключением сфера стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Шевченко (Л.В., Пахлеванян С.Г., Журавлев Ю.И., 2018).

Развитие гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) ЧЛО в немалой степени зависит от преморбидного фона. Тяжелые общесоматические заболевания существенно снижают резистентность организма к микроорганизмам за счет нарушения продукции иммунокомпетентных клеток и гуморальных факторов, гемодинамических и дыхательных расстройств, приводящих, в свою очередь, к ухудшению трофики тканей; интоксикации и т.д. А присоединение ГВЗ ЧЛО лишь усугубляет эти расстройства гомеокинеза (Нестеров и др., 2019). С наличием фоновой патологии пациенты с сочетанной стоматологической патологией, особенно на фоне соматических заболеваний, входят в группу риска по развитию ГВЗ ЧЛО и требуют особого внимания специалистов. Серьезные проблемы возникают у детей при развитии ГВЗ ЧЛО требующих хирургических методов лечения.

Наличие сочетанной общесоматической патологии у пациентов с ГВЗ ЧЛО требует мультидисциплинарного подхода к их лечению и реабилитации. Ярко выраженная тенденция к увеличению доли пациентов с полиморбидными состояниями заставляет специалистов различных областей осуществлять комплексный подход к их лечению (Шевченко Л.В., Пахлеванян С.Г., Журавлев Ю.И., 2018).

Все вышеизложенное определяет актуальность выбранной темы для исследования. Исходя из этого, основной целью исследования является изучения особенностей течения одонтогенных воспалительных заболеваний у детей с преморбидным фоном и улучшение оптимизации методов лечения с учетом морфологической картины в очаге воспаления.

Анализ литературных данных последних лет показывает, что исследования посвященные к изучению усовершенствования методов лечения детей с одонтогенными воспалительными заболеваниями челюстно - лицевой области и их осложнениями на фоне преморбидного фона редко встречаются. В связи с указанными доводами решение вышеуказанных проблем научно-исследовательской работы является своевременным и актуальным.

**Вывод.** Таким образом, лечение детей с одонтогенных воспалительных заболеваний у детей с преморбидным фоном является сложной проблемой. Многие вопросы, касающиеся патогенеза воспаления, морфологических изменений, диа-

гностики, хирургической тактики лечения, остаются открытыми и требуют своего решения.

### Список литературы

1. Бисенова Э.М., Рудазова К.В. Информативность рентгенографии в диагностике заболеваний придаточных пазух носа // БМИК. 2021. №5.
2. Варжапетян С.Д. ятrogenная и одонтогенная формы стоматогенного верхнечелюстного синусита. ультразвуковая характеристика // EESJ. 2016. №1.
3. Гажва С.И., Белоусова Е.Ю. Дифференцированный подход к выбору метода обезболивания при проведении стоматологических вмешательств у детей с ограниченными возможностями здоровья // Здоровье и образование в XXI веке. 2018. №10.
4. Драгалкина А.А., Костина И.Н. Структура заболеваний челюстно-лицевой области среди жителей Свердловской области // Проблемы стоматологии. 2018. №2.
5. Ешиев А.М. Состояние и пути совершенствования способов лечения больных с одонтогенными воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области // Научные известия. 2022. №29.
6. Жаналина Б. С., Амхадова Малкан Абдрашитовна, Дрманов Н. С., Толмачев В. Е., Амхадов И. С. Клинико-экономическое обоснование регионарной лимфотропной антибиотикотерапии острого одонтогенного остеомиелита нижней челюсти у детей // Российский стоматологический журнал. 2014. №4.
7. Железный П.А., Колыбелкин М.В., Изюмов А.О., Апраксина Е.Ю., Железная А.П. Характеристика одонтогенных и неодонтогенных воспалительных процессов челюстно-лицевой области у детей, проходивших лечение в челюстно-лицевом стационаре // Journal of Siberian Medical Sciences. 2018. №3.
8. Кабанова С.А. Антибактериальная терапия гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у детей // Смоленский медицинский альманах. 2020. №3.
9. Камалова Ф.Р., Ахмедов И.И. Особенности развития, течения и лечения периостита челюстей у детей (обзор литературы) // Биология и интегративная медицина. 2023. №5.
10. Карабаев М., Ботиров М.Т., Гасанова Н.М. Морфологические показатели микрокристаллов дегидратированной слюны как индикатор донозологического уровня здоровья // Евразийский Союз Ученых. 2020. №8-1 (77).
11. Ковач И.В., Лавренюк Я.В., Дунаева М.М. Санация полости рта у детей в условиях общего обезболивания при симультанном лечении // Вестник стоматологии. 2020. №1 (110).
12. Кошель И.В. Воспалительные заболевания придаточных пазух носа одонтогенного происхождения у лиц младших возрастных групп // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. №3.
13. Максимович Е.В., Костюк С.А., Идентификация вирусов при одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области // Современная стоматология. 2022. №4 (89).
14. Манойло М.Н., Дарвин В.В. Структурные особенности гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у жителей Ханты-Мансийского автономного округа // ПМ. 2018. №8.
15. Никонов В.В., Соколов А.С., Феськов А.Э. Сепсис от древности до современности. Взгляд сквозь века // МНС. 2017. №3 (82).
16. Рахимов З.К., Махмудов Ж.К., Пулатова Ш.К. Современный подход в комплексном лечении острых одонтогенных воспалительных заболеваний челюстно – лицевой области // Биология и интегративная медицина. 2019. №3 (31).
17. Слесарева О.А., Карпова И.Ю. Современные методы диагностики и хирургического лечения фолликулярных

- кист челюстей у детей // Медицинский альманах. 2019. №5-6 (61).
18. Сузиев Т. К., Негаметзянов Н. Г., Нурмаганов С. Б., Аханов С. А. Проблема одонтогенной инфекции у детей в Республике Казахстан // Вестник КазНМУ. 2017. №2.
19. Терехова Т.Н., Походенько-Чудакова И.О., Ницзяти Н. Лечение воспалительных заболеваний челюстей у детей с применением лазерного излучения // Современная стоматология. 2021. №4 (85).
20. Ткаченко П.И., Белоконь С.А., Лохматова Н.М., Коротич Н.М., Лобач Ю.Б. Особенности изменений лимфоидной субстанции при различных формах лимфаденитов челюстно-лицевой области у детей // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2019. №1 (65).
21. Фефелов А.В., Фефелов К.А. Одонтогенный остеомиелит у детей: описание клинического случая // Scientist. 2023. №2 (24).
22. Фоменко И.В., Касаткина А.Л., Шишкина В.И., Фирсова Е.П. Анализ причин развития одонтогенного периостита челюстных костей у детей // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2016. №1.
23. Халюта Е.Е., Мохначева С.Б., Бердичевская Е.В., Нагуманов Р.А. Особенности течения острых одонтогенных воспалительных процессов челюстей в детском возрасте // Вестник ВолГМУ. 2022. №4.
24. Шевченко Л.В., Пахлеванян С.Г., Журавлев Ю.И. Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области у пациентов с полиморбидными состояниями - мультидисциплинарная проблема (обзор литературы) // Актуальные проблемы медицины. 2018. №3.
25. Яковлев С.В., Топольницкий О.З., Лежнев Д.А. Внутрикостная миофиброма нижней челюсти у ребенка: клиническое наблюдение // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2020. №2 (19).
26. Allott K, Fisher CA, Amminger GP, Goodall J, Hetrick S. Characterizing neurocognitive impairment in young people with major depression: state, trait, or scar? *Brain Behav*. 2016 Jul; 21(6):e00527. doi: 10.1002/brb3.527. PMID: 27781141; PMCID: PMC5064339.
27. Aloyouny A, Albagieh H, Mansour S, Mobarak F. Case Report: Bilateral mandibular buccal bifurcation cysts. *F1000Res*. 2020 Dec 23;9:1502. doi: 10.12688/f1000research.28000.3. PMID: 33628440; PMCID: PMC7879215.
28. Aly MM, Abdul-Aziz MAM, El-chaghaby MA. A retrospective analysis of oral and maxillofacial pathological lesions in a group of Egyptian children over 21 years. *BMC Oral Health*. 2022 Jan 7;22(1):2. doi: 10.1186/s12903-021-02037-6. PMID: 34996437; PMCID: PMC8742446.
29. Apps JR, Carreno G, Gonzalez-Meljem JM, Haston S, Guiho R, Cooper JE, Manshaei S, Jani N, Hölsken A, Pettorini B, Beynon RJ, Simpson DM, Fraser HC, Hong Y, Hallang S, Stone TJ, Virasami A, Donson AM, Jones D, Aquilina K, Spoudeas H, Joshi AR, Grundy R, Storer LCD, Korbonits M, Hilton DA, Tossell K, Thavaraj S, Ungless MA, Gil J, Buslei R, Hankinson T, Hargrave D, Goding C, Andoniadou CL, Brogan P, Jacques TS, Williams HJ, Martinez-Barbera JP. Tumour compartment transcriptomics demonstrates the activation of inflammatory and odontogenic programmes in human adamantinomatous craniopharyngioma and identifies the MAPK/ERK pathway as a novel therapeutic target. *Acta Neuropathol*. 2018 May;135(5):757-777. doi: 10.1007/s00401-018-1830-2. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29541918; PMCID: PMC5904225.
30. Arce K, Streff CS, Ettinger KS. Pediatric Odontogenic Cysts of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2016 Feb;28(1):21-30. doi: 10.1016/j.coms.2015.07.003. PMID: 26614698.
31. Bilodeau EA, Hunter KD. Odontogenic and Developmental Oral Lesions in Pediatric Patients. *Head Neck Pathol*. 2021 Mar;15(1):71-84. doi: 10.1007/s12105-020-01284-3. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33723756; PMCID: PMC8010029.
32. Costes V. Oral and stomatological pathology. Case 1: congenital dentigerous odontogenic cyst with inflammatory reaction. *Ann*

- Pathol. 2014 Jun;34(3):191-6. French. doi: 10.1016/j.annpat.2014.03.011. Epub 2014 May 5. PMID: 24950865.
33. De Grauwé A, Mangione F, Mitsea A, Kalyvas D, Yfanti Z, Ahbab G, Salmon B, Jacobs R. Update on a rare mandibular osteolytic lesion in childhood: the buccal bifurcation cyst. *BJR Case Rep.* 2018 Feb 9;4(2):20170109. doi: 10.1259/bjrcr.20170109. PMID: 30363159; PMCID: PMC6159116.
34. Derindag G, Miloğlu Ö, Sümbüllü MA. Buccal bifurcation cyst (paradental cyst) defined by ultrasonography and cone-beam computed tomography. *Oral Radiol.* 2019 Sep;35(3):315-320. doi: 10.1007/s11282-018-0339-7. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30484197.
35. Gaudin RA, Hoehle LP, Smeets R, Heiland M, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Impact of odontogenic chronic rhinosinusitis on general health-related quality of life. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018 Jun;275(6):1477-1482. doi: 10.1007/s00405-018-4977-5. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29663114.
36. Godovantes OI, Kitsak TS, Vitkovsky OO, Kuzniak LV, Godovantes OS, Chaikovska NM, Fedoniuk LY. The Influence of Diffuse Nontoxic Goiter on the State of Protective Mechanisms of the Oral Cavity in Children. *J Med Life.* 2020 Jan-Mar;13(1):21-25. doi: 10.25122/jml-2020-0013. PMID: 32341696; PMCID: PMC7175437.
37. Hong SO, Lee CY, Jung J, Kim DY, Walter C, Kwon YD. A retrospective study of osteomyelitis and osteonecrosis of the jaws and its etiologic implication of bisphosphonate in Asians. *Clin Oral Investig.* 2017 Jun;21(5):1905-1911. doi: 10.1007/s00784-016-1973-2. Epub 2016 Oct 22. PMID: 27771829.
38. Jajam M, Niklander S, Faúndez F, Córdova P, Martínez-Flores R. Different presentations of the Buccal Bifurcation Cyst: A case series. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2023 Jun;124(3):101371. doi: 10.1016/j.jormas.2022.101371. Epub 2022 Dec 22. PMID: 36565810.
39. Janzen LA, David D, Walker D, Hitzler J, Zupanec S, Jones H, Spiegler BJ. Pre-Morbid Developmental Vulnerabilities in Children With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Dec;62(12):2183-8. doi: 10.1002/pbc.25692. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26305495.
40. Kara T, Topkarcı Z, Yılmaz S, Akaltun İ, Erdoğan B. Pediatric patients with psoriasis and psychiatric disorders: premorbidity and comorbidity in a case-control study. *J Dermatolog Treat.* 2019 Mar;30(2):129-134. doi: 10.1080/09546634.2018.1476653. Epub 2018 May 28. PMID: 29757035.
41. Kilinc A, Gundogdu B, Saruhan N, Yalcin E, Ertas U, Urvasizoglu G. Odontogenic and nonodontogenic cysts: An analysis of 526 cases in Turkey. *Niger J Clin Pract.* 2017 Jul;20(7):879-883. doi: 10.4103/1119-3077.212448. PMID: 28791984.
42. Lapthanasupkul P, Juengsomjit R, Klanrit P, Taweechaisupapong S, Poomsawat S. Oral and maxillofacial lesions in a Thai pediatric population: a retrospective review from two dental schools. *J Med Assoc Thai.* 2015 Mar;98(3):291-7. PMID: 25920300.
43. Levarek RE, Wiltz MJ, Kelsch RD, Kraut RA. Surgical management of the buccal bifurcation cyst: bone grafting as a treatment adjunct to enucleation and curettage. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Oct;72(10):1966-73. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.028. Epub 2014 May 4. PMID: 25234530.
44. Melo G, Batistella EA, Bett JVS, Grando LJ, Rivero ERC. Prevalence of oral and maxillofacial lesions in children and adolescents at a regional Brazilian oral pathology service: a retrospective study and the relevant literature review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2023 Aug;24(4):451-459. doi: 10.1007/s40368-023-00800-7. Epub 2023 Apr 26. PMID: 37099119.
45. Molina-García M, Fraguas D, Del Rey-Mejías Á, Mezquida G, Sánchez-Torres AM, Amoretti S, Lobo A, González-Pinto A, Andreu-Bernabeu Á, Corripio I, Vieta E, Baeza I, Mané A, Cuesta M, de la Serna E, Payá B, Zorrilla I, Arango C, Bernardo M, Rapado-Castro M, Parellada M. The Role of Premorbid IQ and Age of Onset as Useful Predictors of Clinical, Functional Outcomes, and Recovery of Individuals with a First Episode of Psychosis. *J Clin Med.* 2021 Jun 2;10(11):2474. doi: 10.3390/jcm10112474. PMID: 34199653; PMCID: PMC8199787.
46. Nieman DH, Ruhrmann S, Dragt S, Soen F, van Tricht MJ, Koelman JH, Bour LJ,

- Velthorst E, Becker HE, Weiser M, Linszen DH, de Haan L. Psychosis prediction: stratification of risk estimation with information-processing and premorbid functioning variables. *Schizophr Bull*. 2014 Nov;40(6):1482-90. doi: 10.1093/schbul/sbt145. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24142369; PMCID: PMC4193687.
47. Pathak S, Sonalika WG, Hs V, Tegginammani AS. Premolar Cystic Ameloblastoma in a Child. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017 Jan;27(1):47-48. PMID: 28292369.
48. Raghubar KP, Rothhaar MC, Yeates KO, Mahone EM, Grosshans DR, Scheurer ME, Ris MD. Premorbid functioning as a predictor of outcome in pediatric brain tumor: An initial examination of the normalcy assumption. *Pedi-  
atr Blood Cancer*. 2020 Apr;67(4):e28135. doi: 10.1002/pbc.28135. Epub 2019 Dec 30. PMID: 31886612.
49. Sokhn S, Noujeim M, Bacho R, Nasseh HN. Inflammatory Parodontal Cyst in the Mandibular Region: A Report of Two Cases. *Tex Dent J*. 2015 May;132(5):310-4. PMID: 26234012.
50. Tkachenko PI, Bilokon SO, Lokhmatova NM, Dobroskok VO, Dolenko OB, Korotych NM, Popelo YV. [Statistical information about the inflammatory processes of the jaw-facial part in children]. *Wiad Lek*. 2018;71(3 pt 2):621-624. Ukrainian. PMID: 29783235.

## ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЯЗВЕННЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ

### ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Уроков Ш.Т., Абидов У.О., Саломов Н.И.

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины

**Резюме.** Гастродуodenальные язвенные кровотечения (ГДЯК) у пациентов с циррозом печени являются серьезным осложнением, которое требует мультидисциплинарного подхода в диагностике и лечении. Цирроз печени осложняет течение язвенной болезни, увеличивая риск кровотечений, которые часто приводят к высоким уровням смертности даже при своевременном лечении. Современные методы диагностики включают эндоскопические и лабораторные исследования, а также неинвазивные подходы для оценки состояния печени и степени портальной гипертензии. Лечение основано на эндоскопической эндоэмостазе и фармакологических препаратах. Прогноз зависит от тяжести цирроза и эффективности лечения, однако риск рецидива и смертности остается высоким. Несмотря на достижения современной медицины, ГДЯК у пациентов с циррозом печени продолжают оставаться вызовом для врачей, требуя дальнейших исследований для улучшения методов диагностики, лечения и профилактики.

**Ключевые слова:** цирроз печени, гастродуodenальные язвы, кровотечения.

## GASTRODUODENAL ULCER AND BLEEDING IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS OF THE LIVER: CURRENT DIAGNOSIS AND TREATMENT OPTIONS (LITERATURE REVIEW)

Urokov. Sh.T., Abidov U.O., Salomov N.I.

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina

**Resume.** Gastroduodenal ulcerative bleeding in patients with cirrhosis of the liver, they are a serious complication that requires a multidisciplinary approach in diagnosis and treatment. Cirrhosis of the liver complicates the course of peptic ulcer disease, increasing the risk of bleeding, which often leads to high mortality rates even with timely treatment. Modern diagnostic methods include endoscopic and laboratory tests, as well as non-invasive approaches to assess the condition of the liver and the degree of portal hypertension. The treatment is based on endoscopic endohemostasis and pharmacological preparations. The prognosis depends on the severity of cirrhosis and the effectiveness of treatment, but the risk of recurrence and mortality remains high. Despite the achievements of modern medicine, in patients with cirrhosis of the liver continues to be a challenge for doctors, requiring further research to improve methods of diagnosis, treatment and prevention.

**Keywords:** cirrhosis of the liver, gastroduodenal ulcers, bleeding.

## ЖИГАР ЦИРРОЗИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ГАСТРОДУОДЕНАЛ ЯРАЛАРДАН ҚОН КЕТИШ: ДИАГНОСТИКА ВА ДАВОЛАШНИНГ ХОЗИРГИ ҲОЛАТИ

Уроков Ш.Т., Абидов У.О., Саломов Н.И.

**Резюме.** Жигар циррози бўлган беморларда гастродуоденал яралы қон кетиши жиҳдий асорат бўлиб, диагностика ва даволашида мултидисциплинар ёндашувни талаб қиласди. Жигар циррози яраси касаллигини мураккаблаштиради, қон кетиши хавфини оширади, бу кўпинча ўз вақтида даволаши билан ҳам юқори ўлим кўрсаткичларига олиб келади. Замонавий диагностика усуслари эндоскопик ва лаборатория текширувларини, шунингдек, жигар ҳолатини ва портал гипертензия даражасини баҳолаши учун инвазив бўлмаган ёндашувларни ўз ичига олади. Даволаши эндоскопик эндогемостаз ва фармакологик препаратларга асосланган. Прогноз циррознинг оғирлигига ва даволаши самарадорлигига боғлиқ, аммо қон кетишининг рецидивланиши ва ўлим хавфи юқори бўлиб қолмоқда. Замонавий тиббиёт ютуқларига қарамай, жигар циррози билан касалланган беморларда ГДЯ қон кетишилар, шифокорлар учун муаммо бўлиб қолмоқда, шу сабабли унинг диагностика, даволаши ва олдини олиши усусларини такомиллаштириши бўйича қўшимча тадқиқотларни талаб қиласди.

**Калим сўзлар:** жигар циррози, гастродуоденал яралар, қон кетиши.

## Введение

Цирроз печени и язвенное кровотечение представляют собой два серьезных заболевания, имеющих значительную взаимосвязь. Патофизиологические изменения, возникающие при циррозе, могут усугублять риск развития язвенного кровотечения и ухудшать его исходы. Одним из основных осложнений ЦП является порталная гипертензия - повышение давления в системе воротной вены, что приводит к расширению вен пищевода и желудка. Эти варикозные вены являются источником потенциально смертельно опасных кровотечений. [6, 7, 29, 34]

По данным ВОЗ, смертность после кровотечения из язв желудка и двенадцатиперстной кишки составляет около 10%. Несмотря на улучшения в хирургическом лечении язв, этот показатель остается относительно стабильным на протяжении последних десятилетий. [9, 28, 34]

Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного (ЖКТ) тракта часто встречается при циррозе печени. Несмотря на то, что основным источником кровотечения является варикозно-расширенное расширение вен пищевода и желудка (ВРВПиЖ), все же у части пациентов наблюдались кровотечения из гастродуоденальных язв (ГДЯ). [4, 12, 13, 18, 19]

Кровотечения из верхних отделов ЖКТ являются важной проблемой общественного здравоохранения, распространенность которой составляет 150 на 100 тысяч человек в год. [17, 25, 27]

В клинической практике острые желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) является критическим состоянием, а цирроз печени при ЖКК - одним из наиболее смертоносных осложнений у таких больных. [5]

Основными причинами были заболевания, связанные с порталной гипертензией, такие как варикозное расширение вен пищевода и желудка, порталная

гастропатия (ПГГ) и другие заболевания, наблюдаемые в общей популяции, такие как пептическая язва, острое поражение слизистой оболочки желудка и т.д.

Хотя ЖКК у больных с циррозом печени в основном вызван кровотечениями из ВРВП и Ж, язвенные кровотечения также может быть обнаружен в относительно небольшой части. Кровотечение является одним из частых и тяжелых осложнений язвенной болезни, а дисфункция печени и нарушения свертываемости крови еще больше увеличивают риск у пациентов с язвенной болезнью.

Гастродуodenальные язвенные кровотечения (ГДЯК) у больных с циррозом печени представляют собой серьезную медицинскую проблему, требующую комплексного подхода в диагностике и лечении. Цирроз печени сам по себе осложняет течение язвенной болезни, а наличие кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта значительно увеличивает риск летального исхода. В данной обзорной статье будут рассмотрены современные методы диагностики и подходы к лечению ГДЯК у пациентов с циррозом печени.

### **Актуальность**

Цирроз печени является терминальной стадией различных хронических заболеваний печени, и на этой стадии пациенты часто сталкиваются с осложнениями, которые требуют неотложной медицинской помощи. ГДЯК - одно из таких осложнений, при котором риск смертности может достигать 30-50% даже при своевременном медицинском вмешательстве. Это связано с нарушением коагуляции, портальной гипертензией, и общим снижением иммунной защиты организма. Несмотря на современные достижения в медицине, контроль над кровотечением остается трудной задачей.

По данным различных исследований, ГДЯК наблюдаются у 4-15% пациентов с циррозом печени, при этом у 50-70% больных выявляются рецидивы кровотечения в течение первого года после первого эпизода.

Само по себе проблема требует мультидисциплинарного подхода и внедрения новых методов диагностики и лечения. В последние годы исследования показывают, что улучшение диагностики и эндоскопических методов лечения существенно снижает риск рецидивов и повышает выживаемость пациентов. Гастродуodenальные язвенные кровотечения (ГДЯК) у пациентов с циррозом печени представляют собой серьёзную проблему в современной гастроэнтерологии и гепатологии. Частота их возникновения и смертность остаются высокими, несмотря на прогресс в диагностике и лечении.

Хотя кровотечения из ЖКТ у пациентов с циррозом печени в основном вызван ВРВПиЖ, но при пептической язве также может быть обнаружен в относительно небольшой части. Кровотечение является одним из частых и тяжелых осложнений язвенной болезни, а дисфункция печени и нарушения свертываемости

сти крови еще больше увеличивают риск КизЖКТ у пациентов с язвенной болезнью. Заболеваемость и распространенность пептической язвы у пациентов с циррозом печени увеличились. [11, 31, 32, 37]

Однако язвенные кровотечения при язвенной болезни у пациентов с циррозом печени и эндоскопическое наличие изучался редко.

Огей С. и соавт. (2021) в своём обзоре подчёркивают, что ГДЯК у пациентов с циррозом печени часто осложняются порталой гипертензией, что увеличивает риск кровотечений и усложняет их лечение. Они акцентируют внимание на важности ранней диагностики и использования современных методов эндоскопической диагностики и лечения.

Garcia-Tsao G. и соавт. (2022) отмечают, что лечебный к ГДЯК у больных циррозом требует мультидисциплинарного подхода, включающего не только гастроэнтерологов, но и гепатологов и хирургов. Они также подчеркивают роль профилактического лечения и раннего применения медикаментозных средств для снижения риска повторных кровотечений. [15]

Lo G.H. и соавт. (2023) исследовали применение новых эндоскопических методов в лечении ГДЯК у пациентов с циррозом и отметили их высокую эффективность в снижении риска рецидива кровотечений. Они также рассматривают перспективы использования комбинированной терапии с вазопрессорами и антибиотиками.

Weinman E. и соавт. (2024) выделяют современные методы прогнозирования исходов у пациентов с циррозом и ГДЯК, включая использование прогностических моделей и биомаркеров, что позволяет более точно оценивать риски и выбирать оптимальную тактику лечения.

Исследования показывают, что у пациентов с циррозом существует повышенный риск возникновения пептических язв, связанных с повышенной чувствительностью слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки к агрессивным факторам, таким как желчные кислоты и алкоголь. Частота пептических язв у таких пациентов в 5-8 раз выше, чем у людей без цирроза, что связано с высоким уровнем смертности, достигающим 20%. [23]

### **Состояние системы свертывания крови у пациентов с порталой гипертензией и циррозом печени.**

Печень играет ключевую роль в поддержании химического гомеостаза организма, выполняя функции поглощения, трансформации и удаления продуктов жизнедеятельности из крови. Она обезвреживает токсические вещества, которые затем выводятся почками и кишечником или используются для синтеза необходимых химических соединений. При циррозе печени происходят значительные нарушения гомеостаза, обусловленные активностью патологического процесса и

степенью морфологических изменений органа. Гипопротеинемия, особенно гипоальбуминемия, играет важную роль в этих нарушениях, так как она обеспечивает онкотическое давление крови, способствующее удержанию воды в кровеносном русле.

Печень играет ключевую роль в синтезе белков, участвующих в процессе свертывания крови. При циррозе печени синтез этих белков нарушается, что увеличивает риск кровотечений, включая язвенные кровотечения. Это состояние, известное как коагулопатия, делает кровотечения более трудно контролируемыми и более опасными для жизни пациентов. [7]

**Этиопатогенез.** Цирроз печени сопровождается значительными изменениями в организме, которые создают условия для развития язвенных поражений и последующего кровотечения. В основе патогенеза ГДЯК при циррозе лежат несколько ключевых факторов:

**Портальная гипертензия (ПГ).** При циррозе печени наблюдаются гемодинамические нарушения в портальной системе, которые отражаются на функциях органов желудочно-кишечного тракта. Тесные функциональные взаимосвязи печени с органами ЖКТ и взаимные гуморальные влияния способствуют развитию патологических процессов в желудке и двенадцатиперстной кишке. ПГ приводящая к увеличению давления в венозных сосудах желудка и двенадцатиперстной кишки. Исследования показывают, что нарушение микроциркуляции в стенке желудка также играет роль в патогенезе язвенного кровотечения, способствуя нарушению кровоснабжения и усиливая воспалительный процесс (Chen, L. et al., 2009).

Нарушения микроциркуляции в слизистой оболочке желудка и кишечника приводят к циркуляторной гипоксии, что снижает регенеративные способности тканей. Это, в свою очередь, увеличивает риск развития эрозий и язв. Недостаток кислорода в тканях ухудшает процессы заживления и восстановления слизистой оболочки, приводя к хроническим заболеваниям, таким как гастриты и язвенная болезнь. [8]

Взаимосвязь язвенного кровотечения и цирроза печени приводит к ряду биохимических изменений в организме, которые отражают как прогрессирующее повреждение печени, так и влияние язвенного процесса.

**Коагулопатия,** обусловленная снижением синтеза факторов свертывания в печени. При циррозе печени снижается синтез белков, включая альбумин и факторы свертывания крови, что обусловлено утратой функциональных гепатоцитов. Это приводит к гипоальбуминемии и коагулопатии, увеличивая риск кровотечений. Также, повышение уровня билирубина в крови является общим признаком цирроза, указывающим на нарушение способности печени обрабатывать и выде-

лять билирубин. Это может проявляться желтухой. Нарушение функции печени ведет к ухудшению детоксикации аммиака. Повышенный уровень аммиака в крови может способствовать развитию печёночной энцефалопатии.

**Снижение продукции простагландинов**, что ведет к нарушению защиты слизистой оболочки желудка. Язвенное кровотечение начинается с повреждения защитного слоя слизи, который обычно защищает слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки от агрессивного действия желудочного сока. Как только слизистый барьер нарушен, кислота и пепсин проникают в глубокие слои слизистой оболочки, поражая кровеносные сосуды, что приводит к кровотечению (Sung, J.J., 1997).

**Инфекция *Helicobacter pylori*:** По данным многочисленных исследований, *Helicobacter pylori* является ведущим фактором риска развития язвенной болезни. Бактерия вызывает хронический гастрит, который может привести к формированию язв и последующему кровотечению. Эта связь подтверждена многими клиническими исследованиями (Graham, D.Y., 2014). Роль *H. pylori* в развитии эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с хроническими заболеваниями печени остается предметом обсуждений. Частота их выявления варьируется от 47,3% до 73,9-76,3%. [20, 35]

По мнению исследователей, эта частота не зависит от этиологии циррозов печени и их функциональной активности по критериям Child-Pugh. Однако S. Ischiyanagui и соавторы [21] считают, что язвы, связанные с *H. pylori*, четко коррелируют со степенью декомпенсации печени по критериям Child-Pugh.

Но, к сожалению, в научных публикациях очень мало информации о роли *Helicobacter pylori* в возникновении язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с циррозом печени.

Очень мало внимания отводится инфекционным осложнениям при гастроуденальных язвенных кровотечениях, кроме как *Helicobacter pylori*. В свою очередь при циррозе печени повышается проницаемость кишечника, что может привести к попаданию бактериальных эндотоксинов в системный кровоток, способствуя системному воспалению и ухудшению состояния печени. Эти биохимические изменения могут усугубляться наличием язвенного кровотечения, которое само по себе может вызывать дополнительные изменения, такие как анемия и дальнейшие нарушения водно-электролитного и кислотно-основного баланса. Все это требует комплексного подхода к лечению и тщательного мониторинга пациентов с циррозом печени и язвенным кровотечением.

Взаимосвязь между циррозом печени и язвенным кровотечением представляет собой сложную клиническую проблему. Изменения, вызванные циррозом, такие как портальная гипертензия и нарушения свертывания крови, могут значи-

тельно увеличить риск развития и ухудшить исходы язвенного кровотечения. Это подчеркивает важность комплексного подхода к диагностике и лечению у пациентов с циррозом печени, особенно у тех, кто подвержен риску развития язвенных кровотечений.

Этот обзор современных данных о циррозе печени подчеркивает значимость заболевания, предоставляет глубокое понимание взаимосвязи между двумя заболеваниями в глобальном масштабе и необходимость продолжения исследований для улучшения диагностических и лечебных стратегий.

**Клиника.** Часто первым проявлением язвенной болезни у пациентов с диффузными поражениями печени становится гастродуodenальное кровотечение из язв, которое носит тяжёлый и внезапный характер [22]. По данным Ф.Г. Назырова и соавторов [2], у 37,7% из 254 оперированных пациентов цирроз печени был выявлен во время оперативных вмешательств на органах брюшной полости. Т. Lehnert и С. Herfarth [26] при хирургическом лечении 69 больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в 33,3% случаев обнаружили цирроз печени.

Наличие общего венозного коллектора у желудка и печени позволяет считать, что одним из патогенетических механизмов, способствующих язвообразованию и отягощающих течение заболевания, является порталная гипертензия [10]. Это может вызвать расширение вен пищевода и желудка, а также развитие варикозных вен, которые могут кровоточить. Портальная гипертензия также способствует возникновению гастропатии (изменения в слизистой оболочке желудка, связанные с повышенным давлением в портальной вене) (PLOS). Эффективными мерами в этом случае являются те, которые направлены на снижение портального давления, что улучшает микроциркуляцию в тканях органов портально-бассейна. Важное значение имеют сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, которые влияют на общую и регионарную гемодинамику, способствуя развитию ишемии ЖКТ и его структур, в том числе и слизистой оболочки.

В патогенезе язвенной болезни и двенадцатиперстной кишки при циррозе печени значительную роль играет дуоденогастральный рефлюкс. Этот рефлюкс наблюдается у 44-50% пациентов с заболеваниями печени, тогда как у лиц без патологии печени он встречается в 8-10% случаев. У таких пациентов часто развивается хронический гастрит с гиперплазией и кишечной метаплазией желудка [1].

Гемодинамические нарушения могут влиять на моторику желудка и кишечника. Например, снижение кровотока может приводить к нарушению перистальтики и замедлению транзита содержимого по ЖКТ. Это может привести к развитию симптомов диспепсии, вздутию живота и запорам.

**Высокая частота и тяжесть осложнений.** По данным исследований, частота возникновения ГДЯК у пациентов с циррозом печени составляет до 25% в течение жизни. Учитывая значительное распространение цирроза, особенно в связи с увеличением числа пациентов с хроническими вирусными гепатитами и алкоголизмом, количество случаев ГДЯК продолжает расти.

У пациентов с циррозом печени кровотечения имеют более тяжелое течение из-за нарушений в системе свертывания крови, снижения числа тромбоцитов и общего ослабления организма. Это приводит к высокому риску повторных кровотечений и более длительному восстановлению.

Смертность от ГДЯК у пациентов с циррозом печени остается высокой, достигая 15-20% в течение первых 6 недель после эпизода кровотечения. Это связано с сопутствующими осложнениями цирроза и недостаточной эффективностью некоторых методов лечения. [14]

Частые рецидивы кровотечений, длительные периоды госпитализации и необходимость в интенсивной терапии значительно увеличивают заболеваемость среди пациентов. Качество жизни у таких больных существенно страдает из-за постоянного риска новых эпизодов кровотечения и необходимости в постоянном медицинском наблюдении. [14]

**Лечение.** Консервативное лечение является ключевым аспектом управления язвенным кровотечением, особенно у пациентов с циррозом печени, у которых риск осложнений выше. Основная цель консервативного лечения - контроль кровотечения, устранение причин язвообразования и профилактика рецидивов.

1. Препараты для снижения кислотности: Ингибиторы протонной помпы (ИПП), такие как омепразол или пантопразол, часто используются для снижения кислотности желудочного сока и поддержания pH на уровне, способствующем заживлению язв. Исследование Sung et al. (2010) показало, что ИПП эффективно снижают риск рецидивов кровотечений и ускоряют заживление язв.

2. Профилактика портальной гипертензии: Бета-блокаторы (например, пропранолол) могут использоваться для снижения давления в портальной вене, что важно для предотвращения варикозных кровотечений, связанных с циррозом. Исследование Garcia-Tsao et al. (2007) подтвердило, что бета-блокаторы эффективны в профилактике первичных и вторичных кровотечений.

3. Эндоскопическая терапия: Хотя это и не чисто консервативный метод, эндоскопическая терапия является важным компонентом лечения активного язвенного кровотечения. Эндоскопическая гемостаза, включая инъекционную терапию или коагуляцию, часто используется для остановки кровотечения. Работа Laine et al. (2012) подчеркивает эффективность эндоскопических методов в управлении гастродуodenальным кровотечением. [24].

4. Препараты для лечения портальной гипертензии: Вазопрессин и его аналоги (например, терлипрессин) могут применяться для уменьшения кровотечения из варикозно расширенных вен. Исследование de Franchis et al. (1996) показало, что терлипрессин эффективен в уменьшении кровотечения и улучшении выживаемости у пациентов с варикозным кровотечением.

Эти методы консервативного лечения, основанные на современных исследованиях, позволяют эффективно управлять язвенным кровотечением у пациентов с циррозом печени, уменьшая риск осложнений и повышая шансы на успешное исцеление.

Несмотря на это, больные с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с циррозом печени связаны с повышенным уровнем неспособности остановить кровотечение и могут привести к смертности при возникновении бактериальных инфекций [16, 36].

Об этом свидетельствуют сообщения, показывающие, что пероральное введение невсасывающихся антибиотиков заметно снижает частоту бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени и желудочно-кишечными кровотечениями [30].

Многоцентровое проспективное исследование, проведенное в Италии, показало, что у 10% пациентов с циррозом печени возникает повторное кровотечение, и 15% из них умерли в течение 6 недель после острого неварикозного кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [12, 13].

Поэтому мы провели это исследование, чтобы выявить факторы риска, которые предсказывают повторное кровотечение, бактериальные инфекции, смертность и влияние антибиотикопрофилактики на смертность на разных стадиях цирроза печени после острого язвенного кровотечения.

Неудивительно, что неотложные операции и операции по поводу осложненной язвенной болезни сопровождаются более высоким уровнем послеоперационных осложнений и смертности. Результаты лечения улучшаются только в том случае, если будут распознаны факторы риска хирургического лечения, и они будут поддаваться лечению.

Известно, что оперативные вмешательства у пациентов с циррозом печени характеризуются особенно высокой послеоперационной летальностью. Однако имеется лишь ограниченная информация о конкретных клинических проблемах, связанных с хирургическим лечением язвенной болезни у пациентов с циррозом печени. (статья Томас Ленерт, доктор медицины, и Кристиан Херфарт, кафедры хирургии Гейдельбергского университета, Гейдельберг, Германия). Хирургическое вмешательство при язвенном кровотечении у пациентов с

циррозом печени обычно рассматривается как вариант лечения при неудаче консервативной терапии или при рецидивирующем кровотечении. [26]

Эти хирургические методы являются важной частью арсенала лечения язвенного кровотечения, особенно в сложных случаях или при наличии цирроза печени. Они должны рассматриваться в контексте общего состояния пациента и риска связанных осложнений.

Несмотря на это, имеются много недостатков хирургического лечения кровотечения из язв желудка и ДПК у больных циррозом печени.

Пациенты с циррозом печени имеют повышенный операционный риск из-за ослабленного состояния здоровья, нарушения свертываемости крови и других сопутствующих заболеваний. Сложность хирургических вмешательств и высокая вероятность послеоперационных осложнений связаны с высоким риском послеоперационных осложнений, таких как инфекции, печеночная недостаточность, асцит и рецидив кровотечений. Из-за общего ослабленного состояния больные циррозом печени медленнее восстанавливаются после операции, медленное заживание анастомозов и послеоперационных осложнений в виде нагноение раны, эвентерация и т.д., что увеличивает время пребывания в больнице и вероятность развития госпитальных инфекций. Пациенты с циррозом печени имеют пониженные показатели выживаемости после хирургических вмешательств, особенно при наличии тяжелого цирроза (класс В и С по классификации Чайлд-Пью). [3, 33]

**Нерешенные вопросы в лечении гастродуodenальных язвенных кровотечений у больных с циррозом печени.** Несмотря на значительный прогресс в области диагностики и лечения гастродуоденальных язвенных кровотечений (ГДЯК) у пациентов с циррозом печени, остается ряд нерешенных вопросов и проблем, которые требуют дальнейшего изучения и разработки новых подходов.

Хотя эндоскопия является основным методом лечения ГДЯК, эффективность эндоскопических вмешательств может быть ограничена у пациентов с циррозом из-за повышенной кровоточивости и сложности доступа к источнику кровотечения. Поэтому необходимо, разработка новых эндоскопических методик и инструментов, которые обеспечат более эффективное и безопасное лечение. Улучшение протоколов подготовки пациентов к эндоскопии и использования комбинированного эндогемостаза чтобы минимизировать риск рецидива и повысить эффективность процедур.

Применение ингибиторов протонной помпы (ИПП), вазопрессоров и антибиотиков является стандартом в лечении, но у пациентов с циррозом часто наблюдаются побочные эффекты и недостаточная эффективность. Просматривается необходимость разработки новых схем и оптимизация дозировок существу-

ющих препаратов, которые будут более эффективны и безопасны для пациентов с циррозом печени.

## **Заключение**

Таким образом, кровотечения из язв желудка и двенадцатиперстной кишки являются серьезной проблемой, особенно у пациентов с циррозом печени. Эти состояния характеризуются высокой смертностью и частотой рецидивов кровотечений, что требует особого внимания к методам диагностики и лечения. Цирроз печени осложняет лечение язвенной болезни, влияя на свертываемость крови и регенерационные способности тканей.

Гастродуodenальные язвенные кровотечения у пациентов с циррозом печени имеют свои уникальные клинические особенности, связанные с патологическими изменениями, характерными для цирроза печени.

Немаловажной проблемой является определение точного источника кровотечения у пациентов с циррозом печени представляет собой значительную трудность. Кровотечения могут быть вызваны не только из расширенных ВРВП, вызванных портальной гипертензией, но и язвенной болезнью, что затрудняет диагностику.

Существующие на сегодняшний день медикаментозные средства, включая ингибиторы протонной помпы (ИПП) и H<sub>2</sub>-блокаторы, часто оказываются недостаточно эффективны у пациентов с циррозом печени, что приводит к частым рецидивам кровотечения и вынужденным оперативным методам лечения. Это связано с изменением метаболизма препаратов и общим состоянием пациентов.

Хирургическое вмешательство у пациентов с циррозом печени связано с высоким риском осложнений из-за сниженной свертываемости крови и общей слабости организма. Необходимы новые хирургические техники и методы, минимизирующие инвазивность и снижающие риск послеоперационных осложнений.

Разработка протоколов для эффективного мониторинга состояния пациентов после проведенных лечебных мероприятий является важной задачей. Проблема повторных кровотечений требует долгосрочной терапии и тщательного наблюдения. Введение новых технологий мониторинга и методов раннего выявления рецидивов кровотечений может значительно улучшить результаты лечения.

Необходимо интеграция мультидисциплинарного подхода,ключающего гастроэнтерологов, гепатологов, эндоскопистов и хирургов, является ключевым элементом в лечении этих пациентов. Необходимы новые алгоритмы лечения, учитывающие специфику цирроза печени и ассоциированных с ним осложнений. Комплексный подход позволит улучшить результаты лечения и снизить риск осложнений.

Решение нерешенных вопросов диагностики и лечения кровотечений из язв желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне цирроза печени требует дальнейших клинических исследований и внедрения новых методик. Улучшение диагностических и лечебных подходов, а также разработка новых препаратов и технологий, позволит значительно улучшить прогноз и качество жизни пациентов с этими тяжелыми заболеваниями.

## Список литературы

1. Гончарик И.И. Болезни желудка и кишечника: Справ. Пособие. - Минск: Высшей. шк., 1994. - 160 с.
2. Назыров Ф.Г. Колонка редактора // Хирургия Узбекистана - 1999. -№ 1. -С. 3-4.
3. "Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies" (Journal of Hepatology, 2006).
4. Afessa B, Kubilis PS. Upper gastrointestinal bleeding in patients with hepatic cirrhosis: clinical course and mortality prediction. Am J Gastroenterol 2000; 95:484-489.
5. Amitrano L, Anna Guardascione M, Manguso F, Bennato R, Bove A, DeNucci C, et al. The effectiveness of current acute variceal bleed treatments in unselected cirrhotic patients: refining short-term prognosis and risk factors. Am J Gastroenterol 2012; 107:1872-1878).
6. Augustin S, González A, Genescà J. Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. World J Hepatol. 2016;8(9):293-305. DOI: 10.4254/wjh. v8. i9.293.
7. Baveno VI Consensus Workshop. Methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol. 2015;63(3):743-752. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
8. Bjørnsson E, Kalaitzakis E, et al. Incidence and prognosis of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. Gut. 2012.
9. Cales P, Oberti F, Payen JL, et al. Liver biopsy in patients with cirrhosis and variceal bleeding. Hepatology. 2000;32(3):528-536. DOI: 10.1053/jhep.2000.16611.
10. Chen C.Y., Lin C.Y., Chang T.T. et al. A simple maneuver for placing an overtube during endoscopic variceal ligation (letter) // Gastrointest. Endosc. - 1995.-Vol. 41.-№ 1.-P.83.
11. Cryer, B. & Spechler, S. J. Peptic ulcer disease. In Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 8th edn (eds Felman, M. et al.) 1089–1110 (Saunders, Philadelphia, 2006).
12. D'Amico G, De Franchis R, Cooperative Study Group. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. Hepatology. 2003; 38:599-612.
13. D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. HEPATOLOGY 2003; 38:599-612.
14. De Franchis R, Baveno VI Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol. 2015.
15. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatology. 2007.
16. Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. Hepatology vol. 1998; 27:1207–12.
17. Hearnshaw, S. et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. Gut 60, 1327–1335.
18. Holland-Bill L, Christiansen CF, Gammelager H, Mortensen RN, Pedersen L, Sørensen HT. Chronic liver disease and 90-day mortality in 21 359 patients following peptic ulcer bleeding a Nationwide Cohort Study. Aliment Pharmacol Ther 2015;41: 564-572.
19. Hsu YC, Lin JT, Chen TT, Wu MS, Wu CY. Long-term risk of recurrent peptic ulcer bleeding in patients with liver cirrhosis: a 10-year nationwide cohort study. HEPATOLOGY 2012; 56:698-750.

20. Imoto L, Yoshida M., Shida Y., Iparaguirre H. Campylobacter pylori infection and gastric mucosal lesions in patients with chronic liver diseases // J. Gastroenterol. Hepatol. - 1989. - Vol. 4. (Suppl. 1). - P. 75-77.
21. Ischiiyanagui C., Lozano R., Huaman C. Et al. Peptic ulcer in patients with cirrhosis // Rev. Gastroenterol. Peru. - 1995-Vol. 15. - P. 15-19.
22. Jutabha R., Jensen D.M. Management of upper gastrointestinal bleeding in the patient with chronic liver disease // Med. Clin. North. Am. - 1996. -Vol. 80.-№5.-P. 1035-1062.
23. Kadri Atay, Tugce Eskazan, Ayse Salihoglu and Ibrahim Hatemi. Biomedical Research 2017; 28 (12): 5620-5622 Fatal gastrointestinal bleeding and perforated duodenal ulcer: a rare complication of deferasirox in a patient with liver cirrhosis.
24. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. Am J Gastroenterol. 2012;107(3):345-360. DOI: 10.1038/ajg.2011.480.
25. Lau JY, Barkun A, Fan DM, Kuipers EJ, Yang YS, Chan FK. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. Lancet 2013; 381:2033-2043.
26. Lehnert T., Herfarth C. Pentic ulcer surgery in patients with liver cirrhosis //Ann. Surg. - 1993. - Vol. 217, № 4. - P. 338-346.
27. Leontiadis GI, Molloy-Bland M, Moayyedi P, Howden CW. Effect of comorbidity on mortality in patients with peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2013; 108:331-345), а смертность в стационаре может достигать 10%.
28. Rambaldi A, Gluud C. Propranolol for primary prevention of oesophageal varices in cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1).
29. Reiberger T, Mandorfer M. Beta adrenergic blockade and decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2017;66(4):849-859. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.11.003.
30. Rimola A, Bory F, Teres J, Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Rodes J. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. Hepatology. 1985; 3:463-7.
31. Siringo, S. et al. Peptic ulcer and its course in cirrhosis: an endoscopic and clinical prospective study. J. Hepatol. 22, 633–641 (1995).
32. Siringo, S. et al. Peptic ulcer in patients with liver cirrhosis: a retrospective endoscopic and clinical study. Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. 29, 62–68 (1997)
33. The evolution in the definition of acute-on-chronic liver failure" (Journal of Hepatology, 2012).
34. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, et al. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. Gut. 2015;64(11):1680-1704. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309262.
35. Tsai C.J. Does quantitative serologic testing for helicobacter pylori predict peptic ulcer disease in cirrhosis // Gastrointest. endosc. - 1999. - Vol. 50. - P. 381-386.
36. Vivas S, Rodriguez M, Palacio MA, Linares A, Alonso JL, Rodrigo L. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. Dig Dis Sci. 2001; 46:2752–7.1.2.
37. Zullo, A., Hassan, C. & Morini, S. Helicobacter pylori infection in patients with liver cirrhosis: facts and fiction. Dig. Liver Dis. 35, 197–205 (2003.). Siringo и др.

## **GEMODIALIZ MUOLAJASI OLADIGAN BEMORLARDA STOMATOLOGIK KASALLIKLARNI DIAGNOSTIKASI**

**Habibova N.N., Olimova D.V.**

Buxoro davlat tibbiyot instituti

**Rezyume.** Gemodializ — bu surunkali buyrak yetishmovchiligi (SBY) bilan og'rihan bemorlar uchun muhim davolash usuli hisoblanadi. Ushbu maqola gemodializ muolajasini olayotgan yotgan bemorlarda stomatologik kasalliklarni aniqlash usullarini ko'rib chiqishga qaratilgan bo'lib, erta tashxis va davolash orqali bemorlar holatini yaxshilashning ahamiyatiga urg'u beradi. Maqolada keng tarqalgan stomatologik kasalliklar, ularning klinik ko'rinishlari, diagnostik usullari hamda stomatologlarning ushbu bemorlarni kompleks parvarishlashdagi o'rni haqida so'z yuritiladi. Mayjud adabiyotlarni tahlil qilish orqali bu ish buyrak salomatligi va og'iz bo'shlig'i parvarishi o'rta sidagi o'zaro bog'liqlikni yoritib, bemorlarni boshqarishda integratsiyalashgan yondashuv tarafdori ekanini ko'rsatadi.

**Kalit so'zlar:** Gemodializ, stomatologik kasalliklar, og'iz bo'shlig'i salomatligi, diagnostik usullar, surunkali buyrak yetishmovchiligi.

## **ДИАГНОСТИКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕМОДИАЛИЗ**

**Хабибова Н.Н., Олимова Д.В.**

Бухарский государственный медицинский институт

**Резюме.** Гемодиализ является важным методом лечения для пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Настоящая статья посвящена изучению методов диагностики стоматологических заболеваний у пациентов, проходящих гемодиализ, с акцентом на значимость ранней диагностики и лечения для улучшения их состояния. В статье рассматриваются наиболее распространенные стоматологические заболевания, их клинические проявления, методы диагностики, а также роль стоматологов в комплексном уходе за этими пациентами. Анализ доступной литературы демонстрирует взаимосвязь между здоровьем почек и гигиеной полости рта, подчеркивая необходимость интегрированного подхода в управлении состоянием пациентов.

**Ключевые слова:** гемодиализ, стоматологические заболевания, здоровье полости рта, методы диагностики, хроническая почечная недостаточность

## **DIAGNOSIS OF DENTAL DISEASES IN PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS**

**Habibova N.N. Olimova D.V.**

Bukhara State Medical Institute

**Resume.** Hemodialysis is a crucial treatment method for patients suffering from chronic kidney disease (CKD). This article focuses on the methods for diagnosing dental diseases in patients undergoing hemodialysis, emphasizing the importance of early diagnosis and treatment to improve patient outcomes. It discusses common dental diseases, their clinical manifestations, diagnostic methods, and

*the role of dentists in the comprehensive care of these patients. By analyzing existing literature, this work highlights the interconnection between kidney health and oral care, advocating for an integrated approach to patient management.*

**Keywords:** Hemodialysis, dental diseases, oral health, diagnostic methods, chronic kidney disease.

## Kirish

Surunkali buyrak yetishmovchiligi (SBY) dunyo bo‘ylab millionlab odamlarni qamrab oladi va ko‘plab tizimli asoratlar, jumladan, og‘ir og‘iz bo‘shlig‘i muammolari bilan bog‘liqdir. SBYning rivojlangan bosqichlarida keng qo‘llaniladigan gemodializ, qon tarkibidagi zararli moddalar va ortiqcha suyuqlikni chiqarib tashlash uchun zarurdir. Biroq, Gemodializ muolajasini olayotgan bemorlar immunitet pasayishi, kserostomiya (og‘iz qurishi) va mineral muvozanatning buzilishi kabi omillar sababli stomatologik kasalliklarga yuqori darajada moyil bo‘ladilar (Tavakkol va boshq., 2021).

Og‘iz bo‘shlig‘ida kuzatiladigan o‘zgarishlar, shuningdek, SBYning tizimli ta’sirlaridan kelib chiqadi, masalan, og‘iz to‘qimalariga to‘g‘ridan-to‘g‘ri ta’sir ko‘rsatadigan toksinlarning to‘planishi. Ushbu muammolarni vaqtida aniqlash va ularga aralashuv bemorlarning hayot sifatini oshirishda muhim ahamiyatga ega.

Gemodializdagi bemorlar ko‘pincha moliyaviy cheklovlar, og‘iz bo‘shlig‘i salomatligi muhimligi haqidagi xabardorlikning pastligi va tibbiy davolash jadvali bilan bog‘liq logistik qiyinchiliklar kabi tibbiy yordamga to‘silalar bilan duch keladilar. Shuningdek, og‘iz bo‘shlig‘i salomatligi va tizimli salomatlik o‘rtasidagi munosabat ikki tomonlama bo‘lib, og‘izdagi muammolar buyrak bilan bog‘liq asoratlarni yanada kuchaytirishi va bemorning umumiyligi ahvolini yomonlashtirishi mumkin. Shuning uchun gemodializdagi bemorlarning o‘ziga xos og‘iz bo‘shlig‘i salomatligi muammolarini anglash nefrologiya va stomatologiya sohasidagi mutaxassislar uchun juda muhimdir.

## 2. Gemodializ muolajasini olayotgan bemorlarda keng tarqalgan stomatologik kasalliklar

### 2.1. Uremik stomatit

Uremik stomatit, Gemodializ muolajasini olayotgan oxirgi bosqichdagi buyrak yetishmovchiligi bemorlarida keng tarqalgan asorat bo‘lib, og‘iz shilliq qavatining yallig‘lanishi bilan tavsiflanadi. Bu og‘riq, qon ketishi va yara paydo bo‘lishiga olib keladi (Kumar va boshq., 2019). Ushbu holatning asosiy sababi, so‘lakda urea va boshqa azotli moddalar to‘planishi bo‘lib, bu og‘iz florasinging o‘zgarishi va infektsiyalarga moyillikni oshiradi.

Bemorlar ko‘pincha og‘izda o‘tkir diskomfort va yara bilan murojaat qiladilar, bu esa ularning ovqatlanish va gapirish qobiliyatini pasaytirib, hayot sifatiga salbiy ta’sir ko‘rsatadi. Uremik stomatit og‘izda metall ta’mi paydo bo‘lishi bilan birga kechishi

mumkin, bu esa ovqatlanish odatlariga ta'sir ko'rsatib, qo'shimcha oziqlanish tanqisligiga olib keladi. Ushbu holatni klinik boshqarish og'riqni yengillashtirish uchun lokal og'riq qoldiruvchi vositalar va antimikrobial og'iz chayqov vositalaridan foydalanishni, shuningdek, ikkilamchi infektsiyalarning oldini olish uchun qat'iy og'iz gigiyenasiga rioya qilishni o'z ichiga oladi (Nicolau va boshq., 2020).

## **2.2. Kserostomiya**

Kserostomiya yoki og'iz qurishi, gemodializ bemorlari orasida keng tarqalgan bo'lib, bu so'lak oqimi pasayishi va so'lak tarkibidagi o'zgarishlar bilan bog'liqdir. Ushbu holat og'iz salomatligiga jiddiy ta'sir ko'rsatib, tish kariesi, parodontal kasallik va og'iz infektsiyalari xavfini oshiradi (Morsy va boshq., 2022).

Bemorlar ko'pincha noqulaylik, yutish qiyinchiligi va ta'm sezuvchanligining buzilishi kabi holatlarni boshdan kechirishadi, bu esa ularning oziqlanish holatini yana-da murakkablashtiradi. Buyrak yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda tizimli o'zgarishlar, jumladan, gormonal disbalans va dori vositalarining ta'siri tufayli so'lak bezlari zarar ko'rishi mumkin.

Davolash usullari orasida so'lak o'rnini bosuvchi vositalardan foydalanish, suyuqlik iste'molini oshirish va so'lak oqimini rag'batlantiruvchi dori vositalari, masalan, pilokarpin qo'llash kiradi. Kserostomiya bilan bog'liq asoratlarni kuzatish va boshqarish uchun muntazam stomatologik tashriflar juda muhim (Buchanan va boshq., 2022).

## **2.3. Parodontal kasalliklar**

Parodontal kasalliklar, ya'ni tishlarni qo'llab-quvvatlovchi tuzilmalar yallig'lanishi, gemodializ bemorlari orasida umumiyl populyatsiyaga nisbatan ko'proq uchraydi. Bunga uremiya, immunitetning buzilishi va og'iz gigiyenasiga rioya qilmaslik kabi omillar sabab bo'ladi. Klinik ko'rinishlarda ko'pincha gingiva giperplaziysi, zondlashda qon ketishi va tishlar harakatchanligi kuzatiladi (Miyata va boshq., 2023).

Parodontal kasalliklar va tizimli holatlar o'rtasidagi bog'liqlik yaxshi o'rganilgan bo'lib, SBY bemorlari immunitetning buzilishi sababli ayniqsa himoyasiz hisoblanadilar. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, parodontal kasalliklar SBY holatini yanada og'irlashtirib, tizimli yallig'lanishni oshirishi va buyrak faoliyatini yanada yomonlashtirishi mumkin. Parodontal davolash yallig'lanishni nazorat qilish uchun shkalalash va ildizni tekislashga, shuningdek, samarali og'iz gigiyenasi bo'yicha bemorlarni o'qitishga qaratilgan bo'lishi kerak.

## **2.4. Tish kariesi**

Tish kariesi — bu Gemodializ muolajasini olayotgan bemorlar uchun yana bir muhim muammo. Kserostomiya, oziq-ovqat odatlari o'zgarishi va past darajadagi og'iz gigiyenasi o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik bu populyatsiyada kariesning yuqori darajasiga

olib keladi. Metabolik atsidoz sababli kislota muhitining kuchayishi emalning deminer-alizatsiyasini yanada kuchaytiradi (Al-Harbi va boshq., 2021).

Bemorlar, ko‘pincha, buyrak kasalliklari bilan bog‘liq ta’m o‘zgarishlariga qarshi turish uchun yuqori shakarli parhez iste’mol qiladilar, bu esa karies xavfini yanada oshiradi. Bundan tashqari, dorilar ta’siri, og‘iz salomatligi va so‘lak faoliyatiga ta’sir ko‘rsatadi, bu esa karies holatini yanada murakkablashtiradi. Oldini olish strategiyalari orasida ftoridli laklarni qo‘llash va oziq-ovqat bo‘yicha maslahatlar muhim tarkibiy qismlar hisoblanadi. Bundan tashqari, muntazam ftorid muolajalari gemodializ bemorlari orasida kariesni kamaytirishda samarali bo‘lishi mumkin (Santos va boshq., 2023).

### **Gemodializ muolajasini olayotgan bemorlarda uchraydigan stomatologik kasalliklar uchrash darajasi va klinik belgilari**

*1-jadval*

<b>Stomatologik kasalliklar</b>	<b>Uchrash darajasi</b>	<b>Klinik belgilari</b>
<b>Kserostomiya</b>	30-50%	Og‘iz qurishi hissi, yutishda qiyinchilik
<b>Stomatit</b>	15-25%	Og‘iz shilliq qavatining yallig‘lanishi, og‘riqli yaralar
<b>Parodontal kasalliklar</b>	50-70%	Milkning yallig‘lanishi, tishlarning harakatchaligi
<b>Kandidiaz</b>	10-20%	Oq karashli dog‘lar, og‘riq
<b>Halitoz</b>	20-30%	Yo‘qimsiz hid

### **3. Diagnostik yondashuvlar**

Gemodializ muolajasini olayotgan bemorlarda stomatologik kasalliklarni samarali aniqlash uchun klinik baholash, rentgen tasvirlash va laboratoriya tekshiruvlarini o‘z ichiga olgan keng qamrovli yondashuv talab etiladi.

#### **3.1 Klinik baholash**

Klinik baholash – stomatologik kasalliklarni aniqlashning asosiy usuli. Stomatologlar bemorning kasallik tarixini va og‘iz bo‘shlig‘ini batafsil o‘rganib, xavf omillarini, klinik belgilari va gigiyena holatini aniqlashlari kerak (Elekdag-Türk va boshq., 2020). Xususan, shilliq qavatdagi o‘zgarishlar, milk sog‘ligi va tish karieslari alohida e’tiborga olinishi lozim.

Klinik tekshiruv tizimli bo‘lib, yumshoq to‘qimalarni, parodontal sog‘liqni va tishning qattiq to‘qimalarini baholash uchun ko‘rvu-paypaslash usulidan foydalanishni

talab qiladi. Og‘iz bo‘shlig‘idagi o‘zgarishlar va yallig‘lanish o‘choqlarini hujjatlashtirish bemorlarni uzoq muddatli kuzatish va davolash uchun muhimdir. Shuningdek, bemorning gemodializ rejimi, oziq-ovqat odatlari va dori vositalarini qo‘llashi kabi tibbiy tarixi og‘iz bo‘shlig`i salomatligiga ta’sir qiluvchi omillarni aniqlash uchun ehtiyojkorlik bilan ko‘rib chiqilishi kerak.

### **3.2. Rentgen tasvirlash**

Rentgen tasvirlash – karies o‘choqlari, parodontal suyak yo‘qotishlari va klinik tekshiruv davomida aniqlanmagan boshqa struktur o‘zgarishlarni aniqlashda muhim rol o‘ynaydi (Lo va boshq., 2021).

Rentgen tasvirlari parodontal kasallikning darajasini baholash va dental strukturalarning yaxlitligini aniqlashda asosiy vosita hisoblanadi. Gemodializ bemorlari og‘iz bo‘shlig`i salomatligining o‘ziga xos xususiyatlariga ega bo‘lishi mumkinligi sababli, rentgen tasvirlarini ehtiyojkorlik bilan tahlil qilish kerak. Rentgen natijalari va klinik baholash birgalikda bemorning og‘iz bo‘shlig`i salomatligi holatini to‘liq anglash imkonini beradi va davolash rejasini samarali tuzishda yordam beradi.

### **3.3. Laboratoriya tekshiruvlari**

Laboratoriya tekshiruvlari ba’zi hollarda og‘iz bo‘shlig`i salomatligiga ta’sir qiluvchi tizimli muammolarni baholash uchun zarur bo‘lishi mumkin. Qon tahlillari orqali qonda mochevina, kreatinin va elektrolitlar darajasi aniqlanadi, bu esa bemorning umumiy salomatligi haqida ma’lumot beradi (Buchanan va boshq., 2022).

Shuningdek, so‘lak tarkibini o‘rganish og‘iz kasalliklariga hissa qo‘shuvchi omillarni tushunishda foydali bo‘lishi mumkin. Yallig‘lanish va infeksiya biomarkerlari monitoringi og‘iz bo‘shlig`i salomatligining tizimli ta’sirini aniqlashga yordam beradi. Bu tekshiruv natijalari klinik topilmalar bilan integratsiyalashgan holda og‘iz va tizimli sog‘liqni qamrab oluvchi davolash yondashuvini ishlab chiqishga imkon beradi.

## **4. Stomatologlarning roli**

Stomatologlar Gemodializ muolajasini olayotgan bemorlarning ko‘p tarmoqli davolashida muhim rol o‘ynaydi. Ular ushbu populyatsiyaga xos bo‘lgan og‘iz bo‘shlig`i salomatligi muammolarini yaxshi tushunib, oldini olish strategiyalari va terapevtik aralashuvlarda faol ishtirok etishlari kerak. Muntazam stomatologik tekshiruvlar va og‘iz gigiyenasi bo‘yicha ma’lumot berish muhim ahamiyatga ega (Santos va boshq., 2023).

### **4.1 Oldini olish choralar**

Stomatologik kasalliklarni oldini olish og‘iz bo‘shlig`i salomatligini yaxshilashda muhim o‘rin tutadi. Stomatologlar bemorlarni samarali gigiyena amaliyotlariga o‘rgatishlari, masalan, ftoridli tish pastasi bilan tish yuvish, antimikrobial chaynash eritmalaridan foydalanish va muntazam stomatologik ko‘riklardan o‘tish bo‘yicha maslahat berishlari lozim (Jalali va boshq., 2022).

Shuningdek, ovqatlanish bo‘yicha maslahatlar ham oldini olish strategiyalarining bir qismi bo‘lishi kerak. Bemorlar o‘z dietalarining ta’sirini tushunib, buyrak va og`iz bo`shlig`i salomatligini qo‘llab-quvvatlovchi muvozanatli ovqatlanishni tanlashlari lozim. Bakterial yukni kamaytirish va parodontal kasallik xavfini pasaytirish uchun xlor-heksidin eritmasi kabi qo‘sishimcha davolash vositalari ham tavsiya etilishi mumkin.

## **4.2 Tarmoqlararo hamkorlik**

Nefrologlar va stomatologlar o‘rtasidagi hamkorlik bemorlarni kompleks davolashni ta’minalash uchun zarur. Bemorning tibbiy tarixi, davolash rejasi va og`iz bo`shlig`i salomatligi holati bo‘yicha ma’lumot almashish stomatologik kasalliklarni samarali boshqarishga va umumiyl natijalarni yaxshilashga yordam beradi (Verzola va boshq., 2021).

Tarmoqlararo yondashuv davolash variantlari bo‘yicha xabardor qarorlar qabul qilishni va og`iz bo`shlig`i salomatligi muammolari buyrak davolashiga ta’sir ko‘rsatishi mumkin bo‘lgan bemorlarni aniqlashni osonlashtiradi. Shunday qilib, sog‘liqni saqlashning ikkala jihatni bir vaqtida hal etiladi.

### **XULOSA**

Xulosa qilib aytganda, Gemodializ muolajasini olayotgan bemorlar turli xil stomatologik kasalliklarga moyil bo‘lganligi sababli, proaktiv diagnostika va profilaktika strategiyalari zarurdir. Uremik stomatit, kserostomiya, parodontal kasalliklar va karies kabi umumiyl og`iz bo`shlig`i salomatligi muammolarini tushunish samarali boshqaruv uchun muhimdir.

Stomatologlarning oldini olish choralarini amalga oshirish va tarmoqlararo hamkorlikni rivojlantirishdagi roli katta ahamiyatga ega. Sog‘liqni saqlash xodimlari buyrak kasalliklarini boshqarish kontekstida og`iz bo`shlig`i salomatligiga ustuvor ahamiyat berish orqali Gemodializ muolajasini olayotgan bemorlar hayot sifatini oshirishlari mumkin.

### **Foydalilanigan adabiyotlar**

1. Al-Harbi, A. H., et al. (2021). The prevalence of dental caries in hemodialysis patients: A systematic review. Journal of Dental Sciences, 16(2), 670-676.
2. Buchanan, W. W., et al. (2022). Oral health in patients with chronic kidney disease: The role of the dentist. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 17(4), 557-568.
3. Elekdag-Türk, S., et al. (2020). The importance of oral health in patients with chronic kidney disease. Journal of Clinical Medicine, 9(8), 2553.
4. Jalali, A., et al. (2022). Dental hygiene practices among patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. BMC Oral Health, 22(1), 45.
5. Kumar, S., et al. (2019). Uremic stomatitis in chronic kidney disease: A review. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease, 12, 71-79.
6. Lo, J. K., et al. (2021). The role of radiography in diagnosing dental caries in patients with renal disease. Dentomaxillofacial Radiology, 50(7), 20200455.
7. Miyata, T., et al. (2023). Periodontal disease in patients on dialysis: Prevalence and

impact on quality of life. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 38(1), 155-162.

8. Morsy, M., et al. (2022). The impact of xerostomia on oral health in hemodialysis patients: A systematic review. *Nephrology Reviews*, 16(1), 47-54.

9. Nicolau, J., et al. (2020). Oral hygiene in patients with chronic kidney disease: Guidelines for clinical practice. *European Journal of Dental Education*, 24(3), 424-431.

10. Santos, M. T., et al. (2023). Dental caries prevention strategies in hemodialysis pa-

tients: An integrative review. *Journal of Dental Health*, 92(1), 56-66.

11. Tavakkol, A., et al. (2021). Systemic effects of chronic kidney disease on oral health: A review. *Journal of Renal Nutrition*, 31(1), 8-14.

12. Verzola, D., et al. (2021). The interrelationship between oral health and chronic kidney disease: A review. *Nephrology*, 26(3), 177-186.

# **EXTRAGENITAL PATHOLOGY OF THE MOTHER AND FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF THE THYMUS AND SPLEEN OF THE OFFSPRING DURING THE BREASTFEEDING PERIOD**

**Khasanov B.B.**

Bukhara State Medical Institute

**Resume.** The features of the development of the thymus and spleen of offspring in the dynamics of early postnatal ontogenesis against the background of toxic hepatitis in the mother were studied. 120 female white mongrel rats weighing 110-120 g and 120 male rats from the control and experimental groups of animals on the 1st, 3rd, 7th, 15th, 21st and 30th days after birth were used. It was found that in females with CTH, fertility disorders were noted, only 84% of females turned out to be pregnant after mating, only 64% of pregnancies ended in childbirth, 8% miscarriages, and the rest had mortality during pregnancy, after childbirth, an increase in infant mortality was noted in rats up to 39.6%. There was a decrease in the average number of rats in the litter, a lag in weight and height, as well as a decrease in the absolute and relative mass of the thymus and spleen of the rats. The above processes in the offspring of female CTH were morphologically accompanied by developmental delay and hyperplasia of the thymus and suppression of the T-cell immune system, that is, signs of accidental involution, as well as a lag in the structural and functional development of the spleen on the 1st-15th day of development and compensatory hypertrophic and hyperplastic processes in the white pulp of the spleen on the 21st-30th day after birth.

**Key words:** chronic toxic hepatitis, females, offspring, thymus, spleen, early postnatal ontogenesis.

## **ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ МАТЕРИ И ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ТИМУСА И СЕЛЕЗЕНКИ ПОТОМСТВА В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

**Хасанов Б.Б.**

Бухарский государственный медицинский институт

**Резюме.** Изучены особенности развития тимуса и селезенки потомства в динамике раннего постнатального онтогенеза на фоне токсического гепатита у матери. Использовали 120 самок белых беспородных крыс массой 110-120 г и 120 самцов из контрольной и опытной групп животных на 1, 3, 7, 15, 21 и 30-е сутки после рождения. Установлено, что у самок с ХТГ отмечены нарушения fertильности, только 84% самок оказались беременными после спаривания, только 64% беременностей закончились родами, 8% выкидышами, а у остальных наблюдалась смертность во время беременности, после родов у крыс отмечено увеличение детской смертности до 39,6%. Отмечено снижение среднего количества крыс в помете, отставание по массе и росту, а также снижение абсолютной и относительной массы тимуса и селезенки крыс. Указанные выше процессы у потомства самок ХТН морфологически сопровождались задержкой развития и гиперплазией тимуса и угнетением Т-клеточного звена иммунной системы, то есть признаками акцидентальной инволюции, а также отставанием структурно-функционального развития селезенки на 1-15-е сутки раз-

вития и компенсаторными гипертрофическими и гиперпластическими процессами в белой пульпе селезенки на 21-30-е сутки после рождения.

**Ключевые слова:** хронический токсический гепатит, самки, потомство, тимус, селезенка, ранний постнатальный онтогенез.

## ОНАНИНГ ЭКСТРАГЕНИТАЛ ПАТОЛОГИЯСИ ВА ЭМИЗИШ ДАВРИДАГИ НАСЛНИНГ ТИМУСИ ВА ТАЛОГИНИНГ РИВОЖЛАНИШЛАРИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

Хасанов Б.Б.

Бухоро давлат тиббиёт институти

**Резюме:** Онанинг токсик гепатит фонида илк постнатал онтогенез динамикасида наслнинг тимуси ва талоги ривожланишиларининг хусусиятлари ўрганилди. Тугилгандан кейин 1, 3, 7, 15, 21 ва 30-кунларда ҳайвонларнинг назорат ва экспериментал гуруҳларидан 120 та оғирлиги 110-120 г бўлган ургочи оқ қаламушибдан фойдаланилган. Аниқланишича, сурункали токсик гепатит (СТГ) билан оғриган қаламушибарда туғиши жараённида ўзгаришилар кузатилди, ургочи қаламушибарнинг атиги 84% уруғлантирилгандан кейин ҳомиладор бўлган, ҳомиладорликнинг атиги 64% туғилиши билан туғаган, 8% ўлик туғилган, қолганлари эса қаламушибарда туғилгандан кейин ўлимни бошдан кечирган чақалоқлар ўлими 39,6% ни ташкил этди. Тугилган қаламушибарнинг ўртача сонининг камайиши, вазни ва ўсишининг кечикиши, шунингдек, қаламушибарнинг тимус ва талоқнинг мутлақ ва нисбий оғирлигининг пасайиши кузатилди. СТГ ургочиларнинг авлодларидағи юқоридаги жараёнлар морфологик жиҳатдан тимуснинг ривожланишининг кечикиши ва гиперплазияси ва иммун тизимининг Т-хужайра компонентининг фаолигининг пасайиши, яъни акцидентал инволюция белгилари, шунингдек, туғилгандан кейин 1-15-кунларида талоқнинг структур-функционал етилишининг кечикиши ва 21-30 кунларида эса талоқнинг оқ пулласида компенсацион гипертрофик ва гиперпластик жараёнлари кузатилди.

**Калим сўзлар:** сурункали токсик гепатит, ургочи, насл, тимус, талоқ, эрта постнатал онтогенез.

**Introduction.** In recent years, the health status of the population has been characterized by a decrease in the immune reactivity of the body, which is caused by the deterioration of the environmental situation and the increasing influence of adverse anthropogenic factors, a significant increase in immune-dependent pathological conditions and allergies [20]. In addition, despite the ongoing therapeutic and preventive measures, there is still an increase in the incidence of hepatitis, including among women of fertile age. Naturally, this in turn has a negative impact on the growth and development of future offspring. Along with this, the immune system of animals and humans undergoes complex morphofunctional changes during their lifetime [3, 20]. In particular, the immune system of newborn individuals is in a state of physiological immaturity and is characterized by low functional activity of immunocompetent cells [5]. In the literature, this condition is described as an immunodeficiency of the early

postnatal period [20, 22]. This feature is the reason for the increased incidence of infectious and inflammatory diseases in newborn individuals [7]. Moreover, if the female's body is still susceptible to extra genital pathology during pregnancy and subsequent lactation. At the same time, in the literature available to us, the issues of structural and functional development of the organs of the immune system of offspring during this crucial period of development - in the dynamics of early postnatal ontogenesis, in chronic maternal hepatitis remain poorly understood.

In this regard, **the purpose** of our research was to study the effect of chronic toxic hepatitis of the female on the formation of the thymus and spleen of the offspring in the dynamics of early postnatal ontogenesis.

### **Materials and methods of research**

From the very beginning, it should be noted that experimental researches were conducted in accordance with the requirements of the "European Convention for the Protection of Vertebrates Used for Experimental and Scientific Purposes" and the principles of the "Helsinki Declaration on Humane Treatment of Animals". 120 female white mongrel rats weighing 110-120 g were used for the work. To exclude infectious diseases, all animals were quarantined for two weeks. Then the experimental animals were divided into 2 groups (60 rats each): an experimental and control one. A model of heliotrine hepatitis was obtained by weekly administration of 0.05 mg of heliotrine per 1 g of body weight for 6 weeks. The control group of animals received a sterile saline solution instead of heliothrin. 20 days after the last injection, males were hooked up to the females. Pregnancy was determined by vaginal swabs obtained from females after mating. In the future, the course of pregnancy was monitored.

It should also be pointed out that toxic hepatitis in female rats had a significant negative effect on fertility and the course of pregnancy. All animals in the control group became pregnant, which successfully ended in childbirth. Whereas in the experimental group of animals from 84% of rats, pregnancy ended in childbirth in 64%, miscarriages in 8%. The rest died during pregnancy. The average number of rats from one mother in the control group was  $9.7 + 0.5$ , in the experimental group –  $6.3 \pm 0.6$ . In case of toxic hepatitis in the mother, postnatal mortality of offspring increased to 39.6% (6.2% in the control). Moreover, the highest mortality (28.7%) was observed on the 1st-7th day after birth (5.4% in the control). The dead baby rats were excluded from the experiments. In total, 60 cubs from females of the control group and 60 from females of the experimental group were included in the research.

The baby rats were decapitated under light ether anesthesia on the 1st, 3rd, 7th, 15th, 21st and 30th days after birth. Pieces of thymus and spleen were used for morphological analysis, samples of the obtained tissues were fixed with 10% buffered formalin for 24 hours. Dehydration, sealing and pouring of tissues into paraffin was

carried out according to a generally accepted method. Sections 3-5 microns thick were stained with hematoxylin-eosin according to the generally accepted method. Morphometric researches were carried out using an Avtandilov grid per unit area according to a generally accepted method. Immunohistochemical studies were carried out on 60 samples from each of the studied organs, respectively (30 from the control group and 30 from the experimental group of animals). Fabrics fixed with 10% buffered formalin for 24 hours were used. Routine tissue wiring was carried out on the STP120 carousel processor, ThermoFisher, Germany. Serial sections with a thickness of 3 microns were dewaxed, dehydrated, unmasked and stained with antigens using a specialized automated Ventana Benchmark XT system, Roche, Switzerland. For the study, samples of 1, 3, 7, 15, 21 and 30 day-old rats with CD3 and CD20 antibodies were used to detect T and B lymphocytes, respectively, on biopsies of the thymus and spleen from the control and experimental groups of animals. Cytometric studies were carried out at magnification: eyepiece 7x lens 40, on an area = 28752 microns. Statistical processing of the obtained data was carried out using computer programs.

## **Results and discussion**

Our anthropometric studies showed (see Table 1) that in the experimental group of rats, there was a decrease in body weight (on average about 1.1 times) from birth up to 7 days of development, whereas a lag in body length (on average about 1.2 times) was observed only in 7-21 day-old rats. When studying the mass of immune organs in baby rats born to females with chronic hepatitis, it was found: 1) immediately after birth, there was a decrease in thymus mass relative to animals of the control group by an average of 1.1 times (only in newborns by 1.2 times). 2) the study of the mass of the spleen showed its decrease, in newborns, on the 3rd and 7th days, a decrease (by 1.2; 1.2 and 1.1 times, respectively), but at the same time, unlike the thymus, a 1.2-fold increase in the mass of the spleen was detected in 15, 21 and 30-day-old experimental rats.

As a result of our morphological studies, it was found that the thymus of newborn baby rats is externally covered with a connective tissue capsule rich in collagen fibers and fibroblastic cells, in which the vessels passing into the parenchyma are located. Connective tissue trabeculae divide the thymus into lobes and lobules, which are characterized by the presence of clearly distinct cortical and cerebral zones. The cortical zone of the lobules is more densely infiltrated by lymphocytes than the cerebral one. Lymphoblasts were found in the subcapsular space of the cortical substance, and sometimes islands of an epithelial space were found. When researching the cellular composition in the cortical substance, mitotically dividing lymphocytes and a large number of medium and small lymphocytes, as well as reticular epithelial cells and macrophages were determined. The brain matter of the thymus of newborn rats is

characterized by a lighter color due to a decrease in the number of infiltrating lymphocytes, the presence of both individual reticular epithelial cells with increased cytoplasmic oxyphilia, and macrophages and monocyte-like cells, sometimes the detection of thymic Gassal bodies. The spleen of newborn baby rats is externally covered with a thin connective tissue capsule, from which delicate layers of connective tissue extend into the organ. It should be noted that during the first day after birth, the spleen parenchyma is mainly represented by a red pulp. During this period, the rat spleen is characterized by the presence of many erythroid cells at various stages of differentiation, diffusely distributed lymphoid cells, granulocytes and megakaryocytes, as well as the absence of a formed white pulp. On the 3rd day of postnatal development, it is characterized by the relative development of the cellular components of the red pulp, pronounced processes of thrombocytopoiesis and erythropoiesis. Changes in the vascular system are determined by the appearance, along with sinusoidal hemocapillaries and arterioles, of arteries with a distinct wall containing circular bundles of smooth muscle ligaments. There is a slight accumulation of lymphoid cells consisting of small and medium lymphocytes around the arteries of the muscular type. This process can be considered as the initial stage of the formation of the white pulp of the spleen, since later in these areas the thymus-dependent zone of the white pulp is formed. The presence of blast cells and megakaryocytes against the background of dark-colored erythroid cells gives the spleen tissue at this age a characteristic "mottled" appearance. On the 7th day of postnatal development, there is a slight thickening of the capsules and smooth muscle components compared to previous periods. Numerous reticular fibers extending from the capsule and trabeculae form a peculiar network, which, together with the trabeculae, participates in the formation of venous sinuses and vessels filled with numerous shaped blood elements. It should be noted that during this period, white and red pulp are quite clearly distinguished, white pulp occupies more than 8% of the total area of the organ and lymphoid follicles. The forming white pulp is represented by clusters of lymphocytes, single monocytes and macrophages. It distinguishes between the internal periarterial lymphoid cuff and the external marginal zone. In the center of the white pulp there is a central muscle-type artery, around which small and medium-sized lymphocytes form the T-zone. Between the T-zone and the red pulp there is a marginal zone separated from the red pulp by a moderately pronounced, marginal sinus, the wall of which is lined with flat endothelial cells. Small, medium-sized lymphocytes and macrophages containing small lysosomes in the cytoplasm are detected in the marginal zone.

Table 1

The correlation between the ratio of body weight, spleen and thymus weight and growth parameters of rats born from females with CTH in the dynamics of early postnatal ontogenesis

Age of animals	Gr. of animals	Parameters under study					
		Weight of the baby rat, g	Rat body length, mm	Absol. mass of the thymus, g	Relat. mass of the thymus	Absol. weight of the spleen, g	Relat. mass of the spleen
1 day	C	5,6±0,11	27,1±0,47	10,2±0,26	1,8±0,05	7,5±0,31	1,4±0,07
	E	<b>5,1±0,10</b>	<b>23,9±0,41</b>	<b>8,3±0,23</b>	1,8±0,05	<b>6,1±0,32</b>	<b>1,2±0,05</b>
3 day	C	6,0±0,16	33,0±0,57	18,1±0,35	3,1±0,12	20,8±0,51	3,5±0,08
	E	<b>5,3±0,15</b>	<b>27,1±0,32</b>	<b>16,0±0,36</b>	<b>2,9±0,14</b>	<b>16,8±0,31</b>	<b>3,2±0,07</b>
7 day	C	8,9±0,17	51,5±0,55	26,4±0,43	3,0±0,07	31,3±0,53	3,5±0,05
	E	<b>8,1±0,14</b>	<b>36,4±0,39</b>	<b>22,9±0,41</b>	<b>2,8±0,07</b>	<b>22,4±0,47</b>	<b>2,8±0,05</b>
15 day	C	18,6±0,34	55,2±0,63	78,5±0,61	4,2±0,07	69,4±0,83	3,7±0,05
	E	18,1±0,21	<b>45,5±0,71</b>	<b>71,8±0,53</b>	<b>3,8±0,05</b>	<b>74,9±1,34</b>	<b>4,0±0,06</b>
21 day	C	29,1±0,47	55,2±0,86	132,9±1,08	4,5±0,08	109,6±3,47	3,73±0,07
	E	26,8±0,50	<b>47,6±0,82</b>	<b>119,6±1,27</b>	<b>4,5±0,07</b>	<b>127,4±2,19</b>	<b>4,8±0,09</b>
30 day	C	45,3±0,50	57,6±0,93	221,0±1,89	4,9±0,08	140,3±3,43	3,1±0,08
	E	42,7±0,90	54,6±1,24	<b>191,6±1,80</b>	5,3±0,17	<b>162,8±3,03</b>	<b>3,8±0,07</b>

Note: 1. - conditional abbreviations: Gr. of animals – group of animals; C - control; E - experienced; g – grams; mm – millimeter; Absol. – Absolute mass; Relat. – Relative mass;

2. Bold type indicates the values where the differences are significant relative to the previous period at P<0.05.

The 15th day of development is characterized by the further formation of the stroma and parenchyma of the spleen. During this period, there is a decrease in the rates of erythropoiesis and thrombocytopoiesis in the spleen, and on the contrary, an intensification of the processes of lymphocytopenia and the formation of white pulp of the organ. On the 21st day of postnatal ontogenesis, there is a predominant development of the white pulp of the organ. At the same time, there is an increase in the number and expansion of the diameter of lymph nodes. It should be noted that in the lymph nodes. As in previous periods of the study, germinal or light centers are not clearly expressed. At the same time, 3 zones can be distinguished in each node during this period. Along with the periarterial and marginal zones, an intermediate zone located between these zones is identified during this period. Thus, on the 21st day of

postnatal development, the formation of a white pulp occurs, where the processes of lymphocyte, plasmacytopoiesis and antibody formation take place. At the same time, the intensity of erythropoiesis and thrombocytopoiesis significantly decreases. An increase in the number of macrophages in the red pulp probably indicates that during this period the spleen begins to function actively as a hematopoiesis organ. Further growth of the organ is accompanied by its quantitative and qualitative changes. We also examined the spleen on the 30th day after birth, where it was found that the organ acquires a structure characteristic of the spleen of adult animals. The thymus of newborn rats, an experimental group of animals that developed against the background of toxic hepatitis of the female, is characterized by pronounced structural changes in the processes of differentiation of the thymus into cortical and cerebral matter, in favor of the cerebral one, which is quite clearly expressed in newborn rats, with dilated vessels and infiltrated by leukocyte cells. In the dynamics of early postnatal development, there is a decrease in the area of lobules occupied by the cortical zone from 3 days after birth to 21 days of development, against this background, there is an increase in the proportion of the cerebral zone and the area occupied by connective tissue, which is characterized by dilated vessels, as well as infiltration by its cellular elements (see Table 2). Along with this, it should be noted, a significant increase in Ghassal's corpuscles starting from 3 days and up to 30 days of postnatal development.

A completely different picture was observed in the study of the spleen of baby rats born to mothers with chronic toxic hepatitis, where there was a significant delay in the postnatal formation of structural and functional zones. In the experimental group of rats, even on the 7th-15th day, the parenchyma of the lymphoid follicle consisted mainly of diffuse lymphoid tissue without clear boundaries between the red and white pulp of the organ. The subcapsular sinuses were significantly expanded. The absence of formed lymphatic follicles during this period is characteristic of the spleen and, as established by other researchers, for lymph nodes and Peyre plaques [11, 22]. On day 15, only the formation of small lymphoid follicles was noted in the experimental group of rats, but their number and diameters were significantly smaller and lower than those in the spleen of the control group of rats. In the control group, sufficiently formed lymphatic follicles were detected during this period (see Table 3). However, by the 21st day of the postnatal period, lymphoid tissue hypertrophy was noted in the experimental group of rats, enlarged lymphoid follicles of the spleen with clearly defined boundaries of various structural zones were observed. The continuation of this trend was also noted in the spleen of 30 day-old rats of the experimental group.

**Table 2.**

**The influence of toxic maternal hepatitis on the development of structural-functional zones and Hassall's bodies of the thymus of rats in the dynamics of early postnatal ontogenesis ( $X \pm Sx$ )**

Age of animals	Gr. of animals	Zones of the thymus lobules			Hassal's thymic bodies (Absolute units)
		Cortical	Brain	Connective tissue	
		Relative units	Relative units	Relative units	
1 day	C	66,01±0,77	29,70±0,46	3,87±0,08	0,20±0,13
	E	69,55±0,45	27,15±0,40	<b>4,20±0,05</b>	0,60±0,16
3 day	C	67,63±0,65	28,39±0,49	4,00±0,09	1,10±0,10
	E	<b>63,43±0,55</b>	<b>32,20±0,55</b>	<b>4,32±0,07</b>	<b>2,90±0,23</b>
7 day	C	80,46±0,78	15,61±0,69	4,90±0,16	6,60±0,37
	E	<b>74,30±0,34</b>	<b>19,3±0,54</b>	<b>6,40±0,09</b>	<b>9,40±0,40</b>
15 day	C	71,46±0,97	26,3±0,62	4,20±0,20	7,20±0,47
	E	<b>66,9±0,43</b>	<b>30,01±0,46</b>	<b>5,60±0,10</b>	<b>10,60±0,67</b>
21 day	C	70,60±0,89	26,80±0,61	4,60±0,22	11,5±0,66
	E	<b>65,68±0,49</b>	<b>29,30±0,37</b>	<b>5,88±0,09</b>	<b>14,80±0,32</b>
30 day	C	72,09±0,82	25,90±0,66	3,85±0,08	18,60±0,56
	E	71,46±0,48	27,79±0,39	<b>4,80±0,11</b>	<b>23,02±1,02</b>

**Note:** 1. conditional abbreviations Gr.g-x - group of animals, C - control, E - experienced;

2. Bold type indicates the values where the differences are significant relative to the previous period at  $P<0.05$ .

**Table 3**

**The average number and diameter of lymph nodes in the spleen of rats born from females with CTH in the dynamics of early postnatal ontogenesis**

№	Parameter under study	Gr. of animals	Age of the baby rat in days			
			7	15	21	30
1	Average number of nodules	C	5,8±0,01	7,4±0,37 <sup>+</sup>	8,7±0,28 <sup>+</sup>	12,5±0,22 <sup>+</sup>
		E	3,7±0,16*	5,2±0,13**	10,6±0,22**	17,3±0,25**
2	Average diameter of nodules (mkm)	C	176,4±1,32	278,5±2,66 <sup>+</sup>	329,6±2,47 <sup>+</sup>	338,3±2,63 <sup>+</sup>
		E	151,4±1,80	231,3±2,41**	342,3±2,06**	354,9±2,31**

**Note:** conditional abbreviations: Gr. of animals – group of animals; C – control; E – experienced;

+ - differences are significant at  $P \leq 0.05$  relative to the previous development period rats of one group.

\* - differences are significant at  $P \leq 0.05$  at the same development period, relative to the data of the control group of animals.

Interesting data with a peculiar dynamics of development were obtained by us during cytometric examinations of the thymus and spleen of rat pups from hepatitis females. When conducting cytometric studies of rat thymus in the dynamics of early postnatal ontogenesis, we performed cell counting taking into account the conditional division of thymus lobules into three zones: cortical, cortical-medullary and cerebral zones.

When examining the cortical zone of the thymus of rats from females with toxic hepatitis (see Table 4a), there was a decrease in the average number of small and medium lymphocytes by 1.2 times starting from day 1 and up to 15 days of age, there was also a decrease in the average number of lymphoblasts 1.22 times in newborns and up to 1.26 times in 3-day-old rats. Subsequently, on days 7 and 15, an increase in the average number of lymphoblasts was observed by 1.22 and 1.2 times, respectively. When examining the total number of cells, their decrease was found in the experimental group of rats on the 1st and 3rd days after birth (by 1.1 and 1.3 times, respectively). It should also be noted that in the cortical zone there was an increase in the number of destructive lymphocytes, as well as phagocytic macrophages with remnants of dying cells. A study of the total number of mitotically dividing cells of the cortical zone of the thymus of offspring from females with chronic toxic hepatitis showed their decrease on the 1st and 3rd days after birth, and then from 7 days to 30 days after birth, their significant increase was already established (see Table 4a).

**Table 4a.**  
**The effect of chronic toxic hepatitis of the mother on cytometric indices of the cortical zone of the thymus of the offspring in the dynamics of early postnatal ontogenesis ( $X \pm Sx$ )**

Типы клеток	Gr. of anima ls	Возраст животных (в сутках)					
		1	3	7	15	21	30
Small & medium lymphocytes	C	232,6±6,58	242,5±5,75	266,0±5,36	262,0±5,59	251,1±3,51	253,4±7,51
	E	<b>208,4±4,54</b>	<b>210,1±4,13</b>	<b>212,5±3,03</b>	<b>227,2±6,00</b>	230,0±7,51	212,5±6,91
Lymphoblast	C	86,5±2,07	90,6±3,59	92,6±4,2	81,7±3,16	71,3±3,35	73,5±2,91
	E	<b>70,83±3,01</b>	<b>72,0±3,28</b>	<b>112,6±4,1</b>	<b>93,6±3,67</b>	80,0±2,41	67,0±3,29
Reticuloepithelial cells	C	13,8±0,69	14,6±0,58	15,1±1,04	17,6±1,09	16,0±1,23	16,20±0,32
	E	12,8±1,06	13,3±0,91	<b>20,4±1,02</b>	<b>16,3±1,18</b>	14,8±0,32	<b>11,6±1,16</b>
Monocyte-like cells	C	0,4±0,010	0,4±0,009	0,9±0,04	0,7±0,03	0,2±0,03	0,2±0,02
	E	0,3±0,009	0,3±0,013	<b>1,5±0,10</b>	0,7±0,03	<b>0,5±0,02</b>	<b>0,5±0,03</b>
Macrophages	C	1,2±0,02	1,8±0,22	1,9±0,04	1,8±0,06	0,5±0,06	0,7±0,23

	E	<b>0,9±0,04</b>	<b>1,0±0,03</b>	<b>2,8±0,13</b>	<b>2,4±0,13</b>	0,7±0,05	1,3±0,14
Total number of cells	C	334,3±7,23	349,9±6,55	376,5±7,56	363,8±4,07	339,1±4,88	344,1±8,77
	E	<b>293,2±5,60</b>	<b>272,0±6,66</b>	349,8±5,06	340,0±7,95	325,9±5,94	<b>292,9±7,78</b>
Cells in mitosis stage	C	0,44±0,009	0,44±0,009	0,66±0,013	0,44±0,009	0,24±0,013	0,22±0,009
	E	<b>0,39±0,009</b>	<b>0,40±0,016</b>	<b>0,83±0,041</b>	<b>0,62±0,009</b>	<b>0,52±0,016</b>	<b>0,36±0,019</b>

**Note:** 1. conditional abbreviations Gr.g-x - group of animals, C - control, E - experienced;

2. Bold type indicates the values where the differences are significant relative to the previous period at P<0.05.

In the corticomedullary zone of the thymus of rats from females with toxic hepatitis, there was a 1.1-fold decrease in the average number of lymphoblasts on day 1 (see Table 4b), and then in subsequent periods of development up to 30 days of age, an average 1.2-fold increase in the number of lymphoblasts was characteristic. It should be pointed out that when studying the average number of reticuloepithelial cells, monocyte-like cells and macrophages in the corticomedullary zone of the thymus, an experimental group of rat pups found an increase in their number up to 7 days, whereas monocyte-like cells and macrophages up to 30 days of development. When studying the average number of mitotically dividing cells, their increase was observed by an average of 1.2 times from the 1st to the 15th day after birth.

**Table 4b.**

**The effect of chronic toxic hepatitis of the mother on cytometric indices of the corticomedullary zone of the thymus of the offspring in the dynamics of early postnatal ontogenesis (X±Sx)**

Cell types	Gr. of anima ls	Age of animals (in days)					
		1	3	7	15	21	30
Small and medium lymphocytes	C	243,7±7,84	253,14±5,2	269,6±7,24	263,5±6,10	260,5±5,99	262,1±6,06
	E	238,4±5,92	253,03±5,4	242,8±6,97	250,5±6,21	246,9±4,54	244,0±4,87
Lymphoblast	C	65,4±1,13	67,66±1,63	78,7±1,33	74,5±1,01	55,1±1,11	57,5±1,07
	E	<b>61,4±1,02</b>	<b>61,81±1,24</b>	<b>86,0±2,51</b>	<b>82,7±2,17</b>	<b>64,8±1,22</b>	<b>66,2±1,04</b>
Reticuloepithelial cells	C	15,7±0,35	15,60±0,42	19,5±0,32	19,3±0,36	15,8±0,4	17,8±0,32
	E	<b>12,4±0,52</b>	<b>18,25±0,47</b>	<b>22,3±0,89</b>	18,4±0,79	14,4±0,59	17,2±0,37
Monocyte-like cells	C	8,2±0,22	8,51±0,32	9,4±0,56	6,4±0,20	7,8±0,7	8,9±0,16
	E	<b>6,4±0,49</b>	<b>12,55±0,18</b>	<b>14,2±0,56</b>	<b>5,2±0,30</b>	<b>5,0±0,33</b>	<b>6,3±0,65</b>
Macrophages	C	5,8±0,17	6,30±0,12	8,8±0,36	6,8±0,28	5,4±0,51	6,2±0,19
	E	<b>3,8±0,36</b>	<b>8,00±0,22</b>	<b>12,7±0,63</b>	<b>4,2±0,45</b>	<b>3,2±0,26</b>	<b>4,8±0,39</b>

Total number of cells	C	338,8±8,02	349,21±5,58	386,0±4,07	370,5±6,56	344,4±4,07	352,5±5,78
	E	322,4±5,34	333,4±4,68	378,0±8,42	361,0±5,66	334,3±4,92	338,5±5,26
Cells in mitosis stage	C	0,36±0,009	0,38±0,012	0,55±0,018	0,45±0,022	0,28±0,016	0,26±0,016
	E	<b>0,41±0,013</b>	<b>0,50±0,016</b>	<b>0,68±0,022</b>	<b>0,53±0,028</b>	0,32±0,019	0,34±0,025

**Note:** 1. conditional abbreviations Gr.g-x - group of animals, C - control, E - experienced;

2. Bold type indicates the values where the differences are significant relative to the previous period at P<0.05.

The cerebral zone of the thymus of rats of the experimental group of animals (see Table 4c) was characterized by a decrease in the average number of small and medium lymphocytes, starting on average 1.2 times from the 3rd day to 21 days after birth, whereas when examining the average number of lymphoblasts on the 1st day after birth, a 1.3 fold decrease was found, and then starting with an increase in their number from the 3rd day of 1.25 times to 2.7 times on the 30th day after birth. When studying the average number of reticular cells in rats of the experimental group, their increase was determined 1.1 times on day 7 and 1.2 times on day 15, it should be noted that in all periods of development in the cerebral zone of the thymus, there was a significant increase in the average number of monocytes and macrophages, as well as in rats of the experimental group, starting from 7 days to 30 days An increase in the average number of cells in the stage of mitosis was observed. Against this background, in 3-day-old rats from hepatitis females, there was a 1.5-fold decrease in the total number of cells per unit area of the brain zone.

**Table 4c.**  
**The effect of chronic toxic hepatitis of the mother on cytometric indices of the medullary thymus zone of the offspring in the dynamics of early postnatal ontogenesis (X±Sx)**

Cell types	Gr. of anima ls	Age of animals (in days)					
		1	3	7	15	21	30
Small and medium lymphocytes	C	108,7±2,28	110,30±3,13	129,60±4,03	125,20±3,37	119,0±3,26	121,7±3,62
	E	97,3±3,71	<b>85,60±2,92</b>	<b>106,80±2,99</b>	<b>95,40±3,58</b>	<b>101,5±2,16</b>	112,5±2,33
Lymphoblast	C	0,5±0,025	0,75±0,016	1,21±0,038	0,85±0,03	0,3±0,025	0,3±0,06
	E	<b>0,4±0,022</b>	<b>0,94±0,022</b>	<b>2,23±0,082</b>	<b>1,50±0,09</b>	<b>0,8±0,041</b>	<b>0,8±0,07</b>
Reticuloepithelial cells	C	55,0±1,89	56,23±0,41	60,32±1,00	58,40±1,19	57,0±1,16	58,9±1,00
	E	57,4±0,77	57,80±1,39	<b>65,30±0,78</b>	<b>64,60±0,84</b>	60,0±0,93	65,0±0,89
Monocyte-like cells	C	7,2±0,22	8,00±0,17	11,50±0,34	6,40±0,36	5,4±0,37	7,4±0,19
	E	<b>5,10±0,30</b>	<b>11,30±0,14</b>	<b>14,20±0,48</b>	<b>8,40±0,19</b>	<b>7,00±0,41</b>	<b>9,50±0,27</b>

Macrophages	C	4,2±0,13	5,20±0,16	8,21±0,34	4,90±0,15	3,9±0,16	5,1±0,23
	E	<b>3,0±0,15</b>	<b>7,1±0,10</b>	<b>14,50±0,53</b>	<b>8,60±0,40</b>	<b>7,2±0,28</b>	<b>9,8±0,15</b>
Total number of cells	C	175,6±4,07	180,49±3,34	210,84±4,65	182,76±3,12	185,7±3,72	193,4±3,73
	E	163,3±3,64	<b>162,7±2,88</b>	203,03±3,25	178,49±3,65	176,5±2,33	197,6±2,5
Cells in mitosis stage	C	0,33±0,013	0,34±0,009	0,52±0,019	0,42±0,012	0,28±0,019	0,26±0,015
	E	0,30±0,013	0,31±0,025	<b>0,75±0,051</b>	<b>0,60±0,028</b>	<b>0,42±0,016</b>	<b>0,40±0,019</b>

**Note:** 1. conditional abbreviations Gr.g-x - group of animals, C - control, E - experienced;

2. Bold type indicates the values where the differences are significant relative to the previous period at P<0.05.

Interesting data were obtained by us during cytometric studies of the spleen of control and experimental group rats in the dynamics of postnatal development. If a gradual restructuring of cellular relationships occurs in the spleen of the control group of rats, which goes parallel to the structural and functional formation of the spleen in the dynamics of postnatal development. Naturally, the processes associated with the development of the protective function characteristic of the white pulp prevail here, and therefore with the development of structures characteristic of lymphoid tissue and an increase in lymphocyte-monocyte cells (see Table 5). Along with this, the hematopoietic function characteristic of the red pulp of the spleen simultaneously fades in the spleen of rats, with a decrease in cells characteristic of myeloid hematopoiesis.

A completely different picture is observed in the spleen of rats of the experimental group of animals. Up to 15 days of development in rats, there is a decrease in the average number of lymphocytic cells, monocytes, macrophages, plasmacytes and mast cells. But in the spleen of 21 day-old rats, there is an increase in lymphoid-monocyte cells and mast cells (see Table 5).

**Table 5**  
**Cytogram of the white pulp of the spleen of rats born from females with CTH in the dynamics of early postnatal ontogenesis**

Cell types	Gr. of animals	Terms of postnatal development (days)			
		7	15	21	30
Lymphoblast	C	200,3±6,74	274,5±9,68 <sup>+</sup>	262,5±8,22	270,1±8,73
	E	174,3±7,66*	248,2±7,18**	284,8±7,53 <sup>+</sup>	290,6±8,22
Prolymphocytes	C	215,1±7,84	306,3±12,22 <sup>+</sup>	298,2±8,77	303,3±11,27
	E	179,8±5,82*	272,1±7,50**	325,9±8,20**	334,3±9,97
Medium lymphocytes	C	480,0±13,86	562,9±15,73 <sup>+</sup>	701,4±14,11 <sup>+</sup>	710,7±11,80
	E	451,9±11,07	532,1±11,01 <sup>+</sup>	731,4±15,13 <sup>+</sup>	730,7±12,08

Small lymphocytes	C	598,8±13,07	796,3±18,99 <sup>+</sup>	903,3±16,04 <sup>+</sup>	855,6±16,01
	E	552,4±12,24 <sup>**</sup>	762,1±16,61 <sup>+</sup>	957,1±13,26 <sup>**</sup>	880,1±15,44 <sup>+</sup>
Macrophages	C	116,3±5,16	207,2±8,39 <sup>+</sup>	270,7±8,26 <sup>+</sup>	288,5±9,27
	E	90,9±5,41 <sup>*</sup>	171,7±5,82 <sup>**</sup>	307,3±10,40 <sup>**</sup>	312,9±8,99
Monocytes and monocyte-like cells	C	125,5±6,46	187,2±6,52 <sup>+</sup>	218,5±8,89 <sup>+</sup>	233,3±11,48
	E	88,7±5,00 <sup>*</sup>	153,0±4,53 <sup>**</sup>	237,5±8,07 <sup>**</sup>	242,5±7,44
Reticular cells	C	545,3±13,54	552,6±13,61	561,2±15,69	575,2±17,66
	E	506,5±17,34	520,8±12,27	589,8±12,66 <sup>+</sup>	582,8±10,72
Plasma cells	C	22,1±1,01	63,3±3,16 <sup>+</sup>	94,6±5,03 <sup>+</sup>	110,2±4,02
	E	12,2±0,91 <sup>*</sup>	39,6±1,99 <sup>**</sup>	112,2±4,37 <sup>**</sup>	119,6±4,65
Mast cells	C	57,1±2,21	92,1±5,16 <sup>+</sup>	106,5±7,18 <sup>+</sup>	126,5±5,89
	E	32,2±1,52 <sup>*</sup>	66,4±2,94 <sup>**</sup>	129,2±5,20 <sup>**</sup>	140,1±4,78

**Note:** conditional abbreviations: Gr. of animals – group of animals; C – control; E – experienced;  
+ - differences are significant at  $P \leq 0.05$  relative to the previous development period rats of one group.  
\* - differences are significant at  $P \leq 0.05$  at the same development period, relative to the data of the control group of animals.

The results of our immunohistochemical studies using CD3 antibodies – markers of T- and CD20 antibodies- markers of B-lymphocytes in the thymus of rats of the control group of animals revealed a certain dynamics of changes in the ratio of these cells during early postnatal ontogenesis. It should be noted that already in newborn baby rats there was a well-expressed expression of T lymphocytes over the entire area of the thymus lobule, with the only difference being the density of the antigen detected in the cells, which increased in parallel with the increase in the period of development of postnatal ontogenesis. At the same time, we obtained slightly different results from the data of other researchers in the study of B lymphocytes. Characteristic immunohistochemical staining was observed in very small amounts and only in connective tissue trabeculae separating the thymus lobules, and even on the 7th day after birth in very small amounts inside the lobules in the area of perivascular spaces. In the dynamics of postnatal development, there was a slight increase in B-lymphocytic cells in the thymus of baby rats on the 21st-30th day after birth.

In the thymus of rats born from females with CTH, immunohistochemical studies for the presence of T and B lymphocytes in the dynamics of early postnatal ontogenesis revealed significant changes relative to the control parameters. In rats, starting from day 7, a decrease in the number of CD3+ T lymphocytes with a densely expressed antigen was observed most pronounced in the cortical zone of the thymus lobules by more than 12% compared with the indicator in the control group of animals, and the progression of this process was noted up to 30 days after birth. It is

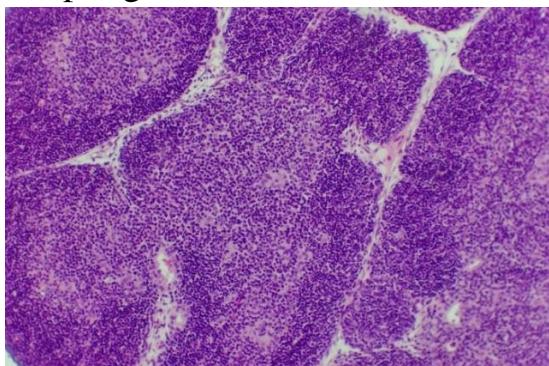
noteworthy that against this background, a significant increase in the number of B-lymphocytic cells is detected - up to 8%, not only in the perivascular connective tissue, but also in the parenchymal part of the cerebral zone of the thymus lobes, among monocyte-like cells, macrophages and reticuloepithelial cells.

During immunohistochemical studies in the spleen of rats of the control group of animals, a certain dynamic of changes in the ratio of these cells during early postnatal ontogenesis was revealed. In the spleen of 1-3 day-old rats, both T and B lymphocytes were randomly distributed over the entire area of the spleen. Starting from the 7th day of development, against the general background of cell distribution, rosettes consisting mainly of 10-20 T-lymphocytes begin to stand out grouped around arterial couplings, as well as at the sites of formation of lymphoid follicles, rosettes consisting mainly of 10-20 T-lymphocytes, for B cells against the general background of individual cells, an accumulation of cells in the form of rosettes of 3-10 or more cells in places of suspected further formation of lymphoid follicles. It should be noted that the well-expressed expression in T- and B-lymphocytes of the spleen area, with the only difference, was in the density of the antigen detected in the cells, which increased in parallel with the increase in the period of development of postnatal ontogenesis. On days 21-30, there is a significant increase in the accumulation of T cells in the white pulp of the rat spleen, which replace sockets in the form of separate islands of cells. For B-cell sockets, an increase in the number of cells to 5-10 is characteristic.

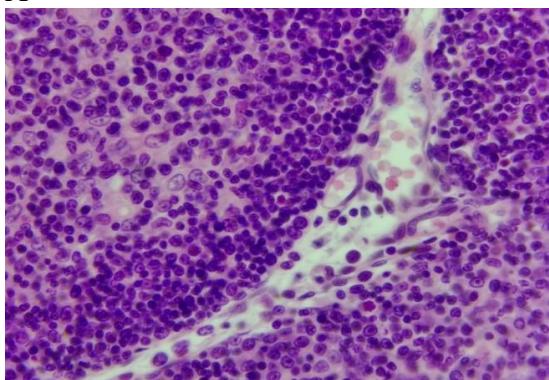
A slightly different picture of immunohistochemical parameters was observed in the spleen of baby rats born from females with CTH in the research. In rats, there was a marked lag in the formation of both T- and B-dependent zones, which are formed only by the 15th day of development. Visually, there is a significant decrease in both T and B cells in the white pulp of the spleen. Only in the spleen of 30 day-old rats, the formation of T- and B-cell zones characteristic of the spleen of 21 day-old rats of the control group of animals is noted.

When analyzing the data obtained, it should be taken into account that the thymus is an organ very sensitive to external influences, in particular toxic substances, stress factors (radiation, immobilization, etc.), some physiological processes (pregnancy, lactation, childbirth), as well as age-related changes that complicate the interpretation of the results obtained in the study of thymus pathology [13, 14, 16, 22]. The changes established as a result of our study in rats born from females with chronic hepatitis, namely, characterized by a decrease in the area occupied by the cortical zone, due to an increase in the area occupied by the connective tissue stroma and the Ghassal bodies from the first day after birth to the thirtieth day after birth, are due to

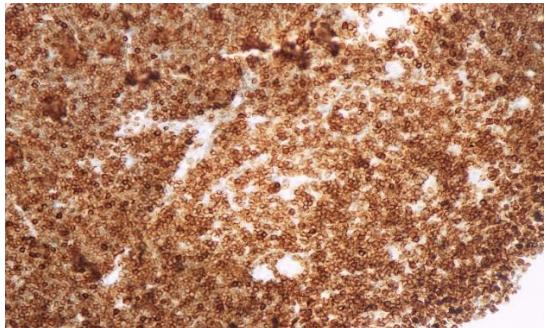
the influence of toxic hepatitis of the mother on the formation of the thymus of the offspring.



A

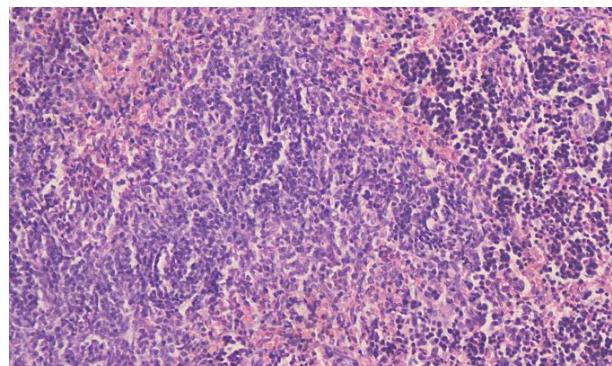


B

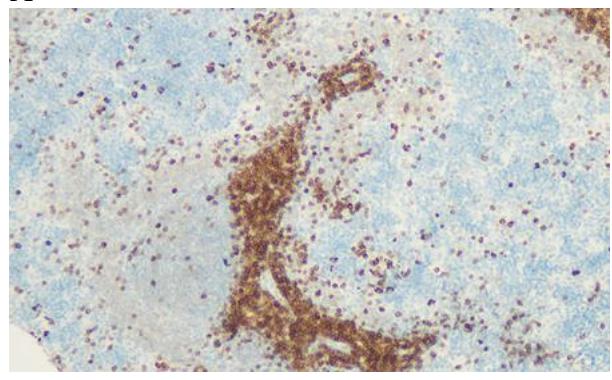


C

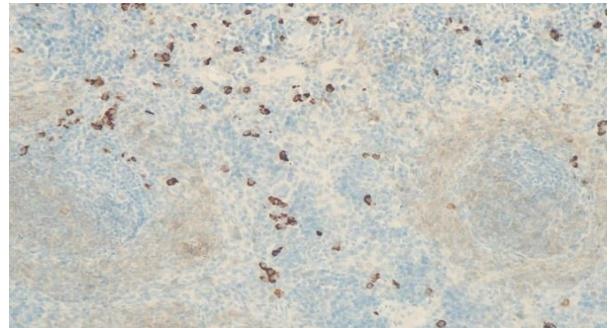
**Figure 1.** (A) Thymus of a rat pup of the control group of animals on the 15th day after birth. All structural and functional zones of thymus lobules are well expressed. Paraffin cut. Hematoxylin-eosin staining. Magnification x 130 times. (C) Thymus of a rat pup of the control group of animals on the 15th day after birth. Connective tissue trabeculae of the thymus are infiltrated with cellular elements. Paraffin cut. ematoxylineosin staining. Magnification x 200 times. (C) Thymus of a rat pup of the control group of animals on the 15th day after birth Treated with CD3 monoclonal antibodies. Paraffin cut. Magnification x 200;



A



B



C

**Picture 2** (A) Spleen of a rat pup of the control group of animals on the 21st day after birth. The white pulp is the bifurcation of the per arterial clutch and the lymphoid follicle along the central artery. Paraffin cut. Hematoxylin -eosin staining. Magnification x 200 times Spleen of a 21 day old rat pup: (B) treated with CD3 monoclonal antibodies. Paraffin cut. Magnification x 130; (C) treated with CD20 monoclonal antibodies. Paraffin cut. Magnification x 130;

The cortical zone of the thymus lobule of the experimental group of rats was characterized by a marked decrease in small and medium lymphocytes, against the background of an increase in the number of destructive lymphocytes. These structural and functional changes in the thymus of offspring from mothers with chronic hepatitis are most likely due to the effects of hepatotoxin, as well as impaired detoxification function of the liver, according to researchers, negatively affect T-cell immunity [2, 6]. In various acute and chronic inflammatory diseases, stereotypical reactions develop in the thymus, which are morphologically manifested by accidental involution [10, 15, 18]. Accidental thymus involution is characterized by a progressive decrease in its mass and a change in functional activity. It has been shown that the severity of accidental thymus involution depends on the severity of the inflammatory process, as well as the initial genophenotypically determined functional state of the immune system [8, 21].

It should also be noted that a healthy child born on time from a healthy mother has sufficiently formed central and peripheral organs of the immune system and possesses certain homeostatic quantitative and functional parameters and reserves. But, attention is also drawn to the fact that the lymphoid organs of young children respond to the penetration of pathogens and ordinary microflora into the body with pronounced hyperplasia, accompanied by the development of an inflammatory response, an increase in the volume and mass of peripheral lymphoid organs – lymph nodes, adenoids, spleen, that is, these “irritants” are stimulators of development and formation the infant's immune system [17, 19]. Along with this, as we pointed out earlier [8], after birth, the mammary glands of the mother are the only organ connecting two organisms and participating in the transfer of adoptive immunity to the newborn through mother's milk [9, 12, 17]. But, unfortunately, this entire ideal system of genetically determined processes associated with the development of offspring is disrupted by the pathology of the maternal organism. In particular, diseases of the hepatobiliary system as a manifestation of extragenital pathology of the mother during pregnancy complicate the course of pregnancy itself and increase the likelihood of a prognostically unfavorable outcome for offspring. Experimental studies have established that the offspring of rats from females with chronic toxic hepatitis have disorders in the formation of the digestive, endocrine and macrophage systems [1, 4, 6]. In this regard, established in our study: a decrease in body weight, growth and spleen mass of baby rats, a lag in the development of white pulp, cytometric changes up to 15 days of postnatal ontogenesis, that is, during breast-feeding, there was a decrease in the number and diameter of lymphoid follicles, a decrease in white pulp of lymphoid cells, a lag in the formation of both T- and B-lymphocytes are most likely associated with the negative effects of maternal CTH. Detected after the transition of the rats to a mixed diet, most clearly starting from the 21st day of development, the increase in: the area occupied by white pulp, the number and

diameter of lymphoid follicles; increased cellular infiltration of the organ and stabilization in the development of T- and B-dependent zones is most likely due to protective and compensatory reactions of the body of the rats aimed at recovery structures and functions of the spleen. Thus, as a result of our research, it was found that:

1. Maternal CTH has a negative effect on the fertility of sexually mature females: only 84% of females turned out to be pregnant after mating and in 64% of animals pregnancy ended with a successful birth, there was an increase in postnatal mortality to 39.6% (in the control 6.2%).

2. Offspring from females with CTH showed a decrease in the average number of rats in the litter, a decrease in the average weight of baby rats up to 7 days, as well as a lag in growth, a decrease in the absolute and relative mass of the thymus up to 21 days after birth.

3. Morphological, cytometric and immunohistochemical studies indicate: 1) that in the thymus gland of offspring from females with HT, signs of developmental retardation, hyperplasia, violations of the ratio of the areas of the cortical and cerebral zones of the thymus lobules, an increase in the Ghassal bodies and cytometric changes characteristic of accidental thymus involution with signs of suppression of the T-cell immune system are noted. 2) the spleen of offspring born from females with toxic hepatitis was characterized by a lag in the formation of the spleen on the 1st- 14th day of postnatal ontogenesis, that is, a slowdown in the transformation of the spleen from an organ of hematopoiesis into an organ of immune protection, and an increase in the processes of morphogenesis and development of white pulp structures, accompanied by its hypertrophy and hyperplasia of its cellular elements.

4. Judging by the data we have obtained, we can conclude that adaptive compensatory and adaptive capabilities are more pronounced in the peripheral organs of the immune system (spleen) than in the central organs (thymus).

## REFERENCES

1. Abdullaev N.Kh., Karimov Kh.Ya. Liver in case of intoxication with hepatotropic poisons. - T.: Medicine. -1989. - 140 p.
2. Azizov E.Kh. Structural and functional bases of the reaction of mesenteric lymph nodes in experimental toxic chronic hepatitis and ways of its correction: Abstract of the thesis. ... Candidate of medical sciences: 14.00.23. - Tashkent, 1996. - 19 p.
3. Breast-feeding and its role in early development of the immune system in infants: consequences for health later in life / L. M'Rabet et al. // J Nutr. 2008. V. 138. P. 1782–90.
4. Bryukhin G.V., Komarova T.M. Morphofunctional characteristics of peripheral blood monocytes and their precursors in the offspring of female rats with autoimmune liver damage // Human sport medicine. – 2016. – vol. 1, no. 1, pp. 42–50.
5. Chirico G. Development of the immune system in neonates / G. Chirico // J Arab Neonatal Forum. 2005. V. 2. P. 5–11.
6. Gafarova E. A. Initial and final stages of carbohydrate hydrolysis in the offspring of rats with chronic toxic hepatitis: Abstract of the thesis. dis. ... cand. Med. Sciences. - Tashkent, 2001. -18 p.

7. Intracellular T-cell cytokine levels are age-dependent in healthy children and adults / F. Hoffmann et al. // Eur Cytokine Netw. 2005. V. 16. P. 283–8.
8. Khasanov B.B. Morphology of the mammary gland during pregnancy and lactation // Bukhara. Printing house “Sadriddin Salim Buxoriy” at the Bukhara State University - 2022. - S. 120.;
9. Kumar P, Dar Y, Kumar A. Functional anatomy of cow mammary glands with special reference to its defense mechanism Vergani G, Vergani D, Czaja: Int J Cow Sci 2022;6(2):30-31.
10. Meunier M, Bazeli R, Feydy A, Drape JL, Kahan A, Allanore Y. Incomplete thymic involution in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2013 80(1):48-51. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.01.016>;
11. Oripov, F., Blinova, S., Dekhkanov, T., & Davlatov, S. (2020). Development of immune structures of the leaning intestine of rabbits in early postnatal ontogenesis. International Journal of Pharmaceutical Research, 13(1), 299-301. doi:10.31838/2021.13.01.042
12. Parker, M. G., Stellwagen, L. M., Noble, L., Kim, J. H., Poindexter, B. B., & Puopolo, K. M. (2021). Promoting human milk and breastfeeding for the very low birth weight infant. Pediatrics, 148(5).
13. Postovalova E.A., Makarov.V., Kosyrev A.M., Mikhailova L.P. Morphology of the thymus and features of its cellular composition in experimental acute and chronic ulcerative colitis. Rajiv pathology 2019 81(5): 53-63 <url> doi.org 10.17116 from 20198105153
14. Rovda Yu.I., Vedernikova A.V., Silantieva I.V., Menyailova N.N. Aspects of the thymus gland children's age (Part I). Mother and child in Kuzbass. 2020 4(83):59-69.
- 23.
15. Sasaki S, Ishida Y, Nishio N, Ito S, Isobe K. Thymic involution correlates with severe ulcerative colitis induced by oral administration of dextran sulphate sodium in C57BL/6 mice but not in B ALB c Mice. Inflammation. 2008 31(5):319-328. <https://doi.org/10.1007/S10753-008-9081-3>
16. Saydakov E.B. The molecular foundations of modern approaches to the analysis of the productive function of the thymus. Bulletin of the Perm University. 2015 2:184-197.
17. Thompson A, Monteagudo-Mera A, Cadenas M et al. Milk- and solid-feeding practices and daycare attendance are associated with differences in bacterial diversity, predominant communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome. Front Cell Infect Microbiol 2015; 5: 3.
18. Tukhtaev K.R. and others. [Structural and functional interrelations of immunocompetent cells in the mammary gland of lactating rats and in the small intestine of newborn rats during suckling period]. Morfologiiia (Saint Petersburg, Russia). 2003 124(6):70-72. PMID: 14994595.
19. Walker W. Bacterial Colonization of the Newborn Gut, Immune Development, and Prevention of Disease. Nestle Nutr Inst Workshop Ser 2017; 88: 23-33.
20. Yarilin A.A. Immunology. M.: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
21. Zufarov, K. A., and others. (2003). Quantitative and ultrastructural characteristics of immunocompetent cells in the mammary gland during pregnancy and lactation. Morfologiiia (Saint Petersburg, Russia), 124(4), 74-79.
22. Zufarov K., Tukhtaev K.R. (1987). Organs of the immune system (structural and functional aspects). Tashkent: Fan, 1987 184:48.

# **МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВА РАКА ЯИЧНИКА. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**Мамедов У.С., Набиева Ф.С.**

Бухарский государственный медицинский институт

**Актуальность:** Поздняя диагностика рака яичников связана с высокой смертностью среди всех гинекологических опухолей в большинстве промышленно развитых стран мира. Даже если первоначальное лечение рака яичников проходит успешно, у большинства пациенток в течение следующих двух лет возникает рецидив опухоли, что в конечном итоге приводит к смерти. Из-за высокой вероятности рецидива и плохого прогноза после рецидива существует острая необходимость в прогнозировании прогрессирования заболевания как можно раньше, чтобы найти стратегии выявления и предотвращения рецидива. Наша цель в этом обзоре – обсудить последние данные, опубликованные в литературе, об использовании биомаркеров для выявления рецидива рака яичников. Биомаркеры помогают в лечении рака яичников, помогая различать доброкачественные и злокачественные образования в малом тазу и контролировать реакцию на лечение. Для оценки их потенциала в качестве прогностических биомаркеров рецидива рака яичников мы проанализировали все данные по наиболее часто используемым биомаркерам, включая CA 125, HE4 и их комбинации, а также опухоль-ассоциированную ДНК. До сих пор неясно, как точно спрогнозировать и оценить вероятность рецидива заболевания.

**Цель исследования:** рассмотреть информацию о потенциальном использовании биомаркеров для мониторинга и диагностики рецидива рака яичников.

**Материал и методы:** Источники исследовательской литературы за последние десять лет можно найти в базах данных PubMed и E-library. Для поиска исследований использовались комбинации текстовых терминов «новообразование яичников», «рак яичников», «злокачественное новообразование яичников», «рецидив» и «биомаркеры яичников». Обзоры публикаций о роли биомаркеров рецидива рака яичников, были одним из критерий отбора для этого описательного обзора.

**Результаты:** Биомаркерами рака яичников, которые были изучены больше всего, являются HE-4 и CA 125. Наряду с хорошо известными клиническими и морфологическими прогностическими факторами, эти биомаркеры играют важную роль в развитии рецидива рака яичников и дают представление о течении заболевания и прогнозе. Неинвазивная жидкостная биопсия может выявить циркулирующую опухолевую ДНК (цоДНК), многообещающей биомаркер рака яичников. Было показано, что цоДНК имеет широкий спектр применений для отслеживания карциномы яичников во время диагностических и прогностических оценок пациентов. Он также интегрируется в клинические испытания для оценки заболевания. Тем не менее, ряд биологических и технических проблем сделал анализ цоДНК менее полезным. Обнаружение цоДНК затруднено определенными внутренними особенностями, такими как метилирование, длина и изменчивость числа копий, которые могут повысить полезность биомаркера. Прежде чем тесты цоДНК могут быть разработаны для клинического использования, эти проблемы должны быть решены, потому что они имеют большой потенциал в качестве теста для скрининга рака. В дополнение к обсуждению наших мнений о клинических испытаниях, направленных на лечение этого сложного типа рака, этот обзор концентрируется на исследованиях, касающихся возможного клинического применения цоДНК в диагностике рака яичников.

**Выводы.** Несмотря на то, что в литературе выявлено несколько биомаркеров ответа на различные агенты при раке яичников, большинству из них не хватает доказательств высокого уровня. В этом отчете подчеркивается неудовлетворенная потребность в прогностической идентификации и валидации биомаркеров для направления лечения и будущего дизайна исследований рака яичников.

**Ключевые слова:** рак яичников (РЯ), раковый антиген (CA 125), белок придатка яичка человека 4 (HE-4), цифровая капельная полимеразная цепная реакция (ddPCR), циркулирующая опухолевая ДНК (цоДНК),

## MARKERS FOR PREDICTING OVARIAN CANCER RECURRENCE. (REVIEW OF LITERATURE)

Mamedov U.S., Nabieva F.S.

Bukhara State Medical Institute

**Background:** Late diagnosis of ovarian cancer is associated with high mortality among all gynecologic tumors in most industrialized countries of the world. Even if the initial treatment of ovarian cancer is successful, most patients experience tumor recurrence within the next two years, ultimately leading to death. Due to the high probability of recurrence and poor prognosis after recurrence, there is an urgent need to predict disease progression as early as possible in order to find strategies to detect and prevent recurrence. Our objective in this review is to discuss the latest data published in the literature on the use of biomarkers for the detection of ovarian cancer recurrence. Biomarkers assist in the treatment of ovarian cancer by helping to differentiate between benign and malignant pelvic lesions and to monitor the response to treatment. To assess their potential as prognostic biomarkers for ovarian cancer recurrence, we analyzed all data on the most commonly used biomarkers, including CA 125, HE4 and their combinations, and tumor-associated DNA. It is still unclear how to accurately predict and assess the likelihood of disease recurrence.

**Purpose of the research:** To review information on the potential use of biomarkers for monitoring and diagnosing ovarian cancer recurrence.

**Material and Methods:** The research literature sources for the last ten years can be found in the PubMed and E-library databases. Combinations of text terms "ovarian neoplasm", "ovarian cancer", "ovarian malignancy", "recurrence" and "ovarian biomarkers" were used to search for studies. Publication reviews on the role of biomarkers in ovarian cancer recurrence were one of the selection criteria for this narrative review.

**Results:** The ovarian cancer biomarkers that have been studied the most are HE-4 and CA 125. Along with well-known clinical and morphological prognostic factors, these biomarkers play an important role in the development of ovarian cancer recurrence and provide insight into the course of the disease and prognosis. Non-invasive liquid biopsy can detect circulating tumor DNA (ctDNA), a promising biomarker for ovarian cancer. ctDNA has been shown to have a wide range of applications in tracking ovarian carcinoma during diagnostic and prognostic evaluations of patients. It is also being integrated into clinical trials to assess the disease. However, a number of biological and technical challenges have made ctDNA analysis less useful. Detection of ctDNA is complicated by certain intrinsic features such as methylation, length, and copy number variability, which may increase the utility of the biomarker. Before ctDNA tests can be developed for clinical use, these challenges must be addressed because they have great potential as a cancer screening test. In addition to discussing our

*views on clinical trials targeting this challenging cancer type, this review focuses on studies regarding the potential clinical application of ctDNA in ovarian cancer diagnosis.*

**Conclusions.** Although several biomarkers of response to various agents in ovarian cancer have been identified in the literature, most lack high-level evidence. This report highlights the unmet need for predictive identification and validation of biomarkers to guide treatment and future trial design in ovarian cancer.

**Keywords:** ovarian cancer (OC), cancer antigen (CA 125), human epididymal protein 4 (HE-4), droplet digital polymerase chain reaction (ddPCR), circulating tumor DNA (ctDNA),

## **TUXUMDON SARATONI QAYTALANISHINI PROGNOZLASHTIRISH**

### **MARKERLARI**

**Mamedov U.S., Nabieva F.S.**

**Buxoro davlat tibbiyot instituti**

**Mavzuning dolzarbliği:** Tuxumdon saratonining kech tashxisi dunyoning ko'pgina sanoati rivojlangan mamlakatlarida barcha ginekologik o'smalar orasida yuqori o'lim bilan bog'liq. Tuxumdon saratoni uchun dastlabki davolash muvaffaqiyatli bo'lsa ham, ko'pchilik bemorlar keyingi ikki yil ichida o'smaning qaytalanishini boshdan kechirishadi va natijada o'limga olib keladi. Qaytalanishning yuqori ehtimoli va retcidivdan keyin yomon prognoz tufayli, retcidivni aniqlash va uni oldini olish strategiyalarini topish uchun kasallikning rivojlanishini imkon qadar tezroq aniqlash zarurati mavjud. Ushbu sharhdagi maqsadimiz tuxumdon saratonining takrorlanishini aniqlash uchun biomarkerlardan foydalanish bo'yicha adabiyotda chop etilgan so'nggi dalillarni muhokama qilishdir. Biomarkerlar tuxumdon saratonini davolashda yordam beradi, kichik chanoq bo'shlig'idagi yaxshi sifatli va yomon sifatli o'smalarini aniqlash va davolanishga sezgirlikni kuzatish. Tuxumdon saratoni retcidivi prognostik biomarkerlar sifatida ularning salohiyatini baholash uchun biz eng ko'p qo'llaniladigan biomarkerlar, jumladan CA 125, HE4 va ularning kombinatsiyalari va o'simta bilan bog'liq DNK uchun barcha ma'lumotlarni tahlil qildik. Kasallikning qaytalanish ehtimolini oldindan qanday qilib to'g'ri prognoz qilish va baholash hali ham o'rGANishlar olib borilmoqda.

**Tadqiqot maqsadi:** Tuxumdon saratonini qaytalanishini tashxislash uchun biomarkerlardan potentsial foydalanish haqidagi ma'lumotlarni ko'rib chiqish.

**Materiallar va usullar:** Oxirgi o'n yildagi tadqiqot adabiyotlari manbalarini PubMed va E-library ma'lumotlar bazalarida topish mumkin. Tadqiqotlarni qidirish uchun "tuxumdon neoplazmasi", "tuxumdon saratoni", "tuxumdonlarning malignizatciyasi", "qaytalanish" va "tuxumdon biomarkerlari" matn atamalarining kombinatsiyasi ishlatalgan. Tuxumdon saratoni takrorlanishida biomarkerlarning roli haqidagi nashrlarning sharhlari ushbu maqolada ko'rib chiqish uchun tanlov mezonlaridan biri edi.

**Natijalar:** Tuxumdon saratoni biomarkerlari HE-4 va CA 125 eng ko'p o'rGANilgan. Klinik va morfologik prognostik omillar bilan bir qatorda, bu biomarkerlar tuxumdon saratoni qaytalanishining rivojlanishida muhim rol o'ynaydi va ular haqida tushuncha beradi. Kasallikning kechishi va prognozi orqa gumbaz suyuqlik biopsiyasi tuxumdon saratoni uchun biomarker bo'lgan qonda aylanma o'simta DNKsini (ctDNA) aniqlay oladi. ctDNA bemorlarni diagnostik va prognostik baholashda tuxumdon karsinomasini kuzatishda keng ko'lami ilovalarga ega ekanligi ko'rsatilgan. Shuningdek, u kasalliklarni baholash uchun klinik sinovlarga qo'shilmoqda. Biroq, bir qator biologik va texnik muammolar ctDNA tahlilini foydaliligin tasdiqlamadi. CtDNKnini aniqlashga biomarkerning foydaliligin oshirishi mumkin bo'lgan metilatsiya, uzunlik va nusxalar sonining o'zgaruvchanligi kabi

*ba'zi ichki xususiyatlar to'sqinlik qiladi. Klinik foydalanish uchun ctDNK testlarini ishlab chiqishdan oldin, bu muammolarni hal qilish kerak, chunki ular saraton skrining testi sifatida katta imkoniyatlarga ega. Ushbu qiyin saraton turiga qaratilgan klinik sinovlar haqidagi fikrlarimizni muhokama qilishdan tashqari, ushbu sharh tuxumdon saratoni tashxisida ctDNKning mumkin bo'lgan klinik qo'llanilishiga oid tadqiqotlarga qaratilgan.*

**Xulosa.** Adabiyotda tuxumdon saratonining turli agentlariga javobning bir nechta biomarkerlari aniqlangan bo'lsa-da, ularning aksariyati yuqori darajadagi dalillarga ega emas. Ushbu maqola tuxumdon saratonini davolash va kelajakdagi tadqiqot dizaynni boshqarish uchun biomarkerlarni prognostik identifikasiyalash va tasdiqlashga bo'lgan ehtiyojni ta'kidlaydi.

**Kalit so'zlar:** tuxumdon saratoni (OC), saraton antigeni (CA 125), inson epididimal oqsili 4 (HE-4), raqamli tomchi polimeraza zanjiri reaktsiyasi (ddPCR), qon o'simta DNKsi (ctDNK)

**Введение:** Среди десяти видов рака, которые имеют самые высокие глобальные стандартизованные показатели заболеваемости и смертности среди женщин, рак яичников (РЯ) является одним из них [1]. Рак яичников встречается реже, чем рак молочной железы, но имеет худший прогноз, так как смертность от него в три раза выше [2]. Ожидается, что в связи с прогнозируемым увеличением глобального бремени рака яичников к 2040 г. смертность от рака яичников во всем мире увеличится на 47% [3,4]. Отсутствие программ раннего скрининга и специфических диагностических маркеров затрудняет раннее выявление [5]. На ранних стадиях заболевания неспецифические симптомы могут присутствовать или полностью отсутствовать, что способствует высокой летальности среди больных раком яичников [4]. По классификации Международной федерации гинекологов и акушеров, 90% случаев рака яичников обнаруживаются на I и II стадиях, где 5-летняя выживаемость составляет 70%. Однако на поздних стадиях (III и II) IV, по данным FIGO, выживаемость приближается к 30%. Рецидивы часто встречаются примерно у 60% пациенток с раком яичников, находящихся в стадии ремиссии; Поэтому важно постоянно оценивать новые методы лечения, такие как комбинаторные подходы, такие как потенциальные химиотерапевтические агенты, таргетная иммунотерапия, ингибиторы поли-ДНК-рибозы-полимеразы и антиangiогенные факторы [7, 6].

За последние 20 лет исследования рака продвинулись вперед и привлекли международное внимание. Таким образом, постоянно развивающиеся аспекты гистопатологии рака яичников и самые последние методы молекулярной терапии, связанные с ней, требуют постоянного обзора литературы. Классификация опухоли (G1-G3) и гистологическая степень рака яичников являются двумя из многих факторов, определяющих, какое лечение является лучшим [8]. В то время как химиотерапия и хирургическое вмешательство на основе платины обеспечивают хороший прогноз почти для 80% пациентов, для остальных пациентов необходимо учитывать другие терапевтические подходы [9, 10]. Пациентам с поздними

стадиями заболевания, как правило, с неблагоприятным прогнозом долгосрочной выживаемости, часто требуется неоадьювантная терапия, несмотря на то, что хирургическая резекция с последующим стадированием является наиболее эффективным вариантом лечения. Исследования показывают, что пациенты, получающие химиотерапию и перенесшие полную резекцию видимых опухолей, имеют наилучшие и наиболее стабильные исходы [10].

Подавляющее большинство опухолей яичников имеют эпителиальное происхождение и делятся на два подтипа – I и II типы, имеющие прогностическое и прогностическое значение. Около 30% случаев рака яичников классифицируются как I тип, который включает в себя низкозлокачественные серозные, эндометриоидные, светлоклеточные и муцинозные карциномы. Рак I типа, как правило, имеет стабильную генетическую структуру и медленно растет. Семьдесят процентов случаев рака яичников относятся ко второму типу, который является более агрессивным, генетически нестабильным и включает в себя серозные карциномы с высокой степенью злокачественности. Такая категоризация может помочь объяснить, почему опухолевые клетки способны уклоняться от иммунного клиренса и распространять рак [ 11 ].

Раннее прогнозирование прогрессирования и разработка стратегий профилактики рецидивов и раннего распознавания имеют решающее значение из-за высокой вероятности рецидива и неблагоприятного прогноза после рецидива [12]. Биомаркеры, такие как белок яичка человека 4 (HE4) и раковый антиген 125 (CA-125), помогли выявить рак яичников. К распространенным методам выявления рака яичников относятся трансвагинальное УЗИ и определение CA-125. Индекс риска злокачественных новообразований (RMI), алгоритм риска злокачественных новообразований (ROMA) для дифференциации доброкачественных и злокачественных заболеваний [13]. За эти годы было разработано множество биомаркеров, и растущее число исследований, сочетающих различные биомаркеры с CA125, выглядит многообещающим. Однако ни один из биомаркеров, используемых в клинической практике для раннего выявления РЯ, таких как карциноэмбриональный антиген (РЭА), не используется. Отсутствие чувствительности или специфичности делает эффективными CA125, углеводный антиген 19-9 (CA19-9) и HE4 [14].

Поскольку биомаркер будет обнаружен в образцах пациентов, его чувствительность определяется тем, насколько хорошо он может идентифицировать пациента с заболеванием; Его специфичность определяется тем, насколько хорошо он может оставаться незамеченным у здоровых лиц [15]. Только одна из этих характеристик в биомаркере будет давать ложноположительные или ложноотрицательные результаты соответственно [15]. Определение связи сывороточных био-

маркеров с риском рецидива рака яичников было основной целью полученных данных. В результате биомаркеры могут быть использованы в качестве прогностического индикатора для дифференциации пациентов по риску развития тех или иных исходов и оценки вероятности рецидива заболевания [14]. На сегодняшний день одним из наиболее популярных опухолевых биомаркеров в рутинной клинической практике для эпиднадзора за заболеванием является измерение уровня CA125 в сыворотке крови, которое используется для выявления клинических симптомов рецидива [16]. Срочно необходимы чувствительные биомаркеры, которые могут предсказывать рецидив рака яичников с достаточным временем до повышения уровня CA125, чтобы позволить пациенткам получить пользу от ранней лекарственной терапии, которая может продлить безрецидивную выживаемость и улучшить общую выживаемость. Изучение роли биомаркеров в раннем выявлении рецидива рака яичников и обобщение имеющихся доказательств были целями данного описательного обзора. Биомаркеры сыворотки крови все чаще исследуются, и в настоящее время требуются неинвазивные методы раннего выявления рецидива РЯ. Различные биомаркеры, по-видимому, важны для разработки эффективных методов борьбы с раком яичников при раннем выявлении рецидива, когда частота ответа на фармакологическое лечение выше [18]. Разработка эффективных стратегий борьбы с раком яичников на уровне рецидива, по-видимому, зависит от различных биомаркеров для раннего выявления рецидива на стадии, когда частота ответа на фармакологическое лечение выше [18]. Здесь собраны биомаркеры, которые упоминаются чаще всего.

### **Диагностические биомаркеры раковый антиген (CA125)**

Неспецифический маркер CA125 относится к семейству гликопротеинов мукопротеинов, которые часто экспрессируются в мюллеровой и производной целомической эпителиальной ткани [19]. Наиболее типично применение этого биомаркера – при поражениях яичников. Когда Bast et al. [20] идентифицировали моноклональное антитело CA125 в раковой ткани яичников, в отличие от здоровой ткани яичника, оно было применено в начале 1980-х годов. У пациенток в пре- или постменопаузе его верхняя граница составляет 35 Ед/мл [21]. Принимая во внимание, что некоторые доброкачественные заболевания, включая эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза и перитонит, могут вызвать его повышение. Но и при злокачественных состояниях, таких как рак яичников [22]. Одним из наиболее популярных биомаркеров для прогностического прогнозирования и эпителиального наблюдения за раком яичников (ЭРЯ) в рутинной клинической практике является CA125. Хотя он также может быть латентным, как примерно в 20% случаев рака яичников [24], концентрация CA125 в сыворотке крови >35 Ед/мл обычно указывает на потенциальную злокачественность: повы-

шение на 47% на ранней стадии ЭРЯ и повышение на 80–90% на поздней стадии ЭРЯ [23]. Уровни CA125 выше 65 Ед/мл, который используется для эпиднадзора за раком, связаны с более низкой 5-летней выживаемостью [ 25 ]. При использовании только онкомаркера CA125 с порогом 35 Ед/мл чувствительность и специфичность выявления раннего рецидива рака яичников составили 67,39% и 86,79% соответственно [26]. Снижение вдвое значений CA125 после лечения, как правило, связано с благоприятным ответом на лечение, в то время как удвоение значений указывает на лекарственную устойчивость или прогрессирование заболевания. Уровень CA125 наводит на размышления при сравнении его уровней до и после лечения. Повышение выше порога в 35 Ед/мл может рассматриваться как подозрение на прогрессирование или рецидив у пациентов, у которых значения CA125 не нормализуются, или у пациентов, у которых значения CA125 нормализуются после лечения [27].

Ретроспективный анализ 342 пациенток с хирургическим лечением рака яичников показал, что медиана CA125 среди пациенток, у которых развился рецидив, составляет 35 Ед/мл (29,7 Ед/мл). ПЭТ-исследование выявило поражения селезенки, печени и малого таза у трех пациенток со значениями CA125 14,5, 13,5 и 20,9 Ед/мл соответственно [17]. В результате, повышение уровня CA 125 на 10,5% может свидетельствовать о прогрессировании заболевания и требует проведения компьютерной томографии. Изменения менее 0,5% указывают на отсутствие прогрессирования. Если изменения составляют от 0,5% до 10,5%, рекомендуется индивидуальный клинический подход [28]. Повышение уровня CA125 появляется за 3-5 мес до появления признаков и симптомов рецидива в 70% случаев [29]. Эти данные согласуются с более ранними исследованиями [30–32], которые показали, что, хотя CA125 обладает высокой специфичностью для выявления рецидивов, его чувствительность низкая, поскольку не все виды рака яичников, особенно муцинозный рак яичников [33], имеют повышенный уровень CA125 в крови. Некоторые авторы, однако, не согласны с этими результатами и утверждают, что пациентам, перенесшим операцию с ЭРЯ, не следует контролировать уровень CA125, поскольку это не является клинически значимым для этой цели [34]. Например, Rustin et al. показали, что раннее лечение рецидива рака яичников, основанное на повышении уровня CA125, не улучшает общую выживаемость по сравнению с лечением клинического рецидива. Однако это исследование имеет ряд ограничений: только химиотерапия рассматривалась как раннее лечение, а влияние циторедуктивной хирургии второй линии не учитывалось; Изменения CA125 в пределах нормы не учитывались, что задерживало выявление рецидива; А в некоторых случаях применялась неоптимальная по современным меркам терапия [35]. Европейское общество гинекологической онкологии

(ESGO) и Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) рекомендовали, в частности, не отказываться от регулярных измерений CA125 при обычном наблюдении за всеми пациентками с раком яичников, основываясь на этом единственном рандомизированном исследовании. Это связано с тем, что регулярные измерения CA125 могут сигнализировать о росте опухоли у некоторых пациентов до появления симптомов [36,37]. Из всех панелей биомаркеров, предназначенных для обеспечения оптимального наблюдения за раком яичников, CA125 до сих пор привлекал наибольшее внимание. Повышение уровня CA125 во время наблюдения было связано со специфической локализацией рецидива на перитонеальном и внутрибрюшном уровнях (лимфатические узлы, культя влагалища и дно) [38]. У лиц с поражениями головного мозга и легких, по-видимому, не было повышенного уровня CA125 (35 Ед/мл).

#### **Белок придатка яичка человека 4 (НЕ4)**

Ингибитор протеазы НЕ4 [39] в основном экспрессируется в дыхательных и репродуктивных путях, но он также обладает высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении гиперэкспрессии некоторых опухолей яичника (ОЯ), особенно эндометриоидных (100% гиперэкспрессия) и серозных подтипов (93% гиперэкспрессии) [40]. Было показано, что, запуская сигнальный путь EGFR/MAPK, НЕ4 контролирует адгезию, миграцию и рост опухолевых клеток [41]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) разрешило применение препарата НЕ4 с целью отслеживания прогрессирования или рецидива ЭРЯ [42]. Интересным представляется то, что НЕ4, по-видимому, способен предсказывать рецидив РЯ к CA125 у некоторых пациентов и может быть повышен у пациентов, чьи опухоли не экспрессируют CA125 [43], а Laskshmann et al. обнаружили, что сывороточный НЕ4 имеет эквивалентную чувствительность (85,3% против 84,3%), но более высокую специфичность (91,4% против 70,2%), чем сывороточный CA125 в выявлении рецидива и время ожидания 3 месяца по сравнению с CA125 [44]. Liao et al. [46] обнаружили, что уровни НЕ4 в моче стали положительными до клинического рецидива у нескольких женщин, несмотря на нормальные уровни НЕ4 и CA-125 в сыворотке крови. Anastasi et al. [45] обнаружили, что повышение НЕ4 предшествует повышению CA-125 на 5-8 месяцев и совпадает с рецидивом заболевания. Более крупный размер выборки и недавнее ретроспективное исследование подтвердили, что НЕ4 может идентифицировать рецидив до CA125 (в среднем за 126 дней до клинического подтверждения) и что у 75% пациентов с рецидивом НЕ4 повышен, тогда как CA125 повышен только в 50% случаев [47]. Для отслеживания ответа на лечение и раннего выявления рецидивов комбинация CA125 и НЕ4 может быть более полезной, чем любой из маркеров по отдельности [48, 49]. Фактиче-

ски, чувствительность и специфичность комбинации CA-125 и HE4 составляют 76% и 100% соответственно. [50]. С целью улучшения информации для мониторинга заболеваний Havrilesky et al. (2008) предложили панель из нескольких биомаркеров (HE4, MMP7, гликоделин). Кандидаты для этой панели были отобраны авторами с использованием следующих стандартов: (I) гиперэкспрессия кодируемого белка в ткани яичников; (II) гиперэкспрессия гена-кандидата при эпителиальном раке яичников по сравнению с нормальным эпителием яичников; (III) локализация кодируемых белков во внеклеточном компартменте в виде мембранныго белка или секрецируемого белка; и (IV) дифференциация рака яичников от нормальной сыворотки крови с использованием прототипной иммуногистохимии. Они обнаружили, что в 56% случаев эта панель точно предсказывала рецидив заболевания до повышения уровня CA125, а в 41% случаев это происходило в CA125-эквивалентное время. Таким образом, рецидив был выявлен за 6-69 недель до повышения уровня CA125 [51]. Однако, поскольку специфичность панели биомаркеров не оценивалась, эти результаты следует рассматривать как предварительные и подлежать дальнейшему изучению. Когда во время наблюдения обнаруживается рецидив заболевания, другое исследование 2012 года рекомендует использовать HE4 в группе; они выбирали CA125, HE4 и CA72.4 вместе, а не по одному за раз [52], основываясь на доказательствах повышенного сывороточного онкомаркера CA72.4 при ЭРЯ. Авторы утверждают, что сочетание двух различных биомаркеров, HE4 и CA72.4, работает лучше и может выявить положительные результаты более чем у 75% пациентов при последующем наблюдении [53]. Полученные на данный момент результаты весьма обнадеживающие, но для подтверждения и усиления роли HE4 в рецидиве рака яичников необходимо больше многоцентровых рандомизированных исследований с более крупными когортами.

### **Биомаркеры, представляющие интерес для будущего**

Будущие биомаркеры, такие как HE4 и CA125, не могут отражать генетические изменения в опухолях, потому что опухоли неоднородны, а опухолевые клетки постоянно эволюционируют. Необходимость биомаркеров для различных форм рака привлекла большое внимание в последние несколько лет. В результате была создана жидкостная биопсия [54,55] — методика диагностики заболеваний, использующая экзосомы [55], циркулирующие опухолевые клетки, циркулирующую внеклеточную ДНК (вкДНК) и РНК опухолевого происхождения. Некротические или апоптотические клетки высвобождают в кровоток вкДНК, которая присутствует в плазме [ 54 , 55 ]. В 1948 году Мандель и Метаис обнаружили, что вкДНК присутствует в крови человека [56]. В 1977 году Leon et al. обнаружили, что больные раком имели повышенный уровень вкДНК по сравнению со здоровыми.

выми людьми [57]. В дальнейшем в в<sub>к</sub>ДНК онкологических больных была обнаружена онкоспецифическая ДНК, происходящая из злокачественной опухоли [55]. Это называется циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК). Соматические генетические изменения, специфичные для каждой опухоли, присутствуют при раке, и эти изменения отличают раковую ДНК от нераковой в<sub>к</sub>ДНК [54,55]. Возможность включения всего генетического материала опухоли и любых метастазов является одним из основных преимуществ цоДНК [54]. Кроме того, молекулярный ландшафт рака может быть многократно протестирован неинвазивно с помощью цоДНК. Инвазивные и болезненные биопсии тканей этим не охвачены [54,55]. В прошлом сообщалось о высоких уровнях совпадения между цоДНК и мутационными профилями в соответствующих опухолях, особенно при раке молочной железы, колоректальном и немелкоклеточном раке легкого [55]. Было показано, что после операции цоДНК остается у пациенток с раком яичников, что свидетельствует о плохом клиническом прогнозе и более высокой чувствительности, чем у CA125 [62–58]. Согласно нескольким доказательным медицинским исследованиям, на диагностику и прогноз рака молочной железы, рака предстательной железы, немелкоклеточного рака легкого и других опухолей может положительно влиять цоДНК [61–68]. Zhou et al. [69] обнаружили, что цоДНК имеет положительную ценность для раннего выявления рака яичников с помощью систематического обзора и многофакторного анализа. Тем не менее, метаанализы прогностической значимости цоДНК при раке яичников до сих пор не проводились.

Циркулирующая опухолевая ДНК (цоДНК), особый тип ДНК, специфичный для опухолей, недавно был обнаружен в плазме крови пациенток и продемонстрировал сильную корреляцию с прогнозом рака яичников [70,71,72]. В выявлении и диагностике рака яичников этот новый неинвазивный биомаркер устанавливает новые стандарты. В последние годы мы наблюдаем заметный прогресс в понимании роли цоДНК в раке яичников и методах ее обнаружения, особенно в последние пять лет, с момента первого обнаружения цоДНК при раке яичников в 2012 году [73].

### **Краткий обзор цоДНК**

С точки зрения прогностических или диагностических биомаркеров для выявления и отслеживания рака, цоДНК начинает показывать многообещающие результаты. Первоначально в 1970-х годах [74] было задокументировано, что кровь больных раком содержит цоДНК. Внеклеточная ДНК (в<sub>к</sub>ДНК) высвобождается в кровоток во время фаз некроза, апоптоза или активного высвобождения опухоли. Часть общей цоДНК используется для создания в<sub>к</sub>ДНК [75], а период полураспада цоДНК в кровотоке составляет менее двух часов [76]. цоДНК состоит из ко-

ротких фрагментов ДНК (150-200 пар оснований). Обнаружение цоДНК является многообещающим диагностическим инструментом из-за этого свойства, а также из-за ее периода полувыведения в крови. Комплексные исследования, охватывающие несколько первичных типов опухолей (например, рак яичников, мочевого пузыря и колоректального рака) и/или стадии, выявили 6-логарифмические различия в содержании цоДНК [77, 78]. Кроме того, было замечено, что цоДНК существует более чем в 50% большинства типов рака [70] и демонстрирует заметную связь с молекулярной патологией солидных опухолей [75, 79, 80]. Кроме того, вместо того, чтобы просто отображать часть генома опухоли, цоДНК может позволить визуализировать весь геном. Кроме того, серийный сбор образцов стал возможен благодаря анализу цоДНК, который является неинвазивным для получения опухолевой ткани с помощью биопсии и позволяет оценить количественные и композиционные изменения с течением времени. Важно отметить, что анализ цоДНК выявил эволюционную адаптацию к ингибиторам химиотерапии на основе платины. Неинвазивное тестирование для диагностики рака в настоящее время становится все более распространенным благодаря достижениям в технологиях анализа и выделения цоДНК [81, 82]. Вообще говоря, цоДНК становится все более и более популярным как клинически жизнеспособное решение, которое может представлять гетерогенность опухоли как в пространстве, так и во времени.

### **Методы обнаружения цоДНК**

Анализ цоДНК был использован в недавнем проспективном исследовании для выявления генных мутаций при раке яичников. У 94% (48 из 51) пациентов с мутацией образцы крови полностью соответствовали хирургической верификации и были связаны с выживаемостью без прогрессирования (ВБП) [78]. Столь высокая эффективность детектирования объясняется развитием технологий геномного анализа. В настоящее время существует ряд методов, разработанных для выявления мутаций цоДНК кровотока, специфичных для карциномы, включая методы на основе ПЦР и секвенирование нового поколения (NGS). Анализ цоДНК эффективно проводится с использованием методов, основанных на ПЦР, хотя эти методы эффективны только для выявления ограниченного набора хорошо известных мутаций. Цифровая ПЦР (dPCR) и капельная dPCR (ddPCR), две технологии ПЦР третьего поколения, продемонстрировали высокую специфичность (81%) и гиперчувствительность (99%) к известному месту рака яичников. [77, 83, 84]. Биологические образцы мутантов-мишеней или дикого типа могут быть проанализированы с помощью флуоресцентных зондов, что делает возможным количественное определение нуклеиновых кислот в абсолютном выражении. В отличие от этого, NGS позволяет высокочувствительно обнаруживать гены в

нескольких областях генома в одном анализе и используется для профилирования мутаций ДНК и определения бремени мутаций в опухолях [85]. Другие методы имеют широкий спектр применения, включая оценку мутаций опухолей, бремя [86], обнаружение эпигенетических изменений, а также диагностику или обнаружение мутаций резистентности [87,88]. Одним из таких методов является полногеномное секвенирование (WGS). Другим методом является персонализированное профилирование рака с помощью глубокого секвенирования (CAPP-Seq), которое использует NGS для анализа цоДНК при раке яичников. В целом, рак яичников показал высокую диагностическую чувствительность и специфичность для анализа цоДНК с использованием ряда методов.

### **Прогнозирование и выявление минимальной остаточной опухоли яичника**

Многие пациенты имеют множественные мутации в своих опухолях после хирургической резекции по поводу рецидива опухоли, которая обычно возникает в отдаленных метастатических участках, происходящих от первичной опухоли. Трудно отличить пациентов с минимальным остаточным заболеванием от тех, кто действительно достиг ремиссии после хирургической резекции. Исследования показали, что анализ цоДНК является более точным предиктором ответа на лечение и рецидива заболевания, чем визуализация или СА-125. Он также может быстрее предсказать прогрессирование или ответ на лечение [ 89 , 90 , 91 ]. Исследование Pereira *et al.* [90] показало, что остаточное присутствие опухоли может быть идентифицировано с помощью индивидуализированной цоДНК. Кроме того, они продемонстрировали, что обнаружение цоДНК имеет 7-месячный прогностический период, что было дольше, чем у КТ. Паркинсон и др. [91] показали, что цоДНК у пациенток с рецидивирующими HGSOC коррелирует с размером опухоли в начале лечения в исследовательском анализе с использованием цоДНК в качестве биомаркера для оценки ответа на лечение при минимальных остаточных опухолях яичников. Кроме того, они подчеркнули, что пациенты, у которых уровень цоДНК снизился более чем на 60%, имели заметно более длительное время для прогрессирования, чем те, у кого уровень снизился на 60% или меньше. Кроме того, Harris *et al.* [92] обнаружили, что цоДНК плазмы крови обеспечивает лучшую терапевтическую эффективность за счет соматических хромосомных перестроек и для мониторинга онкологических больных на предмет рецидивов. Эти результаты подчеркивают потенциальное использование обнаружения мутаций цоДНК в качестве раннего индикатора рецидива и подразумевают, что уровни цоДНК коррелируют с рецидивом рака у пациентов.

## Список литературы

1. Сухарева И.А., Заурова М.Б., Середа Е.В., ЭнзельД.А., 2021
2. Yoneda A., Lendorf M.E., Couchman J.R., Multhaupt H.A. Breast and ovarian cancers: A survey and possible roles for the cell surface heparan sulfate proteoglycans. *J. Histochem. Cytochem.* 2012;60:9–21.  
doi: 10.1369/0022155411428469. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68:394–424. doi: 10.3322/caac.21492. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71:209–249.  
doi: 10.3322/caac.21660. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Zhu X., Lang J. Programmed death-1 pathway blockade produces a synergistic anti-tumor effect: Combined application in ovarian cancer. *J. Gynecol. Oncol.* 2017;28:e64. doi: 10.3802/jgo.2017.28.e64. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Maine C.J., Aziz N.H., Chatterjee J., Hayford C., Brewig N., Whilding L., George A.J., Ghaem-Maghami S. Programmed death ligand-1 over-expression correlates with malignancy and contributes to immune regulation in ovarian cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 2014;63:215–224. doi: 10.1007/s00262-013-1503-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Menon U., Gentry-Maharaj A., Burnell M., Singh N., Ryan A., Karpinskyj C., Carlino G., Taylor J., Massingham S.K., Raikou M., et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;397:2182–2193.  
doi: 10.1016/S0140-6736(21)00731-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Cho K.R., Shih Ie M. Ovarian cancer. *Annu. Rev. Pathol.* 2009;4:287–313. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092246. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Openshaw M.R., Fotopoulos C., Blagden S., Gabra H. The next steps in improving the outcomes of advanced ovarian cancer. *Womens Health.* 2015;11:355–367. doi: 10.2217/WHE.15.6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

## **ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО - НЕКРОТИЧЕСКОГО ЭНТЕРОКОЛИТА У НОВОРОЖДЕННЫХ**

**Раупов Ф.С.,<sup>1</sup> Каримов К.Р.<sup>2</sup>**

Бухарский государственный медицинский институт<sup>1</sup>

Бухарский областной детский многопрофильный медицинский центр<sup>2</sup>

**Резюме.** С клинической точки зрения некротический энтероколит отличается широким спектром вариантов течения заболевания: от легких случаев до тяжелых форм, осложняющихся некрозом кишечника, перфорацией, перитонитом и сепсисом. Как правило, болезнь развивается в первые две недели жизни, однако у 16% пациентов возникает сразу после рождения.

**Ключевые слова:** некротический энтероколит, желудочно-кишечный тракт, новорожденные.

## **ЯНГИ ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРДА ЯРАЛИ-НЕКРОТИК ЭНТЕРОКОЛИТНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**Раупов Ф.С.,<sup>1</sup> Каримов К.Р.<sup>2</sup>**

Бухоро давлат тиббиёт институти<sup>1</sup>

Бухоро вилоят болалар кўп тармокли тиббиёт маркази<sup>2</sup>

**Резюме.** Клиник нуқтаи назардан, некротик энтероколит касалликнинг кенг варианatlари билан тавсифланади: енгил ҳолатлардан оғир шаклларгача, ичак некрози, тешилиши, перитонит ва сепсис билан асоратланади. Асосан касаллик чақалоқлар ҳаётининг дастлабки икки ҳафтасида ривожланади, аммо беморларнинг 16 фоизида у түгилгандан кейин дарҳол содир бўлади.

**Калим сўзлар:** некротик энтероколит, ошқозон-ичак тракти, чақалоқлар.

## **OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ULCERATIVE - NECROTIC ENTEROCOLITIS IN NEWBORNS**

**Raupov F.S.,<sup>1</sup> Karimov Q.R.<sup>2</sup>**

Bukhara state medical institute<sup>1</sup>

Bukhara regional children's multidisciplinary medical center<sup>2</sup>

**Resume.** From a clinical point of view, necrotizing enterocolitis is characterized by a wide range of variants of the course of the disease: from mild cases to severe forms, complicated by intestinal necrosis, perforation, peritonitis and sepsis. As a rule, the disease develops in the first two weeks of life, but in 16% of patients it occurs immediately after birth.

**Key words:** necrotizing enterocolitis, gastrointestinal tract, newborns.

**Введение.** Некротический энтероколит (НЭК) - одно из наиболее тяжелых заболеваний у новорожденных, при котором органом-мишенью является кишеч-

ник. По данным зарубежных авторов, НЭК встречается с частотой 2,4 на 1000 новорожденных, которая составляет 2,1% среди всех детей, поступающих в неанатомические отделение интенсивной терапии. С клинической точки зрения НЭК отличается широким спектром вариантов течения заболевания: от легких случаев до тяжелых форм, осложняющихся некрозом кишечника, перфорацией, перитонитом и сепсисом. Как правило, болезнь развивается в первые две недели жизни, однако у 16% пациентов возникает сразу после рождения. На практике детские хирурги чаще встречаются с энтероколитом уже на стадии перитонита, когда прогноз для жизни больных ухудшается и летальность достигает 70%, а при обширных некрозах кишечника - 100%. НЭК - удел «выживших недоношенных», однако сегодня этот процесс часто диагностируется и у доношенных детей.

К факторам риска, которые могут предрасполагать к развитию данного заболевания, относят гипоксию, асфиксию, апноэ, патологию легких, гиповолемический шок, осложненное течение родов, длительность безводного периода более 6ч., врожденные пороки сердца, внутриутробную инфекцию, недоношенность, перинатальное поражение ЦНС, «агрессивное» энтеральное питание, особенности кровоснабжения кишечника у новорожденных.

Несмотря на полиэтиологичный характер развития НЭК, основной причиной заболевания является внутриутробная хроническая гипоксия плода. Другие сопутствующие факторы риска оказывают синергическое действие в патогенезе заболевания (И.Ю. Карпова, 2012).

**Материалы и их обсуждение.** В последнее время большое внимание уделяется повышению внутрибрюшного давления при прогрессирующем некротическом энтероколите и развитию синдрома интраабдоминальной гипертензии. В 2004 г. на конференции WSACS (World Society of the Abdominal Compartment Syndrom) интраабдоминальная гипертензия была определена следующим образом: это устойчивое повышение внутрибрюшного давления до 12 мм рт. ст. и более, которое регистрируется как минимум при трех стандартных измерениях с интервалом 4-6 ч.

Интраабдоминальная гипертензия является продромальной фазой развития синдрома брюшной полости (или синдрома интраабдоминальной гипертензии). Синдром интраабдоминальной гипертензии - это полиорганская недостаточность, обусловленная повышением внутрибрюшного давления в ограниченном пространстве, которое ведет к нарушению кровообращения, гипоксии и ишемии, расположенных в этом пространстве органов и тканей, способствуя выраженному снижению их функциональной активности вплоть до полного ее прекращения (Федоров Д.А. , 2012). Оказание помощи новорожденным детям в критическом

состоянии на этапе между госпитальной транспортировки является одной из наиболее острых проблем современной неонатологии и реанимации новорожденных. У новорожденных в критическом состоянии, доставленных в ОРИТ стационара III уровня спустя трое суток после рождения имело место более тяжелое течение патологического процесса с высокой вероятностью развития синдрома полиорганной недостаточности (Александрович Ю.С. и соавт., 2013).

Информативным методом для диагностики является ультрасонография, позволяющая выявить расширение кишечных петель, расслоение и утолщение кишечной стенки, жидкость и газ в брюшной полости. Ультразвуковое исследование (УЗИ) в режиме допплерографии позволяет оценить кровоток в сосудах бассейна верхней брыжеечной артерии и в некоторых случаях провести четкую градацию стадий некротического энтероколита, переход в некроз кишечной стенки, что требует активной хирургической тактики (Kathleen M., Moss L., 2012).

УЗИ необходимо проводить всем пациентам, особенно с неспецифическими рентгенологическими или сомнительными для некротического энтероколита клиническими признаками. С помощью данного метода можно также диагностировать локализацию свободной жидкости в брюшной полости с целью проведения парacentеза (Kathleen M., Moss L., 2012).

По данным зарубежных авторов, активно изучается роль воспалительных маркеров в развитии некротического энтероколита (Хворостов И.Н., Дамиров О.Н., Смирнов И.Е., 2013).

Среди большой группы потенциальных молекулярных прогностических факторов особое место занимают система матриксных металлопротеиназ, лактоферрин, кальпротектин, протеин, связывающий жирные кислоты. Матриксная металлопротеиназа – цинкодержащие эндопептидазы, которые синтезируются в латентной форме активируются путем протеолитического расщепления аминоконцевого домена или конформационных изменений, вызванных окислительным стрессом.

В физиологических условиях активность матриксных металлопротеиназ стехиометрически (1:1) регулируется их тканевыми ингибиторами (Хворостов И.Н., Дамиров О.Н., Смирнов И.Е., 2013).

Учитывая многообразие эффектов компонентов системы матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов в тканях, их изучение в качестве факторов прогноза и течения некротического энтероколита у детей представляется актуальным.

Кальпротектин - белок, содержащий в своем составе ионы кальция и цинка и обладающий бактериостатическим и фунгицидным действием *in vitro*. Кальпротектин является неинвазивным количественным прямым маркером активности

воспалительного процесса в кишечнике при неспецифических язвенных колитах, коррелирует с гистологической и эндоскопической картиной. Этот показатель используется для мониторинга ответа на лечение, выявления рецидивов, доказательства факта вовлечения тонкого отдела кишечника в воспалительный процесс (Kostakis I.D., Cholidou K.G., Vaiopoulos A. et al., 2013).

Зарубежные авторы упоминают о назначении ингибиторов воспалительных цитокинов при появлении признаков некротического энтероколита, в то время как в нашей стране данного опыта не имеется. По мнению некоторых авторов, для восстановления поврежденной слизистой применяют эпителиальный фактор роста (EGF), гепаринотерапию, интерлейкин-10, эритропоэтин, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), также пробиотики. Ряд исследований на животных показал положительный эффект при введении иммуноглобулина -А, L-аргинина, нитроглицерина как источника оксида азота, пентоксифиллина как ингибитора фактора роста некроза опухоли (Parigi G B., 2010).

Обязательным компонентом терапии являются антибиотики широкого спектра действия. Предпочтение отдается цефалоспоринам III поколения в сочетании с аминогликозидами. Альтернативой им служат имипенем с метронидазолом. Однако бесконтрольное использование антибиотиков показало неэффективность терапии. Антибиотики должны действовать не только против бактерий, встречающихся при некротическом энтероколите, но и против нозокомиальной флоры (Kathleen M., Moss L., 2012).

Один из самых сложных вопросов - определение критериев для выполнения хирургического лечения. Практически все хирурги единодушны в том, что перфорация или некроз кишки служит показанием к операции. В идеале операция должна быть произведена только после четкого ограничения зон некроза, но до развития перфорации. В то же время диагностика некроза кишечника до развития перфорации очень сложна (Федоров Д.А., 2012). По данным зарубежных авторов, летальность остается высокой и составляет от 18 до 40%, достигая при обширных некрозах кишечника 95-100%. Для лечения некротического энтероколита у новорожденных чаще всего применяются два метода: резекция некротизированных участков кишечника с энтеростомией либо с первичным анастомозом (Федоров Д.А., 2012). Между сторонниками этих двух методов происходит активная дискуссия. В последнее время некоторыми авторами обсуждается вопрос первичного перitoneального дренирования путем лапароцентеза.

В 1977 г. перitoneальное дренирование как метод лечения некротического энтероколита было описано S. Ein и его коллегами. Изначально такая операция была предложена для стабилизации состояния пациентов с тяжелым течением заболевания, чтобы в дальнейшем выполнить лапаротомию. Позже перitoneальное

дренирование стали выполнять как отдельный метод лечения. В настоящее время нет четких критериев, когда необходимо выполнять лапаротомию после перitoneального дренирования, а когда вести больного только на дренаже. Анализируя отдаленные результаты лечения, можно сказать, что самым распространенным осложнением является синдром короткой кишки. Практически каждый четвертый новорожденный, перенесший некротический энтероколит, страдает данным синдромом. Это осложнение распространяется и на детей, которые не подвергались хирургическому лечению. Несмотря на нормальную длину кишки, всасывательная способность на участках, которые были вовлечены в воспалительный процесс у недоношенных, которые получали консервативную терапию остается низкой. Кроме того, главной проблемой у новорожденных, выживших после некротического энтероколита, остаются неврологические нарушения. Они проявляются нарушением зрения, слуха, задержкой психомоторного развития и др. Такие дети имеют трудности с адаптацией в социальной среде (Kathleen M., Moss L., 2012).

Все вышеизложенное определяет актуальность выбранной темы для диссертационного исследования. В связи с указанными доводами решение вышеуказанных проблем посредством выполнения запланированной научно-исследовательской работы является своевременным и актуальным.

**Вывод.** Таким образом, лечение детей с некротическим энтероколитом является сложной проблемой с высоким уровнем летальности. Многие спорные вопросы, касающиеся патогенеза, диагностики, хирургической тактики, остаются открытыми и требуют решения.

### Список литературы

1. Абдуманонов А. Оптимизация лечения некротизирующего энтероколита у новорожденных // SAI. 2022. №D8.
2. Алиева А.М. Генетические основы формирования и развития некротического энтероколита у недоношенных новорожденных // Биомедицина (Баку). 2021. №1.
3. Гаврилюк В.П., Донская Е.В., Северинов Д.А. Отдаленные осложнения некротического энтероколита новорожденных: заворот стенозированного участка тонкой кишки // НМП. 2022. №4.
4. Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Шишкина Т.Н., Михалев И.А., Арса А.В., Чеботаева Л.И. Диагностика и лечение некротического энтероколита недоношенных // Ростовский перинатол и педиат. 2014. №6.
5. Межлунян А.А., Панина О.С., Позгалева Н.В. Факторы риска развития некротического энтероколита у новорожденных // Саратовский научно-медицинский журнал. 2017. №3.
6. Мухамедов И.М., Юсупов М.И., Шайкулов Х.Ш. Дифференциальный диагноз энтероколитов у детей // Innov. 2022. №2 (27).
7. Надеев А.П., Карпов М.А., Абышев А.А., Овсянко Е.В. Патоморфологическая и этиологическая характеристика инфекционного поражения печени и желудочно-кишечного тракта у новорожденных // Эпидемиология и здравоохранение. 2020. №10 (182).
8. Нассер М.М. Заболеваемость и лечебно-диагностическая тактика ведения

новорожденных с язвенно-некротическим энтероколитом // БМИК. 2014. №5.

9. Писклаков А.В., Долгих Т.И., Федоров Д.А. Количество определение фекального трансферрина и гемоглобина для ранней диагностики некротизирующего энтероколита у новорожденных (предварительное сообщение) // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2015. №1.

10. Трунова Т.Ю., Разин М.П., Ершкова М.М., Егорчев Д.А., Скobelев В.А. Особенности течения некротизирующего энтероколита у новорожденных в отделениях второго этапа выхаживания // Вятский медицинский вестник. 2019. №1 (61).

11. Шишкина Т.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Кучеров Ю.И., Рехвиашвили М.Г. С - реактивный белок, прокальцитонин и сывороточный кальпротектин при некротическом энтероколите у недоношенных детей // Российский педиатрический журнал. 2016. №4.

12. Aceti A, Gori D, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, Fantini MP, Indrio F, Maggio L, Meneghin F, Morelli L, Zuccotti G, Corvaglia L; Italian Society of Neonatology. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review and meta-analysis. Ital J Pediatr. 2015 Nov 14;41:89. doi: 10.1186/s13052-015-0199-2.

13. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 10;(4):CD005496. doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub4. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2020 Oct 15;10:CD005496.

14. Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, Modi N. Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018 Mar;103(2):F182-F189. doi: 10.1136/archdischild-2017-313880.

15. Beghetti I, Panizza D, Lenzi J, Gori D, Martini S, Corvaglia L, Aceti A. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis. Nutrients. 2021 Jan 9;13(1):192. doi: 10.3390/nu13010192.

16. Bernabe-García M, Calder PC, Villegas-Silva R, Rodríguez-Cruz M, Chávez-Sánchez L, Cruz-Reynoso L, Mateos-Sánchez L, Lara-

Flores G, Aguilera-Joaquín AR, Sánchez-García L. Efficacy of Docosahexaenoic Acid for the Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. Nutrients. 2021 Feb 17;13(2):648. doi: 10.3390/nu13020648.

17. Blackwell SC, Gyamfi-Bannerman C, Biggio JR Jr, Chauhan SP, Hughes BL, Louis JM, Manuck TA, Miller HS, Das AF, Saade GR, Nielsen P, Baker J, Yuzko OM, Reznichenko GI, Reznichenko NY, Pekarev O, Tatarova N, Gudeman J, Birch R, Jozwiakowski MJ, Duncan M, Williams L, Krop J. 17-OHPC to Prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations (PROLONG Study): A Multicenter, International, Randomized Double-Blind Trial. Am J Perinatol. 2020 Jan;37(2):127-136. doi: 10.1055/s-0039-3400227.

18. Cacho NT, Parker LA, Neu J. Necrotizing Enterocolitis and Human Milk Feeding: A Systematic Review. Clin Perinatol. 2017 Mar;44(1):49-67. doi: 10.1016/j.clp.2016.11.009.

19. Costeloe K, Bowler U, Brocklehurst P, Hardy P, Heal P, Juszczak E, King A, Panton N, Stacey F, Whiley A, Wilks M, Millar MR. A randomised controlled trial of the probiotic *Bifidobacterium breve* BBG-001 in preterm babies to prevent sepsis, necrotising enterocolitis and death: the Probiotics in Preterm infantS (PiPS) trial. Health Technol Assess. 2016 Aug;20(66):1-194. doi: 10.3310/hta20660

20. Foster JP, Seth R, Cole MJ. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth weight neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 4;4(4):CD001816. doi: 10.1002/14651858.CD001816.pub3.

21. Garg BD, Balasubramanian H, Kabra NS. Physiological effects of prebiotics and its role in prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Aug;31(15):2071-2078. doi: 10.1080/14767058.2017.1332041.

22. Garg BD, Kabra NS, Bansal A. Role of delayed cord clamping in prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Jan;32(1):164-172. doi: 10.1080/14767058.2017.1370704.

23. Garg P, Pinotti R, Lal CV, Salas AA. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis

- in preterm infants: an updated meta-analysis of observational data. *J Perinat Med.* 2018 Aug 28;46(6):677-685. doi: 10.1515/jpm-2017-0162.
24. Haricharan RN, Gallimore JP, Nasr A. Primary anastomosis or ostomy in necrotizing enterocolitis? *Pediatr Surg Int.* 2017 Nov;33(11):1139-1145. doi: 10.1007/s00383-017-4126-z.
  25. Hock AM, Chen Y, Miyake H, Koike Y, Seo S, Pierro A. Initiation of Enteral Feeding After Necrotizing Enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg.* 2018 Feb;28(1):44-50. doi: 10.1055/s-0037-1604436.
  26. Janssen Lok M, Miyake H, Hock A, Daneman A, Pierro A, Offringa M. Value of abdominal ultrasound in management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2018 Jun;34(6):589-612. doi: 10.1007/s00383-018-4259-8.
  27. Jasani B, Patole S. Standardized feeding regimen for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated systematic review. *J Perinatol.* 2017 Jul;37(7):827-833. doi: 10.1038/jp.2017.37.
  28. Jasani B, Rao S, Patole S. Withholding Feeds and Transfusion-Associated Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2017 Sep 15;8(5):764-769. doi: 10.3945/an.117.015818.
  29. Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, Mayock DE, Courtney SE, Robinson T, Ahmad KA, Bendel-Stenzel E, Baserga M, LaGamma EF, Downey LC, Rao R, Fahim N, Lampland A, Frantz ID III, Khan JY, Weiss M, Gilmore MM, Ohls RK, Srinivasan N, Perez JE, McKay V, Vu PT, Lowe J, Kuban K, O'Shea TM, Hartman AL, Heagerty PJ; PENUT Trial Consortium. A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2020 Jan 16;382(3):233-243. doi: 10.1056/NEJMoa1907423.
  30. Killion E. Feeding Practices and Effects on Transfusion-Associated Necrotizing Enterocolitis in Premature Neonates. *Adv Neonatal Care.* 2021 Oct 1;21(5):356-364. doi: 10.1097/ANC.00000000000000872.
  31. Korang SK, Safi S, Nava C, Gordon A, Gupta M, Greisen G, Lausten-Thomsen U, Jakobsen JC. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 May 17;5(5):CD013837. doi: 10.1002/14651858.CD013837.pub2.
  32. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Vohra S, Johnston L. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 12;2(2):CD004210. doi: 10.1002/14651858.CD004210.pub5.
  33. Mitchell K, Lytle A, Amin H, Shaireen H, Robertson HL, Lodha AK. Arginine supplementation in prevention of necrotizing enterocolitis in the premature infant: an updated systematic review. *BMC Pediatr.* 2014 Sep 10;14:226. doi: 10.1186/1471-2431-14-226.
  34. Morowitz MJ, Katheria AC, Polin RA, Pace E, Huang DT, Chang CH, Yabes JG. The NICU Antibiotics and Outcomes (NANO) trial: a randomized multicenter clinical trial assessing empiric antibiotics and clinical outcomes in newborn preterm infants. *Trials.* 2022 May 23;23(1):428. doi: 10.1186/s13063-022-06352-3.
  35. Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, Gregory KE, Kroll JS, McMurtry V, Ferris MJ, Engstrand L, Lilja HE, Hollister EB, Versalovic J, Neu J. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome.* 2017 Mar 9;5(1):31. doi: 10.1186/s40168-017-0248-8.
  36. Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 28; 6(6):CD007137. doi: 10.1002/14651858.CD007137.pub5. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Mar 31; 3:CD007137.
  37. Parker R. Probiotic guideline for necrotizing enterocolitis prevention in very low-birth-weight neonates. *Adv Neonatal Care.* 2014 Apr;14(2):88-95. doi: 10.1097/ANC.000000000000043.
  38. Pergialiotis V, Konstantopoulos P, Karampetsou N, Koutaki D, Gkioka E, Perrea DN, Papantoniou N. Calprotectin levels in necrotizing enterocolitis: a systematic review of the literature. *Inflamm Res.* 2016 Nov;65(11):847-852. doi: 10.1007/s00011-016-0963-9.
  39. Rai SE, Sidhu AK, Krishnan RJ. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis re-evaluated: a systematic review and meta-

- analysis. *J Perinat Med.* 2018 Aug 28;46(6):665-676. doi: 10.1515/jpm-2017-0048.
40. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr.* 2017 Apr 14;17(1):105. doi: 10.1186/s12887-017-0847-3.
41. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 15;10(10):CD005496. doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub5. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Jul 26;7:CD005496.
42. Siano E, Lauriti G, Ceccanti S, Zani A. Cardiogenic Necrotizing Enterocolitis: A Clinically Distinct Entity from Classical Necrotizing Enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg.* 2019 Feb;29(1):14-22. doi: 10.1055/s-0038-1668144.
43. Sun J, Marwah G, Westgarth M, Buys N, Ellwood D, Gray PH. Effects of Probiotics on Necrotizing Enterocolitis, Sepsis, Intraventricular Hemorrhage, Mortality, Length of Hospital Stay, and Weight Gain in Very Preterm Infants: A Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2017 Sep 15;8(5):749-763. doi: 10.3945/an.116.014605.
44. Szpecht D, Neumann-Klimasińska N, Błaszczyński M, Seremak-Mrozikiewicz A, Kurzawińska G, Cygan D, Szymankiewicz M, Drews K, Gadzinowski J. Candidate gene analysis in pathogenesis of surgically and non-surgically treated necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Mol Cell Biochem.* 2018 Feb;439(1-2):53-63. doi: 10.1007/s11010-017-3135-5.
45. Thomas JP, Raine T, Reddy S, Belteki G. Probiotics for the prevention of necrotising enterocolitis in very low-birth-weight infants: a meta-analysis and systematic review. *Acta Paediatr.* 2017 Nov;106(11):1729-1741. doi: 10.1111/apa.13902.
46. Wang Y, Song J, Sun H, Xu F, Li K, Nie C, Zhang X, Peng X, Xia L, Shen Z, Yuan X, Zhang S, Ding X, Zhang Y, Kang W, Qian L, Zhou W, Wang X, Cheng X, Zhu C. Erythropoietin prevents necrotizing enterocolitis in very preterm infants: a randomized controlled trial. *J Transl Med.* 2020 Aug 8;18(1):308. doi: 10.1186/s12967-020-02459-w.
47. Yang G, Wang Y, Jiang X. Diagnostic Value of Intestinal Fatty-Acid-Binding Protein in Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian J Pediatr.* 2016 Nov;83(12-13):1410-1419. doi: 10.1007/s12098-016-2144-9.
48. Yang Y, Guo Y, Kan Q, Zhou XG, Zhou XY, Li Y. A meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Braz J Med Biol Res.* 2014 Sep;47(9):804-10. doi: 10.1590/1414-431x20143857.
49. Yu W, Sui W, Mu L, Yi W, Li H, Wei L, Yin W. Preventing necrotizing enterocolitis by food additives in neonates: A network meta-analysis revealing the efficacy and safety. *Medicine (Baltimore).* 2017 May;96(21):e6652. doi: 10.1097/MD.0000000000006652.
50. Zani A, Lauriti G, Li Q, Pierro A. The Timing of Stoma Closure in Infants with Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Pediatr Surg.* 2017 Feb;27(1):7-11. doi: 10.1055/s-0036-1587333.

# **АНГИОГРАФИЯ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ КОНЕЧНОСТЕЙ**

**Наврузов Р.Р., Давлатов С.С.**

Бухарский государственный медицинский институт

**Резюме.** Одной из нерешенных проблем современной хирургии является лечение сочетанной травмы сосудов и костей конечностей. Сочетанные повреждения сосудов и костно-суставной системы составляют 4,3-10% от общего числа переломов костей конечностей. При лечении этого контингента больных перед хирургами часто возникает дилемма — проводить первичную ампутацию либо попытаться сохранить конечность. Несмотря на успехи в хирургическом лечении больных с сочетанными повреждениями артерий и костей конечностей, отмечается высокая частота ампутаций (3-60%) и летальных исходов.

**Ключевые слова:** ангиография, сосудов конечностей, мрт.

## **ANGIOGRAPHY FOR INJURIES TO THE MAIN VESSELS OF THE EXTREMITIES**

**Navruzov R.R., Davlatov S.S.**

Bukhara State Medical Institute

**Resume.** One of the unsolved problems of modern surgery is the treatment of combined vascular injury and limb bones. Combined vascular and osteoarticular system injuries account for 4.3-10% of the total number of limb bone fractures. When treating this contingent of patients, surgeons often face a dilemma — to perform primary amputation or to try to preserve the limb. Despite the success in the surgical treatment of patients with combined injuries to the arteries and bones of the extremities, there is a high frequency of amputations (3-60%) and deaths.

**Keywords:** angiography, limb vessels, MRI.

## **MUCHALAR ASOSIY TOMIRLARINING JARAHAHLARIDA ANGIOGRAFIYA**

**Navruzov R.R., Davlatov S.S.**

Buxoro davlat tibbiyot instituti

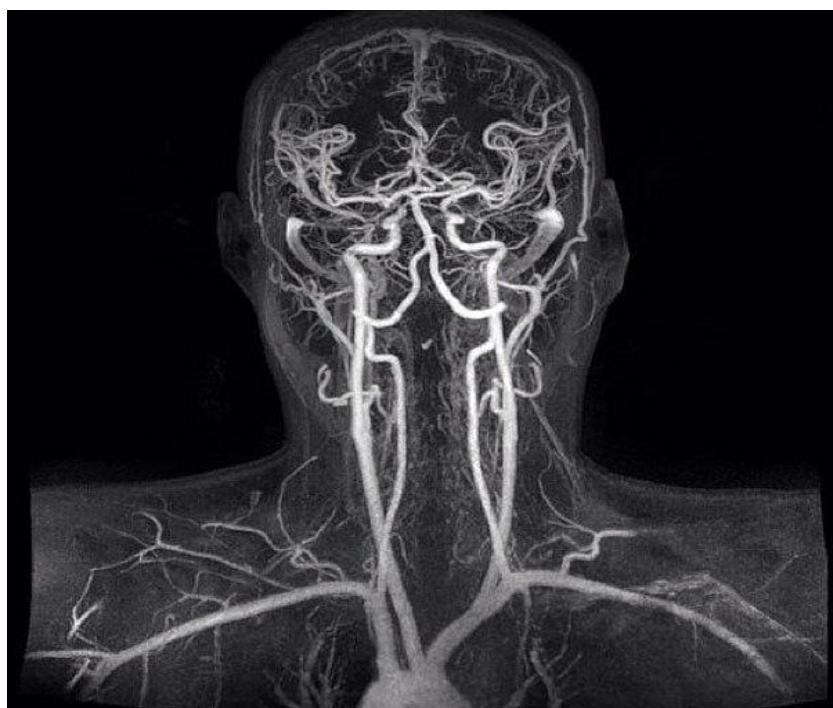
**Rezyume.** Zamonaviy jarrohlikning hal etilmagan muammolaridan biri bu qon tomirlari va oyoq-qo'llarning suyaklarining kombinatsiyalangan shikastlanishini davolashdir. Qon tomirlari va tayanch-harakat tizimining qo'shma shikastlanishlari oyoq-qo'l suyaklari sinishi umumiy sonining 4,3-10% ni tashkil qiladi. Bemorlarning ushbu guruhini davolashda jarrohlar ko'pincha dilemmaga duch kelishadi: birlamchi amputatsiyani amalga oshirish yoki oyoq-qo'lni saqlab qolishga harakat qilish. Arteriyalar va oyoq-qo'l suyaklarining qo'shma shikastlanishi bilan og'rigan bemorlarni jarrohlik davolashda erishilgan yutuqlarga qaramay, amputatsiyalar (3-60%) va o'limga olib keladigan natijalar yuqoriligidacha qolmoqda.

**Kalit so'zlar:** angiografiya, muchalar tomirlari, MRT.

Длительное время считалось, что одновременное повреждение костей и магистральных сосудов в мирное время случается редко. Увеличение травматизма

привело к тому, что частота костно-сосудистых повреждений значительно возросла. В настоящее время повреждение сосудов при переломах костей конечностей отмечается в 0,6-10% случаев, составляя в среднем 4-5%. До современного развития сосудистой хирургии чаще всего использовался единственный способ лечения — перевязка повреждённого сосуда, что сопровождалось целым рядом осложнений, одним из которых является гангрена и, как следствие, ампутация конечности.

Повреждения сосудов чаще происходят при переломах хирургической шейки плеча, надмыщелковых переломах плеча, переломах бедра в нижней трети, метафизарных переломах большеберцовой кости в верхней трети, вывихах голени. Так, надмыщелковый перелом плеча сопровождается травмой артерии в 8%, перелом бедра в нижней трети — в 11%, вывих голени — в 8%, внутрисуставной перелом большеберцовой кости — в 19%.



**Рис. 1.1. МРТ ангиография шеи (альтернативное название МР ангиография сосудов шеи или МРТ сосудов шеи)**

Анализ данных литературы показывает, что при хирургическом лечении больных с сочетанными травмами костей и крупных сосудов конечности возникают большие трудности, а исход весьма неблагоприятный. При выборе метода стабилизации костных отломков у больных с сочетанными травмами сосудов и костей конечности одни авторы отдают предпочтение наружным методам фиксации, другие — внутренним методам фиксации костных фрагментов. В то же время объем и очередность хирургической помощи нуждается в уточнении \*4,5,10+.

Диагностика повреждений магистральных сосудов часто вызывает определенные сложности, особенно в условиях массового поступления раненых с сочетанными и множественными ранениями. Ошибки в определении повреждения сосудов при закрытых тупых травмах в условиях мирного времени отмечаются довольно часто — у 30-50% от общего числа пострадавших с повреждениями магистральных сосудов конечностей. Сложность диагностики и причины неудовлетворительных результатов лечения сочетанных костно-сосудистых повреждений заключаются в том, что абсолютное их большинство сопровождается шоком, кровопотерей и ишемией конечности. Именно тяжесть состояния пострадавших обуславливает большое количество диагностических и тактических ошибок как на догоспитальном, так и на госпитальном этапе и является причиной значительного количества послеоперационных осложнений. Диагностика повреждений сосудов при переломах затруднена и часто происходит с опозданием. По данным В.К.Миначенко (1983), консультированы сосудистыми хирургами через сутки и более после травмы 28,8% пострадавших. Так, диагноз повреждения сосуда только после лечебного пособия по поводу перелома (гипсовая повязка, вытяжение и т.д.) был установлен у 27% пострадавших, причем у 16,2% из них была уже необратимая степень ишемии, потребовавшая выполнения первичной ампутации конечности.

По их мнению, важное значение рентгеноконтрастных исследований состоит в том, что они дают возможность не только диагностировать сосудистую патологию, но и определить характер повреждения конкретных сосудов. K.Inaba и соавторы \*19+ на основании 20- летнего опыта лечения ранений артерий в условиях мирного времени пришли к выводу, что срочная артериография является одним из основных способов диагностики и оценки эффективности лечения ранений сосудов. Во всех случаях применения этого метода был поставлен точный диагноз повреждения. При подозрении на повреждение магистрального сосуда при переломах костей должна шире использоваться ангиография. Использование ангиографии превращает диагностическую тактику из выжидательно-пассивной в активную. С ангиографией по информативности успешно конкурирует неинвазивный метод исследования — допплерография. Наибольшая информативность метода наблюдается при вычислении индекса sistолического давления — при снижении индекса ниже 0,7 можно с высокой степенью достоверности заподозрить полное повреждение артерии конечности. Метод может использоваться при системной гипотонии, а также для дифференциальной диагностики ишемии, связанной с травмой артерии, и при травматической ишемии мягких тканей и костей. По градиенту давления можно определить пристеночное повреждение сосуда, при выраженному отеке — сохранность кровотока в конечности, а также проходи-

мость сосуда. В норме разница давления на симметричных конечностях обычно не превышает 15 мм рт. ст.

Костно-сосудистые повреждения являются наиболее сложными для оперативного лечения. Именно в данном случае наиболее часто страдают мягкие ткани, что иногда неблагоприятно сказывается на результатах оперативного лечения. В литературе дискутируется вопрос о том, что выполнять в первую очередь – восстанавливать поврежденный сосуд или репонировать и фиксировать костные отломки? Большинство авторов считают, что в первую очередь должен быть выполнен остеосинтез, который создает благоприятные условия для восстановления сосуда и уменьшает вероятность травмирования и тромбоза последнего.

Однако есть мнение, что сосудистое восстановление должно иметь приоритет во времени перед восстановлением всех других повреждений. Это сводит к минимуму возможность развития необратимых ишемических расстройств. Но нужно позаботиться о том, чтобы избежать разрыва линии сосудистого шва, когда выполняется фиксация костных отломков. Кроме того, очень тщательно должна быть произведена оценка периферического кровообращения после фиксации перелома. Одни авторы считают принципиально важным в лечении сочетанных костно-сосудистых повреждений первым этапом проводить восстановление магистрального кровотока, после чего применять чрескостный остеосинтез по методу Илизарова. Очевидно, это должно решаться в каждом отдельном случае индивидуально, в зависимости от степени проявления ишемии конечности. После остеосинтеза требуется повторная ревизия магистральных сосудов с целью исключения тромбоза шунта, что наблюдали в нескольких случаях, когда восстановительная операция предшествовала остеосинтезу.

Количество предпосылок к начальной костной стабилизации или начальной реваскуляризации одинаково. Если восстановление сосуда предшествует стабилизации кости, то последующий остеосинтез может разрушить зону реконструкции, вызвать вторичное повреждение мягких тканей, нервов, неповрежденных коллатералей. При этом трудно определить оптимальную длину венозного шунта, используемого при реконструкции сосуда при отсутствии ригидности кости. Представляет интерес и предложение о первичной временной стабилизации области перелома в кратчайшие сроки, затем восстановлении кровотока, а после этого выполнении окончательной стабилизации места перелома. Если репозиция отломков и фиксация перелома требуют длительного времени, то восстановление сосуда и контроль венозных повреждений должны предшествовать ортопедическому восстановлению, а по окончании восстановления сосудистый хирург должен проверить проходимость анастомозов. На практике эта дилемма решается вместе травматологами и сосудистыми хирургами в каждом случае отдельно.

Таким образом, необходимы совершенствование и разработка дифференцированной тактики оказания неотложной хирургической помощи раненым с сочетанными ранениями костей и сосудов конечностей на этапах медицинской эвакуации, подготовка конкретных рекомендаций по приоритету и объему оперативных вмешательств.

## Литература

1. Абышов Н.С. Ближайшие и отдаленные результаты при травматических повреждениях артерий конечностей. Ангиол и сосуд хир 2002; 8 (4): 103-110.
2. Ахадов А.М. Особенности ангиохирургической помощи при огнестрельных ранениях магистральных сосудов конечностей в вооруженном конфликте. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д 2000; 25.
3. Дагаев С.Ш. Особенности оказания хирургической помощи при ранениях с повреждением кровеносных сосудов. Дис. ... канд. мед. наук. СПб 1999.
4. Дададжанова Ф.З. Хирургическая тактика при сочетанных огнестрельных костно-сосудистых ранениях конечности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Душанбе 2000.
5. Дудузинский К.Ю Восстановление дефекта артерии при костно-артериальных огнестрельных повреждениях конечностей. Фундаментальные исследования. 2007; 8: 12.
6. Жигунов А.К. Хирургическое лечение больных с сочетанными сосудисто-костными повреждениями конечностей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2007; 26.
7. Жигунов А.К., Асланов А.Д., Абазова И.С., Логвина О.Е. Хирургическое лечение повреждений конечностей. Вестн хир 2006; 165 (2): 45-47.
8. Жигунов А.К., Асланов А.Д., Кудрявцев Б.П. и др. Организационно-диагностические и лечебные мероприятия на догоспитальном этапе сопровождения пострадавших с сочетанными травмами при повреждениях конечностей. Мед катастроф 2006; 1 -2: 34-36.
9. Поярков В.Д., Данилов В.А. Коррекция кровообращения при лечении сочетанных травматических повреждений конечностей. Бюл Вост.-Сиб. науч центра СО РАМН 2007; 43: 151-151.
10. Самохвалов И.М., Завражнов А.А., Корнилов Е.А., Маргарян С.А. Хирургическая тактика при сочетанных огнестрельных ранениях конечностей с повреждением магистральных артерий. Вестн хир 2006; 165 (5): 45-49.

## СОДЕРЖАНИЕ

**Раупов Ф.С., Ташева Г.С.**

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОДОНТОГЕННЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
У ДЕТЕЙ С ПРЕМОРБИДНЫМ ФОНОМ.....

3

**Уроков Ш.Т., Абидов У.О., Саломов Н.И.**

ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЯЗВЕННЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ  
ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ.....

11

**Хабибова Н.Н., Олимова Д.В.**

ГЕМОДИАЛИЗ МУОЛАЖАСИ ОЛАДИГАН БЕМОРЛАРДА СТОМАТОЛОГИК  
КАСАЛЛИКЛАРНИ ДИАГНОСТИКАСИ.....

24

**Khasanov B.B.**

EXTRAGENITAL PATHOLOGY OF THE MOTHER AND FEATURES OF THE  
DEVELOPMENT OF THE THYMUS AND SPLEEN OF THE OFFSPRING DURING THE  
BREASTFEEDING PERIOD.....

31

**Мамедов У.С., Набиева Ф.С.**

МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВА РАКА ЯИЧНИКА. (ОБЗОР  
ЛИТЕРАТУРЫ).....

49

**Раупов Ф.С.,<sup>1</sup> Каримов К.Р.**

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО - НЕКРОТИЧЕСКОГО  
ЭНТЕРОКОЛИТА У НОВОРОЖДЕННЫХ.....

62

**Наврузов Р.Р., Давлатов С.С.**

АНГИОГРАФИЯ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ  
КОНЕЧНОСТЕЙ.....

70